



REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: LAS VENTAJAS TERAPÉUTICAS DEL GT5 PARA AME

La atrofia muscular espinal (AME) es causada por una mutación genética hereditaria y es considerada una enfermedad rara. Las personas con esta enfermedad tienen dificultades para realizar las funciones básicas debido al desarrollo de una debilidad muscular grave que avanza hasta causar la muerte de los afectados. En la actualidad no existe ninguna cura. El grupo de Genómica Traslacional de la Universidad de Valencia (UV) propone el reposicionamiento del compuesto GT5 como una opción terapéutica eficaz y seguro en la AME adulta.

Rubén Artero, Catedrático / Investigador principal, Genómica Traslacional, Universidad de Valencia, y **Piotr Konieczny**, Investigador postdoctoral, Genómica Traslacional, Universidad de Valencia

NUEVA MOLÉCULA – REPOSICIONAMIENTO – TRASLACIÓN A LA SOCIEDAD

Uno de los mayores retos a los que se enfrentan los grupos de investigación básica es la traslación de sus hallazgos biomédicos en el laboratorio a la aplicación clínica de una nueva terapia eficaz y segura para los pacientes. En general, el paso limitante suele ser la obtención de financiación para la realización del desarrollo tecnológico y/o de los ensayos clínicos que se extienden a lo largo de 6-8 años. Este proceso de traslación resulta de especial complejidad en las enfermedades raras debido al reducido número de pacientes y a la falta de conocimiento profundo sobre la fisiopatología de la afectación.

Una estrategia cada vez más utilizada en las enfermedades raras es el reposicionamiento de fármacos que permite acelerar el acceso de los pacientes a nuevas soluciones terapéuticas gracias a acortar los tiempos de ensayos clínicos¹.

Tras varios años de investigación biomédica en la atrofia muscular espinal (AME), una de las enfermedades raras neuromusculares con las que trabajamos, hemos hallado un nuevo compuesto, el GT5, con capacidad de modular la diana terapéutica afectada en la enfermedad y de rescatar los fenotipos patológicos en los modelos preclínicos de la enfermedad de ratón y de neuronas derivadas de pacientes. Gracias a este novedoso descubrimiento, actualmente nos encontramos inmersos en el



desarrollo del proyecto "Reposicionamiento de un fármaco para atrofia muscular espinal (TRAT-AME)", financiado por la Agencia Valenciana de la Innovación (AVI)ⁱⁱ, con el objetivo de reposicionar el GT5 como medicamento huérfano para la AME. El proyecto TRAT-AME tiene dos líneas fundamentales de actuación, por un lado, realizar una prueba de concepto de la efectividad del GT5 en humanos en el ámbito clínico, y por otro lado la creación de una spin-off biofarmacéutica para el reposicionamiento del GT5 en AME, con la visión de una proyección futura al reposicionamiento general de fármacos en enfermedades raras.

PRUEBA DE CONCEPTO CLÍNICA PARA GT5 CON TODAS LAS GARANTÍAS PARA LOS PACIENTES.

Para validar el GT5 en muestras humanas y estudiarlo en un ámbito clínico, dentro del proyecto TRAT-AME, participan como centro colaborador el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), la CRO Experior y la asesoría de toxicología Innoqua que permitirán cumplir con la reglamentación europea. Este trabajo colaborativo que estamos realizando entre grupos de expertos de diferentes ámbitos nos permitirá determinar la dosis eficaz y segura a administrar en los pacientes de AME. Además, para la realización de esta prueba de concepto clínica del GT5 estamos desarrollando nuevas técnicas de análisis a partir de muestras sanguíneas humanas de rápida y fácil accesibilidad, lo que puede aportar nuevas estrategias de seguimiento clínico de los pacientes en el futuro.

LIMITACIONES DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad genética rara en la que degeneran las motoneuronas de la médula espinal y los músculos, lo que afecta a la capacidad para caminar, respirar, tragar y controlar la cabeza y el cuello. La enfermedad presenta desde formas muy agresivas con muerte perinatal (tipo I) hasta formas leves con déficit locomotores menores (tipo IV) dependiendo del grado de ausencia de la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN). SMN está codificada

'En diciembre de 2021 solicitamos la patente por parte de la Oficina Europea de Patentes (EPO) para la nueva indicación del GT5 en AME'

en los genes SMN1 y SMN2, que dan lugar a la proteína SMN1 completa y a la proteína SMN2 carente del exón 7 por fenómenos de procesamiento alternativos. En AME hay un defecto de la proteína SMN1, mientras que la cantidad de SMN2 se correlaciona con la

gravedad clínica de modo que a mayor número de copias del gen menor gravedad, indicando que puede suplir parcialmente la función de SMN1. Así, una de las principales estrategias terapéuticas es la promoción de la inclusión del exón 7 en SMN2 para obtener una proteína con función completa. Actualmente, los pacientes de AME cuentan con tres tratamientos autorizados por la FDA: dos basados en aumentar la producción de SMN promoviendo la inclusión del exón 7 de SMN2, bien mediante oligonucleótidos antisentido (SpinrazaTM, Biogen) o bien con pequeñas moléculas (EvrysdiTM, Roche), y el tercero basado en la reposición del gen mutado SMN1 mediante terapia génica (ZolgensmaTM). Estas nuevas terapias se han revelado como opciones terapéuticas de gran efectividad clínica incluso en las formas más graves de AME. Sin embargo, todos estos tratamientos tienen ciertas limitaciones como pueden ser la corta edad de 2 años de los pacientes (ZolgensmaTM)ⁱⁱⁱ, efectos a largo plazo desconocidos (EvrysdiTM)^{iv, v}, la necesidad de administración intratecal para acceder al sistema nervioso central (SpinrazaTM, ZolgensmaTM)^{vi}, o la falta de actividad terapéutica a nivel muscular (SpinrazaTM, ZolgensmaTM)^{vii}. Además, todas ellas son terapias de alto coste económico para la seguridad social por lo que los pacientes con formas menos graves están en riesgo de ser excluidos de recibirlas (<https://acortar.link/h8Rs8p>)^{viii}.

