



O tema do segundo dia de *WORLD Symposium* foi Pesquisa Translacional. A seguir, leia o resumo de alguns dos trabalhos apresentados neste evento.

O Dr. Kevin Flanigan, do *Nationwide Children's Hospital*, de Columbus, Ohio, Estados Unidos, abordou os **Resultados provisórios do Transpher A, um ensaio clínico multicêntrico, de dose única, fase 1/2 da terapia gênica experimental ABO-102 para a síndrome de Sanfilippo tipo A (mucopolissacaridose IIIA)**. Neste estudo, vinte e um pacientes (0 a 2 anos de idade) foram incluídos em três coortes: Coorte 1,  $1,5 \times 10^{12}$  vg/kg, n = 3; Coorte 2,  $1 \times 10^{13}$  vg/kg, n = 3; Coorte 3,  $3 \times 10^{13}$  vg/kg, n = 15. A Coorte 3 foi associada a reduções rápidas, sustentadas e estatisticamente significativas de sulfato de heparan no líquido cefalorraquidiano (LCR) e nos biomarcadores sistêmicos e volumes hepáticos durante o seguimento. Pacientes mais jovens ( $\leq 30$  meses) mostraram preservação do desenvolvimento neurocognitivo dentro da faixa normal de uma criança não afetada cerca de 30 a 36 meses após a administração. Dessa forma, o ABO-102, um vetor baseado em scAAV9 que codifica o *hSGSH*, administrado para pacientes com MPS-IIIa, mostrou um perfil de segurança favorável em longo prazo e promoveu reduções significativas no LCR e biomarcadores sistêmicos (Coorte 3), com indicações claras de benefício neurocognitivo em pacientes mais jovens tratados antes da neurodegeneração avançada.<sup>1</sup>

Em seguida, a Dra. Lalitha Belur, da Universidade de Minnesota, Estados Unidos, apresentou o estudo **Tratamento de manifestações cardíacas, neurológicas e esqueléticas da MPS I murina com AAV9-IDUA: estudo de eficácia da dose vetorial e via de administração**. Para a determinação da via de administração e dose mais efetiva do vetor AAV9-IDUA, camundongos com MPS I de dois meses de idade foram tratados com um vetor AAV9-IDUA humano (doses variando de  $10^7$  a  $10^{10}$  vg) administrado pelas vias intratecal (IT), intravenosa (IV) e intratecal + intravenosa (IT+IV). Apenas na dose vetorial mais alta ( $10^{10}$  vg), observou-se correção bioquímica substancial, com níveis de IDUA restaurados e glicosaminoglicanos (GAGs) normalizados em todos os grupos de tratamento. Nessa dose, as funções da válvula cardíaca foram normalizadas e houve prevenção do déficit neurológico em todos os animais tratados. A análise esquelética mostrou normalização da largura do crânio, do diâmetro do arco zigomático e da cifose em camundongos MPS I tratados pelas vias IV e IT+IV, com tendência ao normal em camundongos tratados pela via IT. Assim, esses resultados indicam a dose mínima eficaz de  $10^{10}$  vg para ambas as vias de administração IV e IT, isoladamente ou em combinação, para prevenir o déficit neurocognitivo e melhorar as manifestações cardíacas e esqueléticas da MPS I murina como modelo para MPS I humana.<sup>2</sup>

