

Guia para a família sobre a abordagem terapêutica da Lisogene em relação a MPS IIIA

A terapia gênica da Lisogene é uma nova terapia experimental que objetiva tratar a mucopolisacaridose IIIA (MPS IIIA), também conhecida como síndrome de Sanfilippo tipo A.

As crianças com MPS IIIA não produzem uma enzima específica em quantidade suficiente para quebrar uma substância produzida no organismo, conhecida como heparan sulfato. Conforme o heparan sulfato se acumula, ele afeta as funções normais do corpo, principalmente do cérebro. A falta da enzima se deve a um defeito em um gene que normalmente instruiria as células do corpo a produzir uma enzima funcionante. O gene em questão se chama *N-sulfoglucosamina sulfidrolase (SGSH)*.



O QUE É A TERAPIA GÊNICA ?

A terapia gênica é uma técnica experimental que usa genes para tratar ou prevenir uma doença. Na terapia gênica para MPS IIIA, estamos substituindo o gene SGSH defeituoso por uma cópia sadia do gene. Ao substituir o gene defeituoso, espera-se que o corpo crie quantidades suficientes da enzima e, assim, desacelere ou interrompa a progressão da doença.

Para conseguir que uma cópia sadia do gene seja levada para onde ele precisa estar no corpo, um vírus é usado como um transportador. O vírus é alterado em laboratório e se torna inofensivo pois seus próprios genes são retirados (aqueles que causariam uma infecção viral) e substituídos pelo gene SGSH. Diferentes vírus são capazes de entrar em diferentes células do corpo. O vírus AAVrh10, usado pela Lisogene, foi escolhido para a terapia gênica em MPS IIIA por ser particularmente eficiente em se espalhar pelo cérebro. Estudos mostraram que células tratadas com esta terapia gênica são capazes de produzir a enzima que estava faltando¹.

COMO FUNCIONA ?

A melhor forma de prover a terapia gênica para limitar os efeitos nocivos da MPS IIIA no cérebro é administrá-la através de uma injeção direta no cérebro². Isso é necessário porque nossos cérebros são protegidos pelo que se conhece como 'barreira hemato-encefálica.' Tal barreira impede a entrada de substâncias indesejáveis no cérebro e retringiria também a entrada da enzima recém-produzida para o cérebro se a terapia genética fosse aplicada por meio de injeção normal num vaso sanguíneo. Por essa razão, a terapia gênica é aplicada sob o efeito de anestesia geral por um cirurgião, sendo então capaz de iniciar a produção da enzima no cérebro e limitar os efeitos neurológicos da doença.

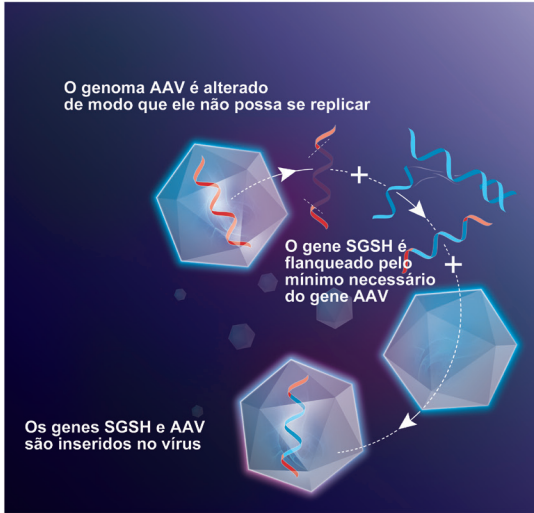
A TERAPIA GÊNICA DIRETA NO CÉREBRO JÁ FOI TESTADA EM MPS IIIA ?

A Lisogene concluiu um estudo clínico de fase I/II³ em quatro crianças com MPS IIIA. Os resultados deste estudo já foram relatados pelo Professor Tardieu no *Journal of Human Gene Therapy*⁴. As crianças já estão no quarto ano de monitoração após-tratamento. Nenhum risco significativo a longo prazo foi associado com a injeção ou com a presença da terapia genética. Tratamentos similares também têm sido usados para diferentes doenças em números pequenos de crianças, sem que problemas tenham sido relatados. A terapia gênica administrada diretamente ao cérebro também tem sido estudada em doenças mais comuns, como tumores cerebrais, Alzheimer, Parkinson e doença de Huntington⁵.