VENTAJAS DE NUESTRA OPCIÓN TERAPÉUTICA Y COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS

El reposicionamiento del GT5 en AME aportará varias ventajas respecto a las terapias actuales en AME, como es una vía de administración más accesible y con una distribución generalizada del fármaco respecto a la intratecal, la disminución del coste económico del tratamiento y el potencial de activación de la expresión de la proteína también en el músculo como nueva diana

terapéutica. Además, abre la posibilidad de administrarse de forma combinada con los tratamientos actuales para adecuar las soluciones terapéuticas a cada uno de los pacientes individualmente en función de la edad del paciente y de la gravedad de la enfermedad.

REPOSICIONAMIENTO Y DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTO HUÉRFANO (ODD ORPHAN DRUG DESIGNATION),

Mientras obtenemos las evidencias clínicas, se va a solicitar la designación de medicamento huérfano del GT5 para la indicación en AME a la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Uno de los requisitos para la designación de medicamento huérfano es que, en el caso de existir un medicamento autorizado, se tiene que demostrar que el nuevo proporcionará un beneficio significativo. En este sentido, ya hemos comentado anteriormente las ventajas terapéuticas del GT5 respecto a los tratamientos actuales, pero además cabe resaltar que el GT5 se distingue del resto de tratamientos por tener un mecanismo de acción diferente a las terapias actuales. El GT5 además de promover la inclusión del exón 7 de SMN2 para restaurar los niveles de SMN aumenta la cantidad de transcritos sobre los que modular el procesamiento alternativo.

Es importante destacar que la designación de medicamento huérfano por una parte garantiza a los pacientes la seguridad farmacológica de los nuevos tratamientos con el apoyo de la EMA en el asesoramiento sobre los ensayos y pruebas que se realicen, pero por otra parte también aporta incentivos fundamentales a los laboratorios que desarrollan nuevas terapias con la concesión de la exclusividad de mercado en la UE y con la posibilidad de obtener más financiación para la investigación a través del programa Horizonte 2020.

SPIN-OFF Y PATENTE DEL GT5

La innovación propuesta por TRAT-AME consiste en el reposicionamiento del GT5 como tratamiento eficaz y seguro en la AME adulta. Por las características del compuesto, TRAT-AME apuesta por seguir con su desarrollo a través de la creación de una spin-off que permita generar valor, en base a la protección de la propiedad intelectual (patente) y a la gestión del conocimiento generado, que permitan una expansión competitiva capaz de conciliar el interés investigador, comercial, empresarial y social del reposicionamiento del fármaco. Respecto a la protección de nuestros hallazgos, en diciembre de 2021 solicitamos la patente por parte de la Oficina Europea de Patentes (EPO) para la nueva indicación del GT5 en AME, de forma compartida entre la Universidad de Valencia y nuestros colaboradores científicos: el grupo de la Dra. M Boido de la Universidad de Turín, Italia, expertos en el modelo de ratón; y el grupo de la Dra. C Martinat del INSERM, Francia, expertos en la obtención y manejo de motoneuronas diferenciadas a partir de células progenitoras de pacientes.

En definitiva, los pacientes necesitan que los nuevos tratamientos se implementen con todos los controles de seguridad farmacológicos, pero también que las nuevas terapias lleguen hasta ellos de forma rápida y accesible, evitando que pacientes con formas de la enfermedad menos grave corran el riesgo de ser excluidos de recibir las terapias más novedosas. La solución que nosotros queremos aportar con el reposicionamiento de fármacos busca encontrar un equilibrio entre los tiempos de desarrollo de la innovación, la protección de la innovación y el acceso generalizado de todos los pacientes a novedosas y efectivas terapias de la forma más rápida ●

[i] Guía rápida para investigadores desarrollo de medicamentos huérfanos para enfermedades raras. A. Blázquez, B. Gómez y J. Luque. CIBERER, Ministerio de Sanidad. Diciembre 2016.

[ii] Proyecto de innovación "Reposicionamiento de un fármaco para atrofia muscular espinal" de la Agencia Valenciana de la Innovación (INNVAI/2021/44).

[iii] Messina and Sframeli. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2222

[iv] Sivaramakrishnan M, et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Commun.* 2017 Nov 14;8(1):1476.

[v] Menduti G, Rasà DM, Stanga S and Boido M (2020) Drug Screening and Drug Repositioning as Promising Therapeutic Approaches for Spinal Muscular Atrophy Treatment. *Front. Pharmacol.* 11:592234.

[vi] Labianca L, Weinstein SL. Scoliosis and spinal muscular atrophy in the new world of medical therapy: providing lumbar access for intrathecal treatment in patients

previously treated or undergoing spinal instrumentation and fusion. *J Pediatr Orthop B.* 2019 Jul;28(4):393-396.

[vii] Berciano MT et al. Nusinersen ameliorates motor function and prevents motoneuron Cajal body disassembly and abnormal poly(A) RNA distribution in a SMA mouse model. *Sci Rep.* 2020 Jul 1;10(1):10738.

[viii] Informe de posicionamiento terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal, Comisión Permanente de Farmacia, Ministerio de Sanidad, 07-03-2022.