



No terceiro dia de *WORLD Symposium*, a Dra. Tippi MacKenzie apresentou a aula **Terapia de reposição enzimática pré-natal: lançamento do estudo clínico de fase I**. A Dra. MacKenzie é Professora de Cirurgia da Universidade da Califórnia, São Francisco, e Diretora do *Eli and Edythe Broad Institute for Regeneration Medicine*. Segundo a médica, a terapia pré-natal apresenta grandes vantagens como o sistema imune único e tolerante do feto, bem como a maior acessibilidade para as células-tronco.<sup>1</sup> Assim, o racional para a terapia pré-natal inclui prevenção da morte *in utero*, além da prevenção de danos aos órgãos do feto, como ao coração e ao fígado. Essa terapia pode aproveitar a janela única de desenvolvimento para penetrar na barreira hematoencefálica ou induzir tolerância à proteína ausente, abordando duas deficiências importantes da terapia pós-natal para várias doenças de lisossômicas.<sup>2</sup>

O desenho do estudo de fase I conta com quatro fases: confirmação do diagnóstico por meio de amniocentese, terapia de reposição enzimática (TRE) *in utero* a cada duas a quatro semanas entre 18 e 35 semanas de gestação pela veia umbilical, TRE após o nascimento e seguimento anual dessas crianças por cinco anos. O tratamento traz grandes benefícios, mas também há riscos como o de parto pré-termo, sangramento e reação alérgica. O estudo está com o recrutamento aberto.<sup>3</sup>

De acordo com a Dra. MacKenzie, neste evento houve a apresentação dos resultados do primeiro caso de TRE *in utero* de um feto com doença de Pompe de início na infância. Esta família apresenta a doença de Pompe com fenótipo grave com cardiopatia de início precoce. Após o diagnóstico pré-natal, aplicaram-se seis doses de TRE *in utero* a cada duas semanas após cerca de 25 semanas de gestação. O parto ocorreu a termo e o paciente estava com seis meses de idade na última avaliação. As funções cardíacas e motoras estavam normais, assim como os marcos de desenvolvimento. Em resumo, este caso demonstrou a viabilidade e a segurança da primeira administração humana de TRE *in utero*.<sup>4</sup>

Após a aula da Dra. MacKenzie, ocorreram as apresentações de estudos com o tema Aplicações Clínicas, incluindo resumos de Ensaio Clínico para Registro de Medicamentos.

O Dr. Simon Jones, da Universidade de Manchester, Reino Unido, abordou o estudo **Terapia gênica com células-tronco hematopoiéticas autólogas na MPS IIIA**. De acordo com o Dr. Jones, essa terapia gênica com células-tronco mobiliza células-tronco hematopoiéticas específicas do paciente para transdução *ex-vivo* com um vetor lentiviral contendo o gene *SGSH* impulsionado pelo promotor CD11b. Neste estudo clínico de fase 1/2, cinco crianças, de 6 a 24 meses de idade, com MPS IIIA rapidamente progressiva foram tratadas. Um mês após o transplante, a enzima *SGSH* em leucócitos estava 38 a 91 vezes acima do nível normal, estabilizando a partir de três meses após o transplante. Níveis significativos de *SGSH* também foram rapidamente detectados em linhagens CD15+, plasma e medula óssea, com *SGSH* no líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro ou acima da faixa normal seis meses após o transplante. Reduções marcadas no sulfato de heparan na urina (>90%) e no plasma (>82%) foram registradas, com normalização das taxas de glicosaminoglicanos na urina. Até o momento, não houve evento adverso grave relacionado ao produto.<sup>5</sup>

