



Neste quarto dia de evento, houve a premiação para os novos tratamentos. A cerimônia contou a moderação do Dr. Chester Whitley, da Universidade de Minnesota, Estados Unidos, e com os representantes das duas empresas vencedoras.

O Dr. Whitley comentou que “esta é uma premiação especial, pois estamos entrando na revolução da engenharia genética, da engenharia de proteínas. Não é apenas produzir uma proteína, é alterá-la para que faça algo além do que faria normalmente. É muito emocionante, é um marco.”

Em reconhecimento ao alcance desses grandes marcos, o *WORLD Symposium* reconhece esse importante progresso com dois *New Treatment Awards* em 2022. Este prêmio homenageia novos tratamentos que agregam valor a pacientes com doenças lisossômicas, com aceitação geral, conforme evidenciado pela aprovação das autoridades reguladoras.

Este ano, o *WORLD Symposium* reconheceu duas importantes conquistas na terapia para doenças lisossômicas com aprovação regulatória. Os *New Treatment Awards* foram entregues à Sanofi Genzyme pela alfa-avalglicosidase (Nexvzyme®), aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, e à JCR Pharmaceuticals pelo pabinafusp alfa (IZCARGO®), com dados clínicos que mereceram a aprovação do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW) no Japão.

Apresentações do Fórum Contemporâneo

Iniciando a sessão, a Dra. Anna Bakardjiev, da Denali Therapeutics, Estados Unidos, apresentou o estudo **Resultados provisórios de 49 semanas de um estudo de fase 1/2 de DNL310 intravenoso em MPS II**. A DNL310 é uma proteína experimental de fusão de iduronato-2-sulfatase destinada ao tratamento da mucopolissacaridose (MPS) II por meio de infusão intravenosa (IV) semanal. O medicamento foi projetado para distribuição eficiente no sistema nervoso central (SNC) e em tecidos periféricos. Após a troca de tratamento de iduronato-2-sulfatase para DNL310, os glicosaminoglicanos (GAGs) totais, o heparan e o dermatan sulfatos na urina diminuíram, sugerindo atividade enzimática periférica adicional em comparação com o tratamento padrão. Todos os pacientes alcançam normalização heparan sulfato do líquido cefalorraquidiano (LCR) e redução dos lipídios lisossômicos no LCR. Esses dados sugerem benefício potencial de DNL310 em SNC em uma terapia IV uma vez por semana para o tratamento de MPS II.¹

O **Resumo de dados não clínicos para o HMI-203, terapia gênica candidata ao desenvolvimento para MPS II** foi exposto pela Dra. Laura Smith, também da Homology Medicines, Estados Unidos. A aplicação de uma dose IV da terapia gênica experimental HMI-203 em um modelo murino de MPS II resultou em níveis séricos significativos de iduronato-2-sulfatase funcional após um dia de aplicação, com pico em uma semana e estabilidade por até 52 semanas (final do estudo). A expressão robusta de iduronato-2-sulfatase reduziu significativamente os GAGs para níveis semelhantes aos dos camundongos do tipo selvagem (WT) no cérebro e órgãos periféricos, bem como no LCR e na urina. Em 52 semanas, a integridade dos lisossomos celulares foi semelhante à observada em camundongos WT em órgãos periféricos e nas regiões do SNC avaliadas. Além disso, demonstrou-se melhora dos sintomas fenotípicos associados a deformidades cranianas e articulares. Juntos, esses dados não clínicos apoiam o HMI-203 como um candidato à terapia gênica para o tratamento da MPS II.²

Em seguida, a Dra. Jacinthe Gingras, da Homology Medicines, Estados Unidos, apresentou o processo de elaboração do **Desenho de ensaio clínico para terapia gênica experimental com HMI-203 para MPS II**. Antes de seu primeiro ensaio clínico em humanos com o HMI-203, a empresa buscou a contribuição dos principais líderes de opinião (KOL) para elaborar o projeto dos ensaios clínicos. Os pesquisadores conduziram entrevistas 1:1 com seis KOLs em um esforço para obter informações sobre desfechos clínicos e definir critérios que possam prever a descontinuação segura da terapia de reposição enzimática após a administração do HMI-203. Os KOLs concordaram que a atividade da iduronato-2-sulfatase no plasma, os níveis urinários de GAGs e o teste de caminhada de 6 minutos são parâmetros significativos para o protocolo de descontinuação da terapia de reposição enzimática para consideração no ensaio clínico de terapia gênica com HMI-203.³

A Dra. Nidal Boulos, da Regenxbio, Estados Unidos, apresentou o estudo para a **Identificação de um biomarcador que diferencia as formas neuronopáticas de MPS I e MPS II**. Atualmente, não existem biomarcadores preditivos ou prognósticos capazes de diferenciar formas neuronopáticas de não neuropáticas de MPS antes do início dos sintomas neurológicos. Pesquisadores desenvolveram um método de espectrometria de massa bioanalítica e o validaram para a quantificação de quatro dissacarídeos (D2S6, D0A0, D0S0 e D0A6) do heparan sulfato no LCR. Ao comparar a composição dos dissacarídeos avaliados, a concentração de D2S6 no LCR separou a MPS I e a MPS II neuronopática de não neuropática. O D2S6 é um dissacarídeo altamente sulfatado gerado exclusivamente a partir dos domínios N-sulfatados do heparan sulfato conhecidos por mediar interações com ligantes de proteínas em processos fisiológicos críticos, incluindo neuropatologia cerebral.⁴

