



Abeona Therapeutics: Terapia génica para enfermedades genéticas graves

La empresa estadounidense tiene en marcha tres ensayos clínicos para el síndrome de Sanfilippo, una enfermedad ultra rara, en los que colabora el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

La compañía estadounidense Abeona Therapeutics, que tiene por objetivo desarrollar productos de terapia génica para enfermedades raras, está llevando a cabo tres ensayos clínicos de fase I/II para el síndrome de Sanfilippo (o mucopolisacaridosis tipo III) en los que participa el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Se trata de una enfermedad ultra rara, que afecta a entre 1 y 9 de cada millón de niños nacidos en el mundo¹. En los primeros pacientes tratados, los resultados de la terapia han sido prometedores, según informa el Dr. Juan Ruiz, director de Asuntos Médicos en Europa de Abeona Therapeutics.

El síndrome de Sanfilippo es en realidad un conjunto de cuatro enfermedades raras (las enfermedades de Sanfilippo tipo A, B, C y D), causadas por mutaciones en los genes de cuatro enzimas que participan en una misma ruta metabólica. “Las cuatro enzimas intervienen en el funcionamiento correcto de un orgánulo de la célula, el lisosoma, que se encarga de degradar y reciclar moléculas”, explica el Dr. Juan Ruiz. En concreto, estas enzimas se encargan de la degradación de un tipo de mucopolisacárido, llamado heparán sulfato. En el síndrome de Sanfilippo, el heparán sulfato no se puede degradar, con lo que se acumula dentro de los lisosomas e interfiere con su funcionamiento y el de las células. “Se produce un proceso inflamatorio y muerte celular, y eso afecta a todas las células del organismo”, añade el Dr. Ruiz.

El síndrome de Sanfilippo, sin embargo, afecta especialmente al cerebro. “Así como en otras partes del organismo las células pueden seguir funcionando a pesar del daño o se pueden renovar, en el cerebro las neuronas que se pierden no se regeneran. Con el tiempo, el daño se acumula y produce todos los síntomas de la enfermedad”, declara el Dr. Ruiz.

¹ Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2PR2e6v>

Es por eso que se trata de un síndrome degenerativo. A partir del año y medio de vida, los niños empiezan a tener problemas de aprendizaje, que afectan sobre todo al habla. Dejan de aprender palabras nuevas y empiezan a olvidar las que ya habían aprendido. También aparecen gradualmente otros síntomas, como un comportamiento agresivo y problemas con el sueño. Asimismo, los niños pueden desarrollar alteraciones de los rasgos faciales, un aumento del tamaño del hígado y problemas en el aparato digestivo. “En las fases tardías, se pierden funciones cognitivas, se deja de reconocer a la familia y se pierde la capacidad motora. Algunos niños dejan de andar y tienen que ir en silla de ruedas o tienen problemas para tragar”, señala el Dr. Juan Ruiz. En estos momentos no existe en el mercado ninguna terapia específica para el síndrome de Sanfilippo, y el deterioro progresivo hace que la mayoría de pacientes no sobrevivan a la segunda década de vida.

“Abeona Therapeutics nació como una compañía integral enfocada en desarrollar terapias génicas para enfermedades raras, en concreto las que afectan a un único gen, como la enfermedad de Sanfilippo”

La falta de tratamientos ha movido a las familias y asociaciones de pacientes a impulsar directamente la investigación. De hecho, un grupo de familias de pacientes con enfermedades raras, como es el síndrome de Sanfilippo, fueron quienes facilitaron el nacimiento de Abeona Therapeutics, al acudir a un equipo de investigadores del Nationwide Children’s Hospital, en Columbus (Estados Unidos), con el objetivo de buscar nuevas terapias para la enfermedad. Abeona Therapeutics nació como una compañía integral enfocada en desarrollar terapias génicas para enfermedades raras, en concreto las que afectan a un único gen. “El objetivo es ir a la raíz del defecto modificando genéticamente las células”, declara el Dr. Juan Ruiz. “Nuestra investigación es muy aplicada. Desde el momento en que hay un candidato, hacemos todo el proceso, desde las investiga-

ciones preliminares hasta los ensayos clínicos, para conseguir la aprobación del tratamiento y que se pueda llevar a los hospitales”.

Abeona Therapeutics ha desarrollado una terapia génica² que utiliza un vector viral derivado de un virus denominado AAV9 (virus adenoasociado serotipo 9). La mayoría de vectores virales no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, que separa la circulación sanguínea del sistema nervioso central para protegerlo de patógenos y sustancias tóxicas. Sin embargo, el vector derivado del AAV9 sí es capaz de sobrepasarla y llegar al cerebro. Es por eso que la terapia génica de Abeona Therapeutics se administra por vía intravenosa, poco invasiva, y a pesar de ello puede corregir la enfermedad de Sanfilippo donde es más dañina. “El sistema vascular está diseñado para llegar a todas las células del organismo. Al administrar la terapia por vía intravenosa, pensamos que el virus es accesible a todo el sistema nervioso”, remarca el Dr. Ruiz.

La compañía está ensayando esta estrategia en pacientes con las enfermedades de Sanfilippo A y B. En estos momentos hay en marcha un ensayo de fase I/II de cada una de las enfermedades centrado en niños muy jóvenes, en los que los daños pueden aún no ser irreversibles y el tratamiento puede dar mejores resul-

² La terapia génica consiste en introducir un gen funcional en las células de un paciente que tiene dicho gen mutado. Generalmente se utilizan, como vectores del gen, virus modificados genéticamente para que no causen enfermedades.

“Nuestra investigación es muy aplicada. Desde el momento en que hay un candidato, hacemos todo el proceso, desde las investigaciones preliminares hasta los ensayos clínicos, para conseguir la aprobación del tratamiento y que se pueda llevar a los hospitales”

Edificio de Abeona Therapeutics en Cleveland, Ohio (Estados Unidos), que alberga los laboratorios de investigación y desarrollo y las instalaciones de fabricación. Laboratorio de Abeona Therapeutics en Cleveland, Ohio (Estados Unidos). Fuente, Abeona Therapeutics



tados. El ensayo más avanzado es el de la enfermedad de Sanfilippo A³, que comenzó en 2016, y por el momento han recibido el tratamiento 14 niños, con resultados prometedores. “En todos los pacientes hemos conseguido disminuir de forma rápida los niveles de heparán sulfato”, afirma el Dr. Juan Ruiz. Por otra parte, “los niños más jóvenes que hemos tratado en la dosis alta mantienen las capacidades de aprendizaje y se separan claramente de la evolución natural de la enfermedad”, añade.

La empresa ha puesto en marcha otro ensayo para pacientes con Sanfilippo A de edad más avanzada, para comprobar si la terapia también puede ayudarles, y podría hacer lo mismo con la enfermedad de Sanfilippo B. En todos los ensayos participa el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, así como el Nationwide Children’s Hospital de Columbus (Estados Unidos) y, en el caso de Sanfilippo A, el Women’s and Children Hospital Network, en Adelaida (Australia). “Estamos trabajando para expandir los ensayos a otros países de Europa”, informa el Dr. Ruiz. El objetivo es superar uno de los mayores retos en la investigación clínica en enfermedades raras: conseguir un número de pacientes que las autoridades reguladoras consideren suficiente para que los resultados sean estadísticamente significativos.

³ Fuente, EU Clinical Trials Register: <https://bit.ly/33mdFqt>

Otra de las dificultades es hallar pacientes jóvenes, con la enfermedad en un estadio inicial. Al igual que en muchas otras enfermedades raras, el diagnóstico del síndrome de Sanfilippo suele retrasarse, ya que es poco conocido por los médicos. “Cuando llega, a veces la enfermedad está muy avanzada y eso dificulta el tratamiento”, lamenta el Dr. Ruiz. “El diagnóstico temprano es una de las claves para evitar que se acumule el daño neurológico, que es prácticamente irreversible. En los primeros estadios de la enfermedad se puede evitar la inflamación y el daño de las células”. Con las técnicas de análisis genético actuales, es posible identificar de forma fiable si un niño está afectado por el síndrome de Sanfilippo desde el momento en que nace. Sin embargo, al no haber tratamiento, no se diagnostica de forma generalizada como se hace en el caso de otras enfermedades congénitas con la prueba del talón. “Habría que dar un paso más y hacer el diagnóstico de enfermedades que tienen tratamientos en fase de investigación clínica. El problema de muchos ensayos de enfermedades raras es poder tratar a los pacientes cuando las posibilidades de mejora son reales. Y eso ahora es algo que se puede hacer”, subraya el Dr. Juan Ruiz.

“Los niños más jóvenes que hemos tratado en la dosis alta mantienen las capacidades de aprendizaje y se separan claramente de la evolución natural de la enfermedad”, informa el Dr. Juan Ruiz.

“Abeona Therapeutics está llevando a cabo ensayos clínicos para las enfermedades de Sanfilippo A y B, en los que participa el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela”

“Para la próxima década, nuestro objetivo es cumplir la misión de la compañía: trabajar juntos para desarrollar tratamientos para enfermedades en este momento devastadoras y mejorar la vida de pacientes y sus familias. Esperamos que los proyectos más tempranos lleguen a probarse en ensayos clínicos y las terapias lleguen al mercado”, destaca el Dr. Ruiz. La empresa tiene previsto aprovechar la experiencia obtenida en las terapias para Sanfilippo A y B para aplicarla en otras enfermedades raras. En los próximos años planean comenzar ensayos clínicos de terapias génicas para la enfermedad de Batten⁴, además de llevar a cabo un ensayo de fase III de terapia celular para la epidermólisis bullosa, que ya ha completado la fase I/II.

⁴ Enfermedad genética de aparición infantil, que se caracteriza por una pérdida de visión causada por una retinopatía, ataques epilépticos y deterioro de las capacidades cognitivas y motoras. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2WMT4Ju>



El Dr. Juan Ruiz, fotografiado en Barcelona durante su participación en el congreso anual de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular, en octubre de 2019. Fuente, Elsa Velasco



Logo de Abeona Therapeutics. Fuente, Abeona Therapeutics