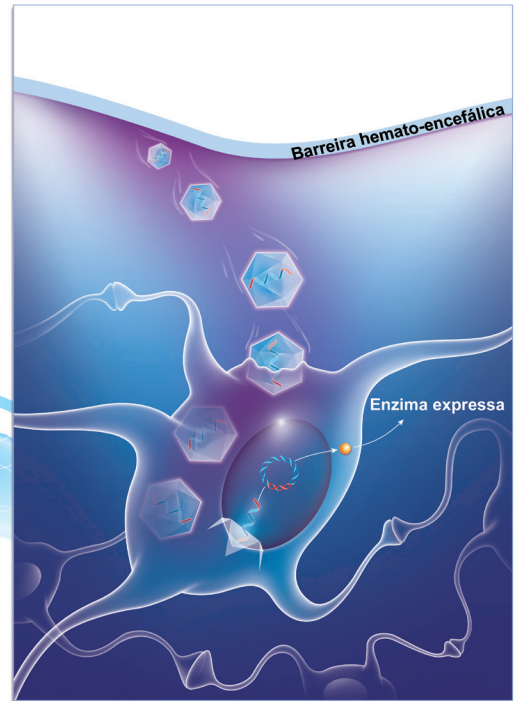
A Lisogene está planejando atualmente outro ensaio clínico, com uma formulação de geração mais avançada; mais detalhes serão disponibilizados proximamente.

COMO A TERAPIA GÊNICA FUNCIONA NO CASO DE MPS IIIA ?

A terapia genética é administrada na criança **2**



O gene SGSH normal é inserido no vírus AAVrh.10 **1**



A terapia genética é levada para as células cerebrais **3**

A terapia genética se espalha para outras células cerebrais que serão capazes de produzir a enzima **4**

QUANTO TEMPO APÓS A ADMINISTRAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA PODEMOS ESPERAR VER POSSÍVEIS MUDANÇAS ?

Espera-se que a terapia genética interrompa a progressão da doença nas crianças que receberam o tratamento. As crianças serão monitoradas bem de perto por meio de exames, a cada 6 meses, possibilitando que avaliemos o sistema nervoso através de testes cognitivos e imagem cerebral.

A TERAPIA GÊNICA PRECISARÁ SER REPETIDA ?

A intenção é de que a terapia genética seja um tratamento realizado uma única vez. Sabemos, a partir de experimentos pré-clínicos, em primatas não humanos, que quando a enzima está presente no cérebro, as células cerebrais doentes retornam a sua função normal, ou seja, elas passam a quebrar o heparan sulfato. Este efeito é bastante duradouro e costuma se estender por mais de 8 anos⁶, mais ainda não sabemos se ele durará "por toda a vida".

Este documento foi desenvolvido pela Lysogene e é fornecido apenas como um recurso de informações, e não deve ser usado para nenhuma outra finalidade de diagnóstico ou tratamento. Estas informações não devem ser usadas como uma substituição para tratamentos ou diagnósticos profissionais.

[1] Winner IK, Beard H, Hassiotis S et al. A pre-clinical study evaluating AAVrh10-based gene therapy for Sanfilippo syndrome. *Hum Gene Ther* 2016.

[2] Rosenberg JB, Sondhi D, Rubin DG et al. Comparative Efficacy and Safety of Multiple Routes of Direct CNS Administration of Adeno-Associated Virus Gene Transfer Vector Serotype rh.10 Expressing the Human Arylsulfatase A cDNA to Nonhuman Primates. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2014;25:164-177.

[3] Pour plus d'information générale sur les études cliniques, voir [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) - clinical trial phases (<https://www.nlm.nih.gov/services/ctphases.html>).

[4] Tardieu M, Zerah M, Husson B, et al. *Human Gene Therapy*. 2014 Jun;25(6):506-16.

[5] Hocquemiller M, Giersch L, et al. AAV based gene therapy for CNS diseases. *Hum Gene Ther*. 2016 Jun 7.

[6] Hadaczek P, Eberling JL, Pivirotto P et al. Eight years of clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV2-hAADC. *Mol Ther* 2010;18:1458-1461.