A apresentação do **Desenvolvimento de uma nova terapia para MPS I com base em células não virais encapsuladas que penetra na barreira hematoencefálica** foi realizada pela Dra. Erika Pearson, da Sigilon Therapeutics, Estados Unidos. A administração de células humanas alogênicas secretoras de α -Liduronidase protegidas dentro de esferas de camada dupla pode viabilizar a entrada desta enzima pela barreira hematoencefálica. As esferas são tipicamente compostas por uma linha celular humana estável geneticamente modificada para expressar e secretar constitutivamente a proteína terapêutica; um compartimento interno de alginato modificado otimizado para função celular; e uma camada externa de alginato modificada com uma nova pequena molécula, projetada para evitar rejeição imune e supercrescimento fibrótico pericapsular após a administração no paciente. Após 21 dias da aplicação intraperitoneal em camundongos com MPS I, observaram-se aumento na atividade de α -liduronidase humana e redução nos níveis GAGs no tecido cerebral. Além disso, notou-se diminuição nos níveis GAGs em tecidos sistêmicos, como fígado, baço, rim, pulmão e coração. Os pesquisadores acreditam que a terapia celular é uma abordagem com potencial de mudar fundamentalmente o paradigma de tratamento da MPS I.⁵

Em outro estudo interessante, **Linfócitos B humanos transpostos para iduronidase corrigem a deficiência enzimática e a doença de armazenamento de GAGs em camundongos com MPS I imunodeficientes**, abordado pela Dra. Christiane Hampe, da Immunsoft, Minneapolis, Estados Unidos, os pesquisadores modificaram geneticamente linfócitos B do sangue periférico humano com o sistema de transposon Bela Adormecida (*Sleeping Beauty*) para expressar altos níveis de α -Liduronidase humana. Após a infusão, essas células podem ocupar diversos tecidos e podem sobreviver por anos *in vivo*. Estudos de prova de conceito *in vivo* foram conduzidos em camundongos NSG-MPS I imunodeficientes e deficientes em α -Liduronidase. Os animais que receberam três infusões escalonadas de células B que expressam α -Liduronidase 1e7 foram efetivamente enxertados (níveis elevados de IgG humana no plasma). Esses animais também exibiram níveis variáveis, mas altos (> WT) de α -Liduronidase no plasma e em vários tecidos, incluindo baço, fígado e pulmão. Os níveis de GAGs tecidual mostraram-se reduzidos. Esses dados constituem uma prova de conceito definitiva para a nova terapia para MPS I com células B de engenharia SB, com entrega contínua e sistêmica da enzima α -Liduronidase para correção da doença de armazenamento de GAGs.⁶

O **Estudo AAVance de terapia gênica para crianças com MPS IIIA** foi o tema da palestra do Dr. Ralph Lauffer, da Lysogene, França. AAVance é um estudo internacional de fase 2/3, de braço único, de AAVrh.10 que transporta o cDNA de SGSH humano (LYS-SAF302 – olenasufiligene relduparvovec) aplicado diretamente no cérebro por infusão intraparenquimal para o tratamento de MPS IIIA. O objetivo do AAVance é avaliar a eficácia do medicamento em melhorar ou estabilizar o desenvolvimento neurológico dos pacientes em comparação à evolução esperada com base em dados de história natural. No total, 19 pacientes (10 a 65 meses de idade) receberam o tratamento e foram avaliados de fevereiro de 2019 a março de 2020. O LYS-SAF302 promoveu reduções de heparan sulfato no LCR e dos depósitos de gangliosídeos GM2 e GM3. No entanto, na avaliação preliminar do perfil de segurança foram constatadas anormalidades da substância branca próximo aos locais de aplicação, notadas na ressonância magnética como hiperintensidades em T2. Neste ponto, a FDA pausou o estudo e o recrutamento cessou. No entanto, as crianças não demonstraram sintomas clínicos que poderiam ser atribuídos a esses achados, e essas anormalidades da substância branca estabilizaram ou reduziram após 12 meses da aplicação.⁷

Referências

1. Bakardjiev A, Harmatz P, Burton B, Escoler M, Muenzer J, Jones S, et al. Interim 49-week results of a phase 1/2 study of intravenous DNL310 (brain-penetrant enzyme replacement therapy) in MPS II. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S20.
2. Smith LJ, Patel K, Seabrook T, Schulman L, Zhivich V, Kivava M, et al. Summary of nonclinical data for gene therapy developmental candidate HMI-203 for mucopolysaccharidosis type II (MPS II, or Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S113.
3. Gingras J, Haroldson J, Smith LJ, Patel K, Salstrom J, Jordan J, et al. Clinical trial design for HMI-203 investigational gene therapy for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) informed by cross-correction potential and KOL input. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S93.
4. Boulos N, Wu Z, Cho Y, Mulatya C, Fuller M, Ausseil J, et al. Identification of a biomarker that differentiates neuronopathic forms of MPS I and MPS II. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S24.
5. Pearson E, Hsu A, Tietz D, Donovan M, Sohn L, Hussack G, et al. Development of a novel encapsulated non-viral cell-based, BBB-penetrant therapy for MPS I. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S94.
6. Hampe CS, Meeker KD, Swietlicka M, Olson ER, Lund TC, Wesley J, et al. Iduronidase-transposed human B lymphocytes correct enzyme deficiency and glycosaminoglycan storage disease in immunodeficient mucopolysaccharidosis type I mice. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S53.
7. Lauffer R, Drevot P, Hocquemiller M, Deleglise B, Deneux M, Pignet-Aiach K, et al. AAVance gene therapy study in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):S71.