

## **Terapia de reemplazo enzimático con Pabinafusp Alfa para Mucopolisacaridosis II neuronopática: un análisis integrado de datos preclínicos y clínicos.**

### Introducción:

Actualmente se han desarrollado un gran número de modalidades de tratamiento para pacientes con mucopolisacaridosis (MPS). La principal es la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que compensa las deficiencias genéticas específicas de las enzimas y, por lo tanto, mejora los síntomas somáticos causados por la acumulación sistémica de glicosaminoglicanos (GAG) y efectos relacionados. Sin embargo, como las moléculas grandes no pueden penetrar la barrera hematoencefálica (BHE), las enzimas administradas por vía intravenosa (IV) no pueden alcanzar el parénquima cerebral y catabolizar los GAG en el mismo.

La acumulación de GAG que se forma en el sistema nervioso central (SNC) desencadena procesos neurodegenerativos complejos, que culminan en síntomas progresivos multifacéticos del SNC en pacientes con MPS I, II, III y VII (también conocidas como MPS neuropáticas), produciendo normalmente una muerte temprana a los afectados.

Se han realizado varios esfuerzos dirigidos a tratar las manifestaciones debilitantes del SNC en pacientes con MPS neuropático, incluyendo el trasplante de células madre hematopoyéticas, la terapia génica y la TRE mediante administración intratecal (IT) e intracerebroventricular (ICV). IT e ICV de la terapia de reemplazo enzimático, están destinados a eludir la Barrera Hematoencefálica y administrar enzimas directamente en el cerebro. Se ha informado de la eficacia positiva de este tratamiento en el SNC. Sin embargo, invariablemente involucran procedimientos invasivos que no son propicios a administraciones repetidas a largo plazo, y debido a que son ineficaces contra los síntomas somáticos los pacientes se enfrentan a la carga adicional de la TRE intravenosa concomitante).

Otros intentos para actuar sobre los síntomas del SNC incluyen el uso de insulina y receptores de transferrina que se encuentran en las células del endotelio cerebrovascular por lo cual las enzimas modificadas pueden atravesar la BHE a través de estos receptores y así ejercer un efecto sobre el parénquima cerebral.

Pabinafusp alfa (JR-141), desarrollado por JCR Pharmaceuticals, consiste en iduronato-2-sulfatasa humana (IDS), la enzima que es deficiente en los pacientes con MPS-II (síndrome de Hunter), fusionada con el C-Terminal de la cadena pesada del anticuerpo anti-receptor de transferrina humana (hTfR)

La administración efectiva dentro la BHE hasta el SNC a través de la transcitosis mediada por TfR se ha podido demostrar en modelos animales, junto con los efectos resultantes de la disminución de las acumulaciones de heparán sulfato (HS) en el cerebro. Estos prometedores datos preclínicos han promovido el primer estudio de fase I/II en humanos en Japón involucrando a pacientes con MPS-II, produciendo también unos resultados alentadores. La investigación de fase II posterior en Brasil y la investigación de fase II/III en Japón confirmaron la eficacia somática/periférica y central del pabinafusp alfa, resultando en la aprobación de un uso generalizado en Japón en marzo de 2021 como la primera TRE en atravesar la BHE. Este artículo informa sobre un análisis integrado de datos preclínicos y clínicos acumulados hasta el momento, incluyendo los últimos datos de eficacia y seguridad a largo plazo de los estudios de extensión en curso en dos países, así como algunos de los desafíos metodológicos y científicos

que debían superarse en las evaluaciones preclínicas y clínicas de la eficacia del fármaco frente a la compleja neurodegeneración progresiva.

#### Conclusiones:

Este artículo resume y actualiza la evidencia clínica y preclínica de la eficacia dual de pabinafusp alfa contra los síntomas somáticos neuronopáticos tanto centrales como periféricos de la MPS-II. Se ha destacado el mecanismo de acción del fármaco: el IDS administrado por vía intravenosa se libera al cuerpo a través de transcitosis mediadas por M6P y TfR y al parénquima cerebral a través de la transcitosis mediada por TfR).

Al reducir la acumulación de HS en el cerebro, pabinafusp alfa previene y alivia la neurodegeneración. Los datos que se obtendrán de más pacientes a largo plazo en principio proporcionarían más evidencias de los beneficios de este novedoso fármaco, y esperamos que su mecanismo de acción pueda, por supuesto, aplicarse para tratar otras enfermedades neuronopáticas por deficiencia del almacenamiento lisosomal, así las manifestaciones del SNC hasta ahora no tratadas podrían ser más controladas.

#### Agradecimientos:

Los autores agradecen a todos los investigadores, subinvestigadores, coordinadores del estudio, al grupo de investigación clínico y a los pacientes involucrados por su contribución y compromiso con la investigación. Se agradece enormemente las útiles sugerencias y orientación de Elsa Shapiro de la Universidad de Minnesota, de Minneapolis, respecto a la evaluación del desarrollo neurológico. También a Maiko Kokado, Naoko Takasao, Minako Kobayashi, Ryo Ibaraki, Ami Kamitani, Kohtaro Hamauchi, Yukimichi Nakano y Saki Yasui de JCR Pharmaceuticals por su apoyo en varias etapas del estudio. Están especialmente agradecidos a Timothy Minton de la Universidad de Keio, de Tokio, por su inmensa ayuda editorial.

Autores del estudio: Roberto Giugliani, Ana Maria Martins, Torayuki Okuyama, Yoshikatsu Eto, Norio Sakai, Kimitoshi Nakamura, Hideto Morimoto, Kohtaro Minami, Tatsuyoshi Yamamoto, Mariko Yamaoka, Toshiaki Ikeda, Sairei So, Kazunori Tanizawa, Hiroyuki Sonoda, Mathias Schmidt y Yuji Sato.

*\* Traducción: El texto original en el idioma fuente de este comunicado es la versión oficial autorizada. Las traducciones solo se suministran como adaptación y deben cotejarse con el texto en el idioma fuente, que es la única versión del texto que tendrá un efecto legal. El presente texto es un resumen de un extracto del texto original realizado por MPS-Lisosomales.*

Adjuntamos enlace para acceder al estudio completo en su idioma original.

<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/20/10938/htm>