

Cas: desenvolupament d'un nou tractament de teràpia gènica per a la síndrome de Sanfilippo entre el Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica de la (CBATEG-UAB) i ESTEVE

Introducció:

Algunes malalties genètiques es produeixen quan una o més proteïnes no funcionen correctament o són absents. Les proteïnes són seqüències d'aminoàcids que compleixen un paper fonamental per a la cèl·lula, ja que desenvolupen un gran nombre de funcions diferents. Quan apareix la mutació d'un gen que codifica per a una proteïna en concret, la lectura que es fa del codi genètic és incorrecta i la proteïna no es produeix o és no funcional.

En el cas de la síndrome de Sanfilippo A, o mucopolisacaridosi IIIA (MPSIIIA), la mutació del gen responsable de la malaltia causa una deficiència en la producció de l'enzim sulfamidasa, encarregada de degradar unes substàncies anomenades glicosaminoglicans. Quan un individu hereta el gen causant de l'MPSIIIA, les seves cèl·lules comencen a acumular aquesta substància, que produeix dany a les cèl·lules afectades i disfuncions degeneratives dels òrgans, principalment del cervell.

La síndrome de Sanfilippo A és hereditària com a tret somàtic recessiu. Si pare i mare porten el gen mutat, els fills tenen un 25% de probabilitats de manifestar la malaltia. La síndrome apareix en nens a partir de quatre anys en forma de malaltia neurodegenerativa, i l'esperança de vida se situa entre quinze i vint anys. La síndrome de Sanfilippo es presenta en quatre tipologies (A, B, C i D) i és considerada una malaltia minoritària, atès que la seva incidència (nombre de nous casos que apareixen en un temps determinat) és molt baixa. La síndrome de tipus A afecta una persona de cada 100.000 i la de tipus D, una per cada milió.

Antecedents:

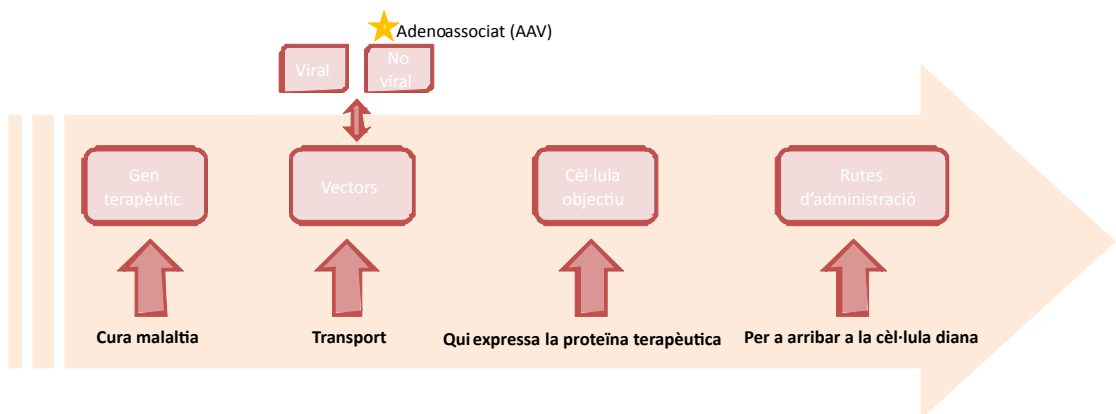
Actualment no hi ha cap tractament aprovat per a l'MPSIIIA, i els nens només reben teràpies pal·liatives per a poder mitigar alguns dels símptomes de la malaltia.

El 2006 la Dra. Pineda, de l'Hospital de Sant Joan de Déu, aconsella Jordi Cruz, pare d'una nena afectada i president de l'Associació de Mucopolisacaridosi i Síndromes Relacionades (MPS España), que es posi en contacte amb el grup de la Dra. Fàtima Bosch del Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica de la Universitat Autònoma de Barcelona (CBATEG) per conèixer l'estat de la recerca en les teràpies gèniques.

El grup de la Dra. Bosch, fins aquell moment, estava centrat en la recerca de la diabetis i en el desenvolupament de noves estratègies de teràpia gènica per a aquesta malaltia i no tenia experiència en la síndrome de Sanfilippo. Després de diverses converses, la Dra. Bosch va decidir acceptar el repte d'estudiar la malaltia, malgrat la manca de finançament per al projecte.

Sens dubte, la millor alternativa de totes les possibles per a trobar un tractament per a aquest tipus de malaltia, però probablement la més complexa de totes, és la teràpia gènica, ja que ataca directament l'arrel del problema mitjançant la transferència de gens per corregir la deficiència en l'ADN. El primer que va fer la Dra. Bosch fou canviar l'enfocament de l'estratègia per a transferir gens al cervell que s'estava assajant en aquell moment per a Sanfilippo, ja que considerava que era molt invasiva, atès que l'administració de la còpia correcta del gen es feia directament al parènquima cerebral en diversos llocs alhora. A més a més, aquestes aproximacions tenien una eficàcia limitada a la zona del cervell on s'administrava el gen. L'objectiu era trobar sistemes menys invasius i efectius.

Els primers estudis efectuats van iniciar els assaigs en models animals, en què s'administra al pacient, en aquest cas ratolins, un gen curatiu mitjançant un vehicle que el transporta a la cèl·lula diana. Els investigadors van triar un vector recombinant dissenyat a partir d'un virus no patogènic que existeix en la natura, el virus adenoassociat (AAV). L'objectiu dels assajos era aconseguir que el vector transferís el gen d'interès al teixit diana que produiria la proteïna terapèutica. Per tant, l'elecció del vector i de la via d'administració adequada és de vital importància per a l'èxit de l'assaig.



Des del punt de vista de la teràpia gènica, l'MPS presenta un avantatge significatiu: les cèl·lules poden captar els enzims des del medi extracel·lular i, per tant, no cal que el gen terapèutic entri a totes les cèl·lules d'un òrgan, ja que algunes poden produir i secretar l'enzim per a tot el teixit. Tanmateix, en el procés de recerca van anar apareixent dificultats que calgué superar. Per exemple, al principi es va optar per la via sanguínia, menys invasiva. Amb aquesta via d'administració, els vectors arribaven sobretot al fetge, de manera que aquest òrgan era l'encarregat de produir la proteïna terapèutica per a tot el cos. Però utilitzant aquesta via d'administració no s'aconseguia de fer arribar uns nivells adequats d'enzim a l'òrgan més afectat per la malaltia, el cervell, ja que aquest disposa d'una potent protecció que l'aïlla de la resta del cos.

Per superar aquesta barrera, els investigadors de la UAB van optar per un canvi radical en la via d'administració, i decidiren administrar el vector de teràpia gènica directament al líquid cefaloraquídi amb una sola injecció. Aquest líquid banya el cervell i, per tant, afavoreix la distribució de l'agent terapèutic per a tot el sistema nerviós central. El resultat d'aquesta aproximació va demostrar tenir èxit en els assajos en models animals, tant petits com grans.

Una vegada restablerta l'activitat de l'enzim, els nivells de glicosaminoglicans tornen a ser normals per a tota la vida, desapareix la neuroinflamació i la disfunció del cervell i de la resta dels òrgans afectats, el comportament animal torna a la normalitat i l'esperança de vida s'allarga fins a nivells normals.

Els experiments esmentats, però, s'han portat a cap en animals de laboratori. Aquests estudis són essencials per a conèixer el funcionament del producte de teràpia gènica, i estableixen les bases per a un futur assaig en humans.

Observació i avaluació:

Paral·lelament a les activitats d'investigació, han conviscut les altres dimensions de qualsevol projecte de recerca. D'una banda, l'aspecte econòmic. En aquest sentit, el projecte es va iniciar amb una aportació en format de beca d'MPS España, però aviat fou evident que calia més finançament. Una solució provisional va ser integrar el projecte en la resta de projectes que tenia el grup de la Dra. Bosch, tant a escala estatal (Pla nacional d'I+D+I) com europea (Clinigene). D'altra banda, el projecte s'enfrontava a un repte davant el qual el grup de recerca no tenia experiència: els aspectes reguladors de les teràpies gèniques.

Precisament en aquest punt, l'any 2009 va entrar en joc Esteve, un grup químic i farmacèutic. El grup de la Dra. Bosch havia col·laborat en el passat amb Esteve fent assajos preclínic de productes farmacèutics de la companyia en els seus models animals.

El projecte de recerca sobre teràpia genètica de l'MPS de seguida va interessar als responsables de l'empresa. En ocasió d'una reunió en què Esteve havia convidat la Dra. Bosch a presentar els projectes en els quals investigava van conèixer de primera mà la seva recerca en MPSIII. Aquest projecte entrava de ple dins l'estratègia d'R+D d'Esteve, en la qual hi ha projectes que es desenvolupen íntegrament a dins de l'empresa i d'altres que es duen a terme en col·laboració amb centres externs, com seria aquest cas. El projecte del grup de la UAB plantejava un repte molt important. La teràpia gènica per al tractament de malalties hereditàries és un camp de les ciències de frontera i de gran impacte social, però pels mateixos motius comporta també un gran risc. Per això l'aliança es definí com un partenariat públicoprivat, en el qual el grup de la UAB dissenya i assaja les aproximacions terapèutiques en models animals i Esteve assumeix la presentació de la teràpia davant els reguladors: l'EMA a Europa i l'FDA als Estats Units. El procés d'aprovació regulador inclou la preparació dels productes d'assaig i la documentació per al procés d'aprovació, utilitzant els estàndards de qualitat dels assajos preclínic i clínics.

En primer lloc, una de les principals aportacions d'Esteve ha estat cobrir els buits que hi ha entre la recerca i la industrialització del producte. Cal conèixer quines dependències hi ha en el cas d'un producte o una teràpia respecte a propietat industrial o a patents de tercers per tal de veure si hi ha llibertat per a treballar, per exemple, amb el vector. En l'àmbit de la recerca existeix el que s'anomena «exempció d'investigació», que permet treballar amb components amb caràcter de propietari sempre que es restringeixi al laboratori i no tingui una aplicació industrial. El problema sorgeix en el moment en què, com en aquest cas, es vol desenvolupar un medicament i s'ha de negociar l'ús de patents que s'han utilitzat en el procés corresponent. En el cas de la teràpia gènica per a l'MPSIIIA, el procés d'elaboració del «mapa del coneixement» implicat i les posteriors negociacions amb els propietaris de les patents ha tingut una durada de dos anys. Es tracta d'un procediment clau que eviti possibles complicacions legals que podrien arribar a posar en perill la viabilitat del producte.

En segon lloc, Esteve s'ha encarregat de la correcta gestió del procés d'aprovació regulador. És un altre element clau, no tan sols perquè hi ha en joc una important inversió econòmica; encara que la teràpia fos efectiva, si no s'assegura que tots els procediments han estat els correctes, el medicament no es podrà administrar als pacients. En el cas que ens ocupa, s'afegeix un element de complexitat i risc en el procés d'aprovació regulador: no existeixen procediments estàndard sobre teràpies gèniques per part dels reguladors. Aquest aspecte ha comportat que totes les parts implicades hagin hagut d'adaptar-se, col·laborar i aprendre les unes de les altres.

Val a dir que en qualsevol cas d'aprovació de medicaments o teràpies, com és el que afecta el present producte, les autoritats exigeixen que es garanteixin tres elements: *a)* la seguretat, és a dir, que no tingui efectes secundaris greus; *b)* l'eficàcia, que valora el balanç entre els efectes secundaris i el benefici per al pacient, i *c)* la qualitat del producte, o sigui que estigui assegurada l'estabilitat la puresa i la robustesa d'aquest mitjançant un procés industrial homogeni.

I precisament aquest és el tercer element clau que aporta Esteve al partenariat: assegurar l'estabilitat i la qualitat del producte. Es tracta d'un altre repte important, atès que cal assegurar la qualitat en la producció dels productes de prova que s'utilitzaran en els assajos clínics. En aquest cas, el grup del CBATEG no disposava de les instal·lacions, ni de la capacitat d'inversió ni de l'experiència necessàries en l'estandardització dels processos per a passar dels assajos preclínics a un producte aplicable als assajos clínics.

A més a més, la qualitat dels processos i del producte també tenen molt a veure amb un intangible: la garantia industrial. La posada al mercat d'una innovació radical en el sector farmacèutic està vinculada al fet que totes les parts implicades (metges, pacients, hospitals, etc.) reconeguin la solidesa del proveïdor farmacèutic. Esteve aporta garantia d'empresa farmacèutica al projecte, tant en forma d'assegurança, com d'imatge, com també econòmica, i en termes de reputació davant el regulador i l'usuari.

En aquest partenariat entre un centre de recerca universitari i un grup empresarial químic i farmacèutic també és interessant observar com es reflecteix l'acord en els aspectes econòmics. La clau ha estat en tot moment la transparència entre totes dues parts, malgrat que el procés no ha estat gens fàcil, ja que s'ha desenvolupat en un context de crisi econòmica que ha impactat fortament tant en la recerca com en la indústria farmacèutica.

Inicialment l'acord reflectia un model d'explotació dels rendiments dels possibles resultats de manera proporcional a la inversió feta per ambdues parts un cop el tractament fos al mercat. Tanmateix, un cop avançada la col·laboració, es veié la necessitat de replantejar la col·laboració com a conseqüència de l'agreuiment de la retallada en els pressupostos que patien totes dues parts. Com a possible solució, va sorgir l'opció de convertir el partenariat en una empresa derivada, a fi de permetre l'entrada d'inversors que fessin viable el projecte. La injecció de diners era vital per a poder finançar tot el procés d'aprovació per part dels reguladors. Aquest element va fer canviar el model previ de repartiment de la «propietat» del tractament. Els inversors, la tasca de cerca dels quals va assumir Esteve, requerien que la propietat de la resta de socis fos clarament delimitada. Per tant, malgrat que encara no s'havia pogut definir la inversió total feta per la UAB i Esteve, ja que no s'havia acabat el producte, calgué fer una aproximació que satisfés totes dues parts i generar confiança de cara als possibles futurs inversors.

A finals del 2013 es va produir un nou canvi en l'aproximació al model d'explotació. D'una banda, el procés d'avaluació dels reguladors i, de l'altra, la lleugera millora de la situació financera van permetre que Esteve recuperés l'aproximació del model d'explotació inicial i assumís internament els costos que caldrà afrontar en les fases següents. Aquestes fases són extremadament delicades i cares, ja que és previst de començar els assajos clínics en els propers mesos.

Impactes i oportunitats:

L'impacte de la possible comercialització de la teràpia per a l'MPSIIIA és evident a causa de la problemàtica descrita; però, així mateix, el present projecte ha tingut impacte en dues àrees més, relatives als processos de cooperació entre universitat i empresa.

D'una banda, l'aproximació envers unes teràpies de malalties genètiques a partir de les tècniques desenvolupades en el projecte MPSIIIA serà aplicable a molts altres casos. L'èxit en l'MPSIIIA i les patents obtingudes obren la via per a investigar la resta de malalties genètiques que també poden ser tractades. De fet, ja s'estan obtenint uns resultats molt positius en aquest sentit. Això és especialment rellevant si tenim en compte que, tant el grup de la Dra. Bosch com Esteve han aconseguit obrir un camp de recerca en què no tenien experiència.

D'altra banda, el grup de la UAB valora molt positivament l'aprenentatge que han tingut en tot l'àmbit regulador i que té una gran importància a l'hora de conceptualitzar projectes de recerca. Per exemple, ara, quan es planteja un nou projecte, automàticament s'hi inclouen els requeriments que aniran sorgint en el procés d'avaluació reguladora. Aquest factor serveix per a evitar que els projectes arribin a un punt en què no siguin viables i s'hagin d'abandonar, amb el consegüent malbaratament de recursos.