O estudo **Terapia gênica RGX-121 para o tratamento da mucopolissacaridose tipo II (MPS II) grave: análise provisória dos dados do primeiro estudo em humanos** foi apresentado pelo Dr. Roberto Giugliani, do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O RGX-121 é um capsídeo de sorotipo 9 de vírus recombinante adenoassociado que contém um cassete de expressão de iduronato-2-sulfatase humana (AAV9.CB7.hIDS). As crianças com idades entre 4 meses e 5 anos e MPS II grave receberam uma aplicação guiada por imagem de RGX-121 no sistema nervoso central (SNC). Os nove participantes foram inscritos em três coortes de dose (1,3 × 10<sup>10</sup>, 6,5 × 10<sup>10</sup> e 2,0 × 10<sup>11</sup> cópias do genoma/g de massa cerebral). O tempo de acompanhamento pós-administração variou de oito semanas a dois anos. Os níveis de sulfato de heparan no LCR mostraram reduções consistentes, e testes ainda provisórios de neurodesenvolvimento demonstraram aquisição contínua de habilidades em vários domínios. A expressão da iduronato-2-sulfatase no plasma, glicosaminoglicanos (GAGs) urinários totais e imagens de ultrassom abdominal sugeriram evidências da eficácia sistêmica do RGX-121. Dessa forma, o RGX-121 apresenta potencial para promover resultados clínicos sustentados em pacientes com MPS II.<sup>6</sup>

Já o estudo **Terapia gênica RGX-111 para o tratamento da MPS I grave: análise provisória dos dados do primeiro estudo em humanos** foi exposto pelo Dr. Raymond Wang, da Universidade da Califórnia, Estados Unidos. Neste estudo multicêntrico e aberto de fase 1/2 de escalonamento de dose, o primeiro em humanos, 11 participantes com MPS I com evidência documentada de envolvimento do SNC ou com quadro clínico grave e mais de 4 meses de idade receberam uma aplicação de RGX-111 em SNC para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia da terapia. O seguimento do estudo abrange 104 semanas de acompanhamento. Os dois primeiros participantes tratados receberam a Dose 1 e a participação continua na Dose 2 (1,0 × 10<sup>10</sup> e 5,0 × 10<sup>10</sup> cópias do genoma/g de massa cerebral, respectivamente). Os pacientes receberam terapia imunossupressora (prednisona, tacrolimo e sirolimo) por 48 semanas após a aplicação, período de corte dos dados para essa análise. Neste ponto, os resultados de seis participantes demonstraram que houve redução dos níveis de sulfato de heparan no LCR e de GAGs urinários, permanecendo abaixo de 30 g/mol, em todos os participantes. Além disso, os participantes demonstraram aquisição de habilidades cognitivas, de linguagem e de coordenação motora fina.<sup>7</sup>

O Dr. Giugliani também apresentou o estudo **Eficácia e segurança a longo prazo de pabinafusp-alfa (JR-141) na síndrome de Hunter (MPS-II): dados de 104 semanas dos ensaios clínicos no Japão e no Brasil**. O pabinafusp alfa (JR-141),

iduronato-2-sulfatase fundido ao anticorpo antirreceptor de transferrina humano, é projetado para cruzar a barreira hematoencefálica devido à neurodegeneração que ocorre na MPS II. Os resultados positivos em ensaios clínicos anteriores com pabinafusp alfa sugerem eficácia em relação aos sintomas somáticos e do SNC e, em decorrência desses resultados, o medicamento está aprovado no Japão.<sup>8,9</sup> Neste estudo, também realizado no Japão e no Brasil, avaliaram-se clinicamente 46 pacientes para gerar dados de eficácia e segurança por 104 semanas de seguimento. No estudo de fase 2/3 e no estudo de extensão subsequente no Japão, 2,0 mg/kg de pabinafusp alfa foram administrados semanalmente por via intravenosa (IV) a 28 pacientes, enquanto o estudo de fase 2 e o estudo de extensão subsequente no Brasil testaram três níveis de dose semanais (1,0, 2,0 e 4,0 mg/kg) de pabinafusp alfa IV em 20 pacientes. Entre os resultados, as concentrações de sulfato de heparan no LCR diminuíram acentuadamente e permaneceram baixas até 104 semanas em todos os indivíduos, incluindo em pacientes com redução de dose de 4,0 para 2,0 mg/kg. Os testes neurocognitivos mostraram estabilização ou melhora em longo prazo. Os volumes do fígado e do baço diminuíram significativamente em pacientes nunca submetidos à reposição enzimática e foram mantidos na maioria dos pacientes que trocaram de idursulfase para pabinafusp alfa. A eficácia do pabinafusp alfa em relação a outros sintomas somáticos foi comparável à da idursulfase convencional. Os eventos adversos relacionados ao medicamento foram leves ou moderados, transitórios e gerenciáveis. Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que o pabinafusp alfa pode tratar tanto o SNC quanto os sintomas somáticos na MPS II e, portanto, é um novo tratamento benéfico particularmente para pacientes com MPS neuropática, uma vez que a TRE convencional não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o SNC.<sup>10</sup>

