

**Sesión de trabajo del día de investigación sobre GM1 y GM2 Infantil y Juvenil
46ª conferencia familiar anual de NTSAD en Chicago
12 de abril de 2024**

La sesión de trabajo sobre GM1 y GM2 infantil y juvenil incluyó actualizaciones de 12 grupos de investigadores, y fue moderado por Allison Bradbury, PhD.

- **Alyssandra Rha, PhD ,Hospital Infantil del Condado de Orange (CA)**

La Dra. Rha presentó su trabajo sobre la edición de genoma en la gangliosidosis GM1 (GM1). Las ventajas de la edición del genoma son que ésta corrige permanentemente la variante genómica, tiene inmunogenicidad limitada y su eficacia se correlaciona con la eficiencia de edición. La edición genética ha demostrado ser un prometedor enfoque terapéutico, y exitoso en muchos otros trastornos como el angioedema hereditario y la leucemia mieloide aguda. Es una propuesta individualizada, pero la Dra. Rha cree que más del 90% de las más de 200 variantes genéticas en el gen GLB1 que codifica la beta galactosidasa se puede abordar mediante edición genómica. Su trabajo actual ha demostrado que la corrección de las variantes genéticas de GLB1 conduce a la restauración de la actividad de la beta galactosidasa, la detección de la beta galactosidasa lisosomal y una reducción del gangliósido GM1.

- **Barbara Triggs-Raine, PhD, Universidad de Manitoba (Canadá)**

La Dra. Triggs-Raine habló sobre su trabajo en el desarrollo de una terapia para GM2 en colaboración con M6P Therapeutics y sus tecnologías autorizadas (licensed). Esta es una terapia génica que es aplicable a todos los tipos de gangliosidosis GM2 y se centra en la creación y modificación adicional de una enzima HexM. La enzima HexM está diseñada basada en HexA y HexB, sin embargo, parece ser dos veces más activa que HexA y capaz de degradar GM2 de manera eficiente. Más modificaciones de HexM permiten un aumento aún mayor de su actividad y la mejor entrada a las células. Actualmente se encuentran en marcha estudios pre-clínicos en ratones y demuestran que esta enzima es capaz de degradar GM2 en el cerebro de ratones y están trabajando para optimizar la dosis y la administración.

- **Ruth Jacobs, PhD, MPH, MSc, Sanofi**

El Dr. Jacobs habló sobre su reciente estudio cualitativo sobre las limitaciones de la función motora y adaptaciones en pacientes pediátricos con Gangliosidosis GM1 y GM2. Los objetivos del estudio fueron evaluar los desafíos asociados con la pérdida de la función motora gruesa y fina, los equipos adaptados y terapias de apoyo utilizadas. Sus perspectivas fueron de los cuidadores de estos pacientes pediátricos y los datos se recolectaron mediante entrevistas a los cuidadores. Todos los cuidadores indicaron que estos pacientes tenían problemas con la mayoría de las funciones motoras gruesas como caminar, saltar y alcanzar cosas. También se indicó pérdida de la función motora fina, incluidos problemas con el dibujo, abotonarse y cepillarse los dientes. La mayoría de los pacientes utilizaron equipos adaptados para movilidad, como una silla de ruedas o un andador, y terapias de apoyo como terapia física, ocupacional y del habla. Él concluyó que había una pérdida sustancial en la función motora gruesa y fina y en la movilidad. Estos pacientes pediátricos solían utilizar equipamiento de apoyo para movilidad y terapias físicas y del habla.

- **Elise Townsend, DPT, PhD, Instituto de Profesionales de la Salud del MGH**

La Dra. Townsend presentó su trabajo colaborativo con el Dr. Michael Kiefer, DPT, PhD construyendo una nueva escala de calificación clínica para ayudar a determinar cambios significativos en bebés con GM2. El objetivo de su trabajo es desarrollar una escala que sea breve y familiar, que pueda usarse para actividades virtuales y visitas clínicas que midan las funciones que son más importantes para los cuidadores. En definitiva, es para proporcionar un criterio de valoración adecuado para los ensayos clínicos. Recogieron datos por entrevistar a las familias sobre funciones relacionadas con la salud como comunicación, alimentación, visión, uso de manos y brazos y función motora gruesa. Actualmente, están probando la escala de clasificación clínica para GM2 Infantil y están en activo reclutamiento de participantes con GM2 infantil menores de 5 años de edad. Tienen una necesidad urgente de bebés recién diagnosticados. La participación requiere de visitas por zoom de 30 minutos cada 45 a 90 días y la realización de una encuesta en línea de síntomas y funciones antes de estas visitas.