O estudo **Transdução aprimorada e imunofenotipagem, demonstrando segurança pré-clínica e eficácia da terapia gênica com células-tronco hematopoéticas para mucopolissacaridose II com a terapia direcionada ao cérebro IDS.ApoEII**, foi discutido pelo Dr. Stuart Ellison, da Universidade de Manchester, Reino Unido. Em um estudo murino anterior, de prova de conceito, a abordagem de terapia gênica de células-tronco hematopoéticas direcionadas ao cérebro (HSCGT) com IDS lentiviral fundido a ApoEII (IDS.ApoEII) foi capaz de normalizar a patologia cerebral e o comportamento de camundongos MPS II, fornecendo maior correção em comparação com camundongos que receberam HSCGT com um vetor lentiviral expressando IDS normal ou que foram tratados com transplante alogênico de medula óssea convencional.<sup>3</sup> No presente estudo, após a imunofenotipagem em uma variedade de órgãos a partir do estudo de prova de conceito, observou-se a correção de vários marcadores de doença que estavam elevados após o tratamento com HSCGT. Além disso, desenvolveu-se um protocolo otimizado de transdução de células-tronco clínicas para MPS II. Este trabalho abre caminho para um ensaio clínico de fase I/II HSCGT em pacientes com MPS II.<sup>4</sup>

Em outro estudo interessante, o Dr. Troy Lund, da Universidade de Minnesota, Estados Unidos, analisou se **medula óssea e sangue do cordão umbilical são fontes equivalentes de células-tronco para a síndrome de Hurler**. Este estudo explorou a atividade do lisado leucocitário e da iduronidase plasmática (IDUA) em pacientes com MPS IH pós-transplante de células hematopoéticas (TCH) com sangue do cordão umbilical (n = 20) ou medula óssea (n = 9) (mediana de acompanhamento = 4,9 anos após o TCH). Os pacientes não estavam recebendo terapia de reposição enzimática. Os resultados demonstraram que o sangue do cordão umbilical ou a medula óssea são equivalentes em relação aos principais biomarcadores na MPS IH. A escolha da fonte de células-tronco para MPS IH deve depender do nível de correspondência de histocompatibilidade, da dose de células e da disponibilidade de doadores.<sup>5</sup>

A análise da **Morfologia quantitativa de ressonância magnética cerebral em formas graves e atenuadas de mucopolissacaridose tipo I** foi apresentada por Igor Nestrail, da Universidade de Minnesota, Estados Unidos. Neste estudo multicêntrico com protocolo uniforme de ressonância magnética quantitativa (qMRI) foram realizadas análises que consideram os efeitos do fenótipo da doença, idade e cognição. Diferenças relacionadas à idade foram observadas em ambos os

grupos de MPS I, atenuada e grave, mas mais acentuadamente na MPS IH, particularmente nas métricas de substância cinzenta cortical. Escores de QI foram inversamente associados com volume ventricular em ambos os grupos e espessura cortical apenas na MPS I atenuada. Assim, concluiu-se que medidas de qMRI distinguiram participantes com MPS I dos controles saudáveis, bem como formas graves de atenuadas. As trajetórias de neurodesenvolvimento relacionadas à idade em ambas as formas de MPS I diferiram dos controles saudáveis.<sup>6</sup> O artigo referente a essa pesquisa foi publicado na edição de fevereiro de 2022 do periódico *Molecular Genetics and Metabolism*.<sup>7</sup>

A progressão dos **Déficits antropométricos e articulares em crianças com mucopolissacaridose apesar dos tratamentos atuais em um estudo multicêntrico longitudinal de 10 anos** foi analisada pela Dra. Lynda Polgreen, do Instituto Lundquist, da Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA), Estados Unidos. Este estudo analisou anualmente 55 crianças com MPS IH (N=23), MPS IA (N=10), MPS II não neuropática (N=13) e MPS VI (N=9) durante 10 anos. A idade óssea correlacionou-se com a idade cronológica, sugerindo que a maioria dos participantes apresentou um tempo normal de puberdade. No entanto, apesar dos tratamentos atuais para MPS I, II e VI, a baixa estatura e as contraturas articulares persistiram e até pioraram com o tempo. Neste período, houve aumentos na média do índice de massa corporal que podem estar relacionados à inatividade devido às limitações físicas contínuas. É necessário aprimorar o tratamento para melhorar o crescimento e a contratura articular que podem afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes com MPS.<sup>8</sup>