Em seguida, o Dr. Ian O'Connor, da Universidade da Carolina do Sul, Estados Unidos, abordou o tema **Diagnóstico incidental de doenças lisossômicas por triagem expandida de portadores e teste genético direto ao consumidor**. A disponibilidade de sequenciamento em massa proporcionou mais acesso à triagem pan-étnica expandida de portadores. Além disso, também houve expansão dos testes genéticos diretos ao consumidor para mais alterações genéticas. Seis pacientes foram encaminhados para a clínica de genética de adultos com diagnóstico de doenças de depósito lisossômico por esse tipo de teste. Adicionalmente, três pacientes foram diagnosticados por testes familiares em cascata. À medida que mais genes são adicionados a esses testes e a utilização aumenta, espera-se que os diagnósticos incidentais aumentem proporcionalmente.<sup>11</sup>

O Dr. Shaun Brothers, da Universidade de Miami, Estados Unidos, falou sobre o **Desenvolvimento de resveratrol micelar solubilizado como tratamento de pequenas moléculas para MPS I**. Após a identificação de um produto natural, o resveratrol, que regula positivamente a atividade da  $\alpha$ -Liduronidase, testes com o composto em camundongos revelaram aumento da atividade da  $\alpha$ -Liduronidase cerebral e plasmática. A atividade enzimática também se mostrou maior em fibroblastos derivados de pacientes com redução significativa de GAGs. Como o composto é altamente suscetível ao metabolismo de primeira passagem, uma alteração na formulação foi necessária para aumentar a biodisponibilidade oral antes de iniciar os estudos clínicos. A nova formulação micelar aumentou significativamente as concentrações do medicamento em plasma sanguíneo tanto em animais quanto em humanos, assim como aumentou significativamente a atividade da  $\alpha$ -Liduronidase tanto periférica quanto cerebral em animais. Ensaio clínico adicional são necessários para determinar o potencial para resultados clinicamente significativos em pacientes com MPS I.<sup>12</sup>

#### Referências

1. Mold JE, McCune JM. Immunological tolerance during fetal development: from mouse to man. *Adv Immunol.* 2012;115:73-111.
2. Nguyen QH, Witt RG, Wang B, Eikani C, Shea J, Smith LK, et al. Tolerance induction and microglial engraftment after fetal therapy without conditioning in mice with Mucopolysaccharidosis type VII. *Sci Transl Med.* 2020;12(532):eaay8980.
3. ClinicalTrials.gov. In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases (IUERT). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04532047> Acesso em: 9 fev. 2022.
4. Cohen JL, Chakraborty P, Fung K, Schwab ME, Balia D, Young S. In utero enzyme replacement therapy in a fetus with infantile onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S33.
5. Jones SA, Kinsella JL, Potter J, Thrasher A, Booth C, Buckland K, et al. Clinical trial update: Ex-vivo autologous hematopoietic stem cell gene therapy in MPS IIIA. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S63.
6. Harmatza P, Escolar M, Ficcioglu C, Giugliani R, Nevoret ML, Fiscella M. RGX-121 gene therapy for the treatment of severe mucopolysaccharidosis type II (MPS II): Interim analysis of data from the first in-human study. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S54.
7. Wang R, Ficcioglu C, Giugliani R, Nevoret ML, Fiscella M, Yang L, et al. RGX-111 gene therapy for the treatment of severe mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Interim analysis of data from the first in-human study. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S126.
8. Giugliani R, Martins AM, So S, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-hTfR antibody, pabinafusp alfa, for MPS-II: A phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther.* 2021;29(7):2378-2386.
9. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021;29(2):671-9.
10. Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, et al. Long term efficacy and safety of pabinafusp-alfa (JR-141) in Hunter syndrome (MPS-II): 104-week data from the clinical trials in Japan and Brazil. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S48.
11. O'Connor I, Condit C, Kallish S. Incidental diagnosis of lysosomal diseases by expanded carrier screening and direct-to-consumer genetic testing. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S90.
12. Brothers S, Volmar CH, Chee NT, Wahlestedt C, Hayward M. Development of formulated resveratrol (micellar resveratrol) as a small molecule treatment for MPS I. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S27.