- **Mathias Schmidt, PD, PhD, JCR EE. UU**

La terapia de reemplazo enzimático para la gangliosidosis GM2 fue el tema de una charla del Dr. Schmidt, de la empresa estadounidense de JCR Pharmaceuticals, JCR USA. JCR Pharmaceuticals tiene una larga historia en desarrollando de agentes terapéuticos para múltiples enfermedades por almacenamiento lisosomal y actualmente tienen un desarrollo y están probando una nueva terapia para la gangliosidosis GM2, llamada JR-479. Este agente terapéutico utiliza su tecnología de carga J-Brain que permite que la enzima HexA pase la barrera hematoencefálica. Los estudios de JR-479 que se están realizando en ratones con gangliosidosis GM2 están mostrando resultados prometedores. Se están realizando más estudios preclínicos.

- **Michael Przybilla, doctorado, Universidad de Minnesota**

El Dr. Przybilla presentó un breve vídeo sobre su investigación en la Universidad de Minnesota, que se centra en la terapia génica y la edición de genes para trastornos lisosomales. En modelos de ratón con GM2 y GM1, su sistema patentado de edición de genes (PSG), dio como resultado niveles más altos de enzima y mostró mejoras tanto en la función conductual como en la patología de la enfermedad. Actualmente, su laboratorio está enfocado en llevar suficiente enzima del hígado al cerebro. Ha presentado subvenciones para financiación y planes para avanzar hacia una solicitud de nuevo medicamento en investigación (IND) ante la FDA o (estudios que permitan el IND).

- **Christian Freitag, MD, director médico de Azafaros**

Aunque el Dr. Freitag no pudo asistir en persona, proporcionó una actualización en video sobre el programa de nizubaglustat en Azafaros. Gisela Linthorst, jefa de compromiso y defensa de pacientes de la empresa, estuvo presente y disponible para preguntas. Dos estudios fueron discutidos, el estudio PRONTO y el estudio RAINBOW. PRONTO es un eventual estudio longitudinal de enfermedades neurológicas en pacientes con inicio infantil tardío o juvenil de Gangliosidosis GM1 o GM2. Tiene 31 pacientes inscritos, se están recopilando datos y los resultados están destinados a respaldar el desarrollo futuro de un ensayo clínico de nizubaglustat. El estudio RAINBOW es un estudio clínico de fase II para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de nizubaglustat en pacientes con GM2 o enfermedad de Niemann-Pick tipo C (PNJ). Es un estudio aleatorio de 12 semanas en el que se inscribieron 13 pacientes con GM2 y NPC, todos desde Brasil. Desde entonces, dos pacientes abandonaron el estudio y este estudio aún está en curso. Un estudio de 18 meses en fase III con nizubaglustat en pacientes GM1, GM2 y NPC actualmente se encuentra actualmente en etapas de planificación.

- **Pasaje Bio**

La moderadora Allison Bradbury leyó la siguiente declaración de la empresa:

“En diciembre, Passage Bio compartió que han pausado la inscripción de nuevos participantes en el estudio Imagine-1 de PBGM01, una terapia génica en investigación, para la gangliosidosis GM1 mientras exploran oportunidades de asociación para el avance continuo del programa. Durante este tiempo, Passage sigue comprometido con la seguridad del paciente y de todos los niños actualmente inscritos en el programa del ensayo clínico quienes han seguido recibiendo atención y apoyo continuo. Passage sigue siendo optimista sobre el potencial del programa Imagine-1 para pacientes y espera poder compartir más información con la comunidad cuando puedan”.

- **Intrabio**

IntraBio tiene una Aplicación de Nuevo Medicamento (ANM) para IB1001 para el tratamiento de Niemann Pick Enfermedad tipo C que ha sido aceptada para su presentación por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA). A la solicitud se le ha otorgado una fecha por parte de la Ley de Tarifas para Usuarios de Medicamentos Recetados (“PDUFA”) para el 24 de septiembre de 2024, y la compañía espera recibir los resultados de la solicitud en este momento. Como tal, un representante de IntraBio no se presentó y la moderadora Allison Bradbury leyó la siguiente declaración de la empresa:

“Como parte del proceso regulatorio y debido a que las leyes de cumplimiento son muy estrictas y limitan lo que se puede compartir sobre un medicamento mientras está formalmente bajo revisión de la ANM, IntraBio no puede realizar presentaciones en compromisos externos como lo es esta conferencia anual. Si bien entendemos que puede ser decepcionante no tener una actualización este año, queremos enfatizar las implicaciones positivas de esto: la aceptación de la ANM de IntraBio para NPC (Niemann Pick Tipo C) destaca la dedicación de la Agencia en promover tratamientos para enfermedades raras con enormes necesidades médicas no cubiertas, como la gangliosidosis GM2. La compañía ha seguido manteniendo actualizado a NTSAD sobre todos los hitos y seguirá haciéndolo”.

