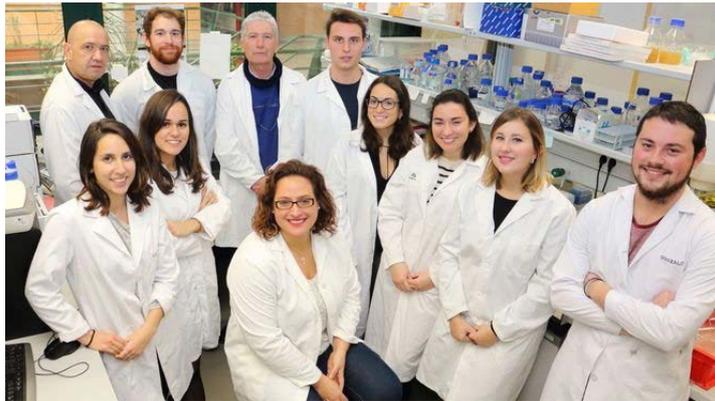


## INFORME DE SITUACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION: BRAINCURE

### 1º ACTUALIZACION



El equipo del Dr. José Antonio Sánchez Alcázar del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD) de la Universidad Pablo de Olavide en Sevilla

**7 de abril de 2018.** En 4 años desde el comienzo de Braincure, liderado por el Dr. José Antonio Sánchez Alcázar del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD) de la Universidad Pablo de Olavide en Sevilla, el proyecto de investigación está alcanzando su objetivo e incluso está abriendo nuevas perspectivas sobre los mecanismos que dan lugar a los subtipos más prevalentes de las ENACH.

#### ANTECEDENTES

El 2014, ENACH Asociación encargó al Dr. Sanchez Alcázar, Investigador Principal del Proyecto BRAINCURE, que tratase de encontrar fármacos ya comerciales que, de forma individual o combinada con otros fármacos, pudiesen ser opción terapéutica para las ENACH.

Varias fueron las razones que orientaron BRAINCURE en esa dirección de trabajo:

-Desarrollar un medicamento nuevo lleva años y tiene un coste inasumible para una asociación pequeña que se había constituido sólo 1 año antes.

-El proceso desde que se desarrolla el nuevo fármaco hasta que éste está disponible en el mercado puede llegar a durar hasta 10 años (autorizaciones de Agencia Europea del Medicamento, ensayos clínicos, etc.). Nuestros pacientes no podían esperar todo ese tiempo.

-Existían varios grupos a nivel mundial trabajando en distintas líneas de investigación pero no veíamos que a corto-medio plazo, pudiesen poner sobre la mesa alguna opción terapéutica concreta.

-Había una compañía biotecnológica que estaba ultimando el desarrollo de un fármaco para la realización de un ensayo clínico en PKAN. Dicho ensayo está previsto para los próximos meses pero

abordaba sólo PKAN y las ENACH son un grupo de 11 enfermedades. Queríamos intentar buscar una fórmula que, en la medida de lo posible, pudiese abarcar el mayor número de subtipos ENACH.

Finalmente, nos inspiramos en cómo se gestionó terapéuticamente la crisis del SIDA a principios de la década de los años 90: Tratamiento combinado, conocido como cóctel de medicamentos (antiretrovirales) todos ellos ya existentes. Los pacientes que recibieron estos tratamientos combinados mostraron una mejoría notable desde un primer momento. A día de hoy, el SIDA, no se cura pero, se ha conseguido cronificar.

El proyecto arrancó y tenía ante sí un primer gran reto, **encontrar un sistema que permitiese detectar si los fármacos que se iban a probar en las células (fibroblastos) de los propios pacientes funcionaban a nivel celular**. Para ello, BRAINCURE, desarrolló un método utilizando un sistema de tinción llamado “azul de Prusia” que permite detectar si las muestras de los pacientes acumulaban hierro. Si el objetivo era probar masivamente fármacos que pudiesen reducir o eliminar la acumulación de hierro en las células, era necesario tener una herramienta que pudiese decir si un fármaco funcionaba o no. Tras varios meses de trabajo, la herramienta, el sistema de cribado, fue puesta a punto y