A Dra. Lysa Berry, do Centro Médico do Hospital Infantil de Cincinnati, em Ohio, Estados Unidos, apresentou o estudo **Triagem neonatal para distúrbios lisossômicos: a experiência de Ohio**. O estado de Ohio, que tem a sétima maior taxa de natalidade nos Estados Unidos, começou a rastrear a doença de Krabbe em primeiro de julho de 2016 e a doença de Pompe (DP) e a MPS I em primeiro de novembro de 2017 por meio de espectrometria de massa em tandem. Dos 9.583 bebês triados para a doença, 341 (0,052%) apresentaram risco elevado para Krabbe, e testes de acompanhamento em 299 bebês revelaram dois com doença de Krabbe de início na infância, cinco com possível Krabbe de início tardio e 143 bebês com alelos de pseudodeficiência. De primeiro de novembro de 2017 a 30 de junho de 2021, 483.743 bebês foram rastreados para DP e MPS I. Destes, 42 completaram os testes de acompanhamento que revelaram quatro bebês com DP de início infantil, quatro com possível DP de início precoce não clássico, 21 com possível DP de início tardio e um bebê com pseudodeficiência. No total, 153 (0,032%) apresentaram triagem positiva para MPS I. Testes de acompanhamento em 139 bebês revelaram que foram quatro com MPS I/síndrome de Hurler, 10 com possível MPS I atenuada e 85 com pseudodeficiência. Em conclusão, a triagem neonatal permitiu a identificação precoce de 10 crianças com condições lisossômicas clássicas. Além disso, um número significativo de bebês com teste positivo apresentou pseudodeficiência ou formas de início tardio das doenças.<sup>9</sup>

#### Referências

1. Flanigan KM, Smith NJN, Couce ML, Escolar M, Truxal KV, McBride KL, et al. Interim results of Transpher A, a multicentre, single-dose, phase 1/2 clinical trial of ABO-102 investigational gene therapy for Sanfilippo syndrome type A (mucopolysaccharidosis IIIA). *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S43.
2. Belur L, Huber A, Mantone H, Robertson M, Smith M, Karlen A, et al. Treatment of cardiac, neurologic, and skeletal manifestations of murine MPS I with AAV9-IDUA: Efficacy study of vector dose and route of administration. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S22.
3. Gleitz HF, Liao AY, Cook JR, Rowiston SF, Forte GM, D'Souza Z, et al. Brain-targeted stem cell gene therapy corrects mucopolysaccharidosis type II via multiple mechanisms. *EMBO Mol Med*. 2018;10(7):e8730.
4. Ellison SM, Learmonth YI, Robinson J, Booth L, Gleitz H, Liao A, et al. Enhanced transduction and immunophenotyping demonstrates preclinical safety and efficacy of hematopoietic stem cell gene therapy for mucopolysaccharidosis II using an IDS.ApoEII brain targeted therapy. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S41.
5. Lund T, Eisengart J, Polgreen L, Braunlin E, Gupta A, Pasquali M, et al. Bone marrow and umbilical cord blood are equivalent stem cell sources for Hurler syndrome. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S77.
6. Nestrail I, Kovac V, Shapiro EG, Rudser KD, Mueller BA, Eisengart JB, et al. Quantitative brain MRI morphology in severe and attenuated forms of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S88.
7. Kovac V, Shapiro EG, Rudser KD, Mueller BA, Eisengart JB, Delaney KA, et al. Quantitative brain MRI morphology in severe and attenuated forms of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):122-32.
8. Polgreen LE, Fung EB, White KK, Harmatz P, Whitley CB, Miller BS. Anthropometric and joint deficits in children with mucopolysaccharidosis despite current treatments: A 10-year multi-site longitudinal study. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S100.
9. Berry L, Linard S, Leslie N, Ream M. Newborn screening for lysosomal disorders: The Ohio experience. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S23.