- **Universidad de Queens**

La moderadora Allison Bradbury leyó la siguiente declaración de la compañía:

“ Un ensayo de terapia génica para GM2 infantil de fase ½ se inició en 2021 y se llevó a cabo en la Universidad de Queens en Kingston, Ontario Canadá, patrocinado por Taysha Gene Therapies. Había estado inactivo. A principios de este año, Taysha otorgó la licencia para este ensayo a la Universidad de Queens. Actualmente, el Dr. Jagdeep Walia y su colegas de la Universidad de Queens están reuniendo datos sobre los niños que recibieron dosis desde 2021 y esperan conseguir financiamiento para poder reiniciar la prueba en un futuro próximo. Cuando haya mas para compartir sobre este ensayo, el Dr. Walia se ha ofrecido a hablar con nuestra comunidad. Mientras tanto, él esta abierto a responder cualquier pregunta vía correo electrónico. Puede ser contactado en Jagdeep.Walia@kingstonhsc.ca o NTSAD puede conectarlo con él”.

- **Terry Flotte, Doctor en Medicina, Universidad de Massachusetts**

El Dr. Flotte presentó actualizaciones sobre los ensayos clínicos de terapia génica AAV que actualmente está realizando la UMASS. Destacó algunos de los muchos ensayos clínicos de terapia génica que han realizado en en el pasado y se centró en uno para pacientes con GM2. Los resultados han demostrado que la terapia génica usando un enfoque de 2 vectores (HexA y HexB), aunque no previene la enfermedad, podría ofrecer una enzima funcional con efectos biológicos, acompañada de una disminución de los niveles de GM2. Se observó una notable preservación del comportamiento alimentario en múltiples lactantes tratados. Algunos de los desafíos de este trabajo incluyen lograr una distribución global de la enzima, la distribución general, la seguridad del vector, incluida la dosis, vía de administración, y criterios de valoración de eficacia. Ellos actualmente están trabajando en un único vector bicistrónico HexA/HexB que esperan sea aún una mejor opción terapéutica.

- **Cyndi Tifft, MD, PhD, Institutos Nacionales de Salud (NIH)**

La Dra. Tifft presentó actualizaciones sobre la terapia génica intravenosa para la gangliosidosis GM1 tipo I y tipo II. En mayo de 2019, el equipo de NIH lanzó un ensayo de terapia génica AAV9 de administración intravenosa para GM1 del tipo I (infantil) y Tipo II (infantil tardío y juvenil). Han atendido a un total de 12 pacientes: 10 con enfermedad Tipo II y 2 con enfermedad Tipo I. La presentación se centró en pacientes con tipo II. La primera medida de resultados de este ensayo de Fase I/II es la seguridad y no ha habido

eventos adversos graves atribuibles al fármaco del estudio. Además, el equipo ha visto aumentos en la actividad de la enzima b-gal en el LCR (líquido cefalorraquídeo) a niveles de sujetos controles normales de la misma edad, y que se mantienen estables hasta los 3 años de edad en los pacientes tratados temporalmente.

También han visto disminución en gangliósido GM1 en el LCR pero no al nivel de los controles sanos. Las disminuciones se han mantenido estables por más de 3 años para los primeros pacientes tratados. Clínicamente, la mayoría de los pacientes se han mantenido estables con excepción de 3 de los pacientes que estaban más avanzados en su enfermedad. El paciente que estaba pre-sintomático ha tenido mejoras consistentes. Esto es válido para las medidas en Escala de Comportamiento Adaptativo Vineland y en la Escala de Impresiones Clínicas Globales. Con estos alentadores resultados, el equipo de los NIH y sus colegas de la UMass están planeando un segundo ensayo con recomendaciones de la FDA sobre resultados que, si se logran, podrían conducir a una solicitud de aprobación de medicamento.