

Rocket Pharmaceuticals: terapia génica para el tratamiento de enfermedades raras

La empresa biotecnológica estadounidense Rocket Pharmaceuticals está dedicada a desarrollar terapias génicas innovadoras para el tratamiento de enfermedades raras y graves que afectan mayoritariamente a pacientes pediátricos. Rocket ha firmado acuerdos de codesarrollo y licencia mundial exclusiva con instituciones españolas sobre nuevos tratamientos de terapia génica contra enfermedades raras que afectan a las células sanguíneas. En particular, en España la compañía trabaja actualmente con el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), a través de su área de Enfermedades Raras (CIBERER), y la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (FIIS-FJD). Asimismo, cuenta con la colaboración del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y el Hospital Vall d'Hebron. A nivel internacional, ha licenciado también programas de la estadounidense Universidad de California San Diego y de la sueca Universidad de Lund.

El trabajo conjunto entre estas diferentes organizaciones es una excelente muestra de la gran complejidad y del amplio espectro de capacidades y recursos necesarios para impulsar el desarrollo de nuevos tratamientos, reafirmando la necesidad de impulsar las colaboraciones entre la industria, los centros de investigación y el sector hospitalario para aumentar el índice de éxito en el desarrollo de tratamientos de vanguardia.

Objetivo: las enfermedades raras y graves

Los esfuerzos de Rocket Pharmaceuticals se centran en combatir diferentes enfermedades raras y graves que, en su mayoría, afectan a paciente pediátricos. Los programas licenciados de instituciones españolas comprenden la anemia de Fanconi tipo A (FA-A), la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo-I (LAD-I) y el déficit de piruvato quinasa (PKD). La anemia de Fanconi¹ es una dolencia hereditaria

¹ Fuente, Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD): <https://bit.ly/2Vx3N8L>



En la imagen, representantes de Rocket Pharma y de las instituciones involucradas en los acuerdos de colaboración en el campo de la terapia génica. Fuente: Rocket Pharma

que afecta a la médula ósea, resultando en una menor producción de todos los tipos de células sanguíneas. Actualmente el tratamiento para la anemia de Fanconi-A se encuentra en fase de desarrollo clínico en fase I/II. LAD-1² es una inmunodeficiencia primaria extremadamente poco frecuente y que se caracteriza por la presencia de infecciones bacterianas recurrentes graves que amenazan la vida del paciente. Esta enfermedad es debida a mutaciones en el gen que codifica

“La colaboración con investigadores académicos y clínicos en centros de investigación, universidades y hospitales siempre ha sido y será un valor fundamental para Rocket”

para la beta-2-integrina (ITGB-2), una proteína clave para la adhesión de los leucocitos (un tipo de glóbulos blancos) en los capilares sanguíneos y su posterior migración a los tejidos afectados por una infección. La deficiencia de piruvato quinasa es un trastorno metabólico caracterizado por una anemia hemolítica no esferocítica de grado variable debido a mutaciones congénitas en el gen que codifica para la piruvato quinasa en hígado y glóbulos rojos (PKLR). La piruvato quinasa es una enzima reguladora clave del metabolismo de los glóbulos rojos, cuya ausencia causa la muerte prematura de estas células.

La lista de enfermedades graves a las que se enfrenta la biotecnológica americana se completa con la osteopetrosis infantil maligna (IMO) y la enfermedad de Danon. IMO es un trastorno congénito que se define por un aumento progresivo de la densidad ósea debido a una alteración en la función de los osteoclastos, que puede provocar retraso del crecimiento lineal, problemas dentales, fracturas, alteraciones hematológicas, aumento en la frecuencia de infecciones, ceguera, sordera y parálisis facial, entre otros síntomas. La enfermedad de Danon, una condición genética extremadamente rara que se caracteriza por el debilitamiento del músculo cardíaco (cardiomiopatía) y de los músculos utilizados para el movimiento (miopatía de los músculos esqueléticos), es otro de los retos.

² Para mayor información sobre las enfermedades raras, se puede consultar la página Orpha.net: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

Con sede central en Nueva York, Rocket Pharma actualmente desarrolla ensayos clínicos para tres nuevos medicamentos para tratar respectivamente la anemia de Fanconi A, la deficiencia de la adhesión leucocitaria tipo 1 y la enfermedad de Danon y esperan “iniciar el ensayo para tratar la deficiencia de piruvato quinasa este mismo año”, detalla el doctor Gaurav Shah, director ejecutivo (CEO) y presidente de la compañía, quien añade que “nuestro objetivo es presentar una nueva terapia para tratar la osteopetrosis infantil maligna e iniciar ensayos clínicos en el año 2020”. El Dr. Shah es licenciado en medicina por la Universidad de Columbia y completó su residencia en hematología y oncología en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center.



“Cada enfermedad es única y necesita su propio enfoque, por lo que, aunque podemos aplicar transversalmente el conocimiento adquirido en cada indicación, cada dolencia presenta sus propios desafíos”

Rocket espera desarrollar y conseguir aprobación regulatoria para cinco productos de terapia génica para el año 2025. Su actual cartera comprende cuatro nuevas terapias en investigación centradas en vectores lentivirales³ para tratar la anemia de Fanconi de tipo A, la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1, la deficiencia de piruvato quinasa y la osteopetrosis infantil maligna. Además, a ellos se suma una terapia basada en un vector viral adeno-asociado para el tratamiento de la enfermedad de Danon. Los vectores virales son virus modificados que funcionan como vehículo para introducir material genético exógeno en el núcleo de una célula. El uso de virus como vectores de terapia génica requiere la eliminación de los genes que dotan al virus de su capacidad patógena, dejando únicamente aquellos que participan en la inserción del material genético, permitiendo así la incorporación del gen terapéutico de interés en las células enfermas del paciente, con la potencial compensación de la deficiencia que presenta el paciente.

En el caso de los vectores lentivirales, las células del paciente son extraídas y corregidas *ex-vivo* y posteriormente devueltas al paciente con la versión correcta del gen que origina la enfermedad mientras que los vectores adeno-asociados son directamente administrados al paciente.

En el caso de la anemia de Fanconi, se ha desarrollado un primer ensayo clínico, Fancolen-I, cuyo promotor es la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Niño Jesús, bajo la dirección del investigador principal, el Dr. Julián Sevilla, del Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, y coordinado por el Dr. Juan Bueren, investigador colaborador de la Fundación Botín y director de la División de Terapias Innovadoras del Sistema Hematopoyético⁴ del CIEMAT, CIBERER y FIIS-FJD. Fancolen-I ha contado con financiación del Ministerio de Sanidad y el 7º Programa Marco de la UE. Actualmente, Rocket continúa impulsando el desarrollo de esta terapia para Fanconi A con ensayos aprobados en Europa y en EE.UU.

³ Fuente, Wikipedia: https://es.wikipedia.org/wiki/Vector_viral

⁴ El sistema hematopoyético se puede definir como el conjunto de órganos y tejidos que se encargan de la formación y destrucción de los distintos elementos formes de la sangre. Estos órganos y tejidos hematopoyéticos funcionarán en mayor o menor medida según la etapa vital del individuo. Fuente, Blog de Laboratorio Clínico y Biomédico: <https://bit.ly/2wpmjoY>

Además, Rocket mantiene una estrecha colaboración con la División de Terapias Innovadoras del Sistema Hematopoyético (CIEMAT-CIBERER) para el desarrollo de otros programas clínicos para el tratamiento de LAD-I y PKD, coordinados por el propio Dr. Bueren y el Dr. José Carlos Segovia, respectivamente. Los programas clínicos se desarrollan en diferentes hospitales en España, incluyendo el Infantil Universitario Niño Jesús –con el Dr. Sevilla– el Universitario Fundación Jiménez Díaz –con el Dr. José Luis López Lorenzo– y el Vall d’Hebron –con la Dra. Cristina Díaz de Heredia–. “La colaboración con investigadores académicos y clínicos en centros de investigación, universidades y hospitales siempre ha sido y será, un valor fundamental para Rocket”, opina el Dr. Shah.

Este trabajo en equipo cuenta además con participación de organizaciones académicas de diferentes países, como son la University College of London, cotitular del vector lentiviral para el tratamiento de la deficiencia de la adhesión leucocitaria tipo I, con la sueca Universidad de Lund, en el caso de la osteopetrosis infantil maligna, o con la Universidad de California San Diego, en el caso de la enfermedad de Danon. Asimismo, Rocket cuenta con la colaboración de centros clínicos a nivel internacional como la Universidad de Stanford o la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA). “Tenemos plena confianza y respeto por nuestros colaboradores académicos como expertos en las enfermedades en las que han estado investigando durante un largo período, más de 20 años en algunos casos, y valoramos su contacto con las comunidades de pacientes y su conocimiento de un ámbito tan complejo como es el de las enfermedades raras”, aprecia Gaurav Shah. “Por nuestra parte, desde Rocket aportamos a estos proyectos una amplia experiencia en el desarrollo clínico de terapias para el tratamiento de enfermedades raras. La conjunción entre nuestra red de expertos y nuestra compañía es muy sólida, ya que entre todos reunimos un conocimiento científico profundo de las enfermedades y de las bases de nuestras terapias, así como de los procesos necesarios para el desarrollo exitoso de medicamentos”, concluye.

El reto de poder curar las enfermedades raras es un desafío permanente para empresas como Rocket. El mejor camino para su solución es afianzar las colaboraciones con centros de investigación, asociaciones de pacientes y médicos expertos

“Cada enfermedad es única y necesita su propio enfoque, por lo que, aunque podemos aplicar transversalmente el conocimiento adquirido en cada indicación, cada dolencia presenta sus propios desafíos”, analiza el CEO de Rocket. “Un gran reto es el conocimiento limitado sobre la historia natural de estas enfermedades raras debido al bajo número de pacientes en cada indi-



El icónico Empire State Building, sede de Rocket Pharma, fue iluminado con los colores que conmemoran el día internacional de las enfermedades raras de 2019, en honor de los pacientes y sus familias. Fuente: Rocket Pharma

cación y a que estos trastornos a menudo no son reconocidos y pueden ser mal diagnosticados”, continúa. “Nos estamos esforzando para aprender más sobre cada enfermedad, por ejemplo, con un estudio retrospectivo de la evolución natural de la deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 1 y un estudio prospectivo de la evolución natural de la enfermedad de Danon”, concluye. Para las organizaciones que se dedican a las enfermedades raras el reclutamiento de pacientes es uno de los grandes retos. Esta realidad se puede ilustrar considerando el número de personas afectadas en enfermedades que son extremadamente raras: la deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 1, con una estimación de 25 a 50 pacientes graves tratables anualmente en el mundo y la enfermedad de Danon, con una prevalencia menor de un caso por millón. El reto de poder curar las enfermedades raras es un desafío permanente para empresas como Rocket, que ha comprobado que el mejor camino posible para su solución es afianzar las colaboraciones con centros de investigación, asociaciones de pacientes y médicos expertos.