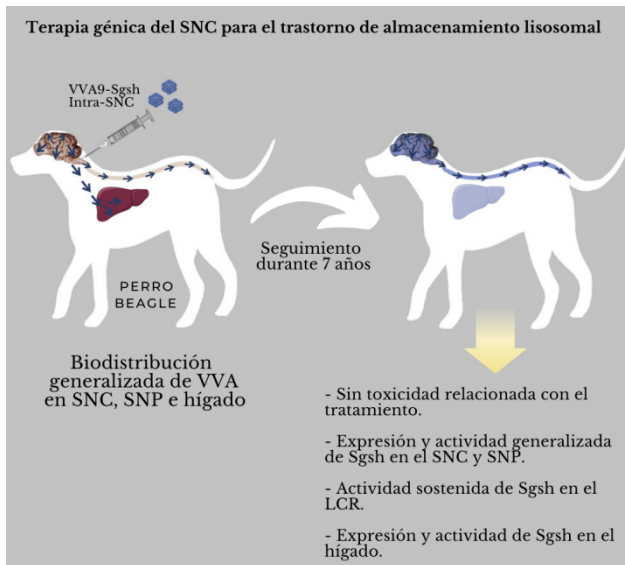


## Seguimiento tras 7 años de la durabilidad y seguridad de VVA SNC terapia génica para el trastorno de almacenamiento lisosomal en animales grandes.



La administración de vectores virales adenoasociados (VVA) al líquido cefalorraquídeo (LCE) ha surgido como un prometedor acercamiento para conseguir una transducción generalizada del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), con aplicaciones directas para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades neurológicas, particularmente el trastorno de almacenamiento lisosomal. A pesar de que los estudios realizados en animales pequeños han aportado pruebas conceptuales, los experimentos en animales grandes han demostrado su viabilidad en cerebros de mayor tamaño, pero no existe mucha información sobre la seguridad a largo plazo o la durabilidad de dichos tratamientos. Motivo por el cual publicamos el resultado del este estudio, en el

cual se ha realizado un seguimiento durante 7 años en la salud de los perros Beagle después de realizarles una única dosis intra-LCE de VVA9 conteniendo sulfamidasa para perros, la enzima deficiente en Mucopolisacaridosis del tipo III (MPS III). A dichos perros se les realizó controles periódicos tanto del LCE, sanguíneos, clínicos, evaluaciones neuronales, resonancias magnéticas y ultrasonidos de ciertos órganos mostrando que el tratamiento no es tóxico, la transferencia de genes mediante VVA9 resultó en la detección de actividad de sulfamidasa en el LCE durante el estudio. Los análisis a nivel de tejido mostraron una presencia y actividad generalizada de la sulfamidasa en los lugares históricos de ausencia del encéfalo, médula espinal o los ganglios de la región dorsal. Dichos resultados aportan pruebas de la durabilidad y de la seguridad a largo plazo para la administración intra-LCE de VVA basada en transferencia de genes con la codificación de proteínas terapéuticas para el SNC.

A tres perros beagle machos sanos se les administraron 2 dosis de vectores VVA9 que llevaban una versión optimizada de la secuencia codificante de sulfamidasa canina bajo el control del promotor CAG (VVA9-Sgsh) a través de la inyección de cisterna magna. Con anterioridad ya se informó sobre el seguimiento realizado durante los 3 meses posteriores al tratamiento de estos perros. En este estudio se amplía las observaciones originales hasta un total de 82 meses.

Siete años después de la administración intra-SNC de VVA9-Sgsh, los perros tratados permanecieron clínicamente bien, sin mostrar signos de efectos adversos. Se analizaron regularmente las muestras de LCR para detectar elevaciones en los recuentos de glóbulos blancos o los niveles de proteína total, como indicadores de inflamación del SNC. Paralelamente se contaron los glóbulos rojos para controlar una posible contaminación de la sangre durante las extracciones de las muestras. Los niveles de glóbulos blancos y proteína total en LCR se mantuvieron dentro del rango normal durante todo el estudio. Solo 1 de cada 50 muestras de LCR obtenidas de los 3 perros mostró recuentos de glóbulos blancos por encima del límite superior de lo normal. Esta observación se realizó en una muestra obtenida en uno de los perros tras 51 meses post tratamiento, tuvo una magnitud de solo 2 y estuvo acompañada de un recuento normal de la proteína total y sin sintomatología. Asimismo, 3 muestras presentaron niveles de proteína total ligeramente por encima del límite pero no mostraron un aumento de leucocitos y los perros no presentaron sintomatología alguna. Junto con nuestro seguimiento previo de los 3 primeros meses tras la administración del vector y el actual seguimiento hasta los 7 años se puede argumentar en contra del desarrollo de procesos inflamatorios subclínicos agudos o crónicos en el SNC de los perros inyectados con vectores que codifican la sulfamidasa para perros. Esto contrasta claramente con lo que se ha observado

anteriormente en perros y primates no humanos a los cuales se les administraron vectores que codifican transgenes humanos y subraya la importancia de usar transgenes específicos de especies para estudios de seguridad, particularmente cuando se evalúa la tolerancia a largo plazo de un tratamiento.

En conclusión, el estudio proporciona una fuerte evidencia de la viabilidad, durabilidad y seguridad a largo plazo del uso de vectores virales adenoasociados (VAA9) para introducir genes al sistema nervioso central. Tras la administración de una dosis clínicamente relevante de dicho vector, la detección de niveles significativos y sostenidos de sulfamidasa en el líquido cefalorraquídeo (LCE) y de una expresión transgénica generalizada en el sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) e hígado de los perros tratados muestran signos de ausencia de toxicidad tras el paso de muchos años desde el tratamiento. El seguimiento realizado durante siete años ha aportado pruebas sólidas que respaldan el uso de la terapia génica intra-LCE de VAA9 para tratar MPS III A y otros trastornos neurodegenerativos.

En dicho estudio han participado: Sara Marcó, Virginia Haurigot, Maria Luisa Jaén, Albert Ribera, Víctor Sánchez, Maria Molas, Miguel Garcia, Xavier León, Carles Roca, Xavier Sánchez, Joan Bertolin, Jennifer Pérez, Gemma Elias, Marc Navarro, Ana Carretero, Martí Pumarola, Anna Andaluz, Yvonne Espada, Sonia Añor y Fatima Bosch.

#### Agradecimientos:

Agradecemos el apoyo técnico del “Servei de Granges i Camps Experimentals” de la Escuela de Veterinaria de la UAB. También agradecemos a Aida Peiró la determinación de NAb en el Hospital Clínic de Barcelona. Este trabajo ha contado con financiación del Plan Nacional I+D+I del Ministerio de Economía y Competitividad (INNFACTO IPT-2012-0772-300000 y SAF2017-86166-R), Generalitat de Catalunya (2017SGR-01508 y Premio ICREA Academia a FB), y Fundación MPS España, y de la Unión Europea a través de Fondos de Desarrollo Regional (FEDER). Este trabajo también forma parte de una Alianza Público-Privada en Terapia Génica entre la UAB y ESTEVE Pharmaceuticals. S.M., V.S. y G.E. recibió becas predoctorales de la Generalitat de Catalunya, España.

*\* 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.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501\(21\)00155-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2329050121001558%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501(21)00155-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2329050121001558%3Fshowall%3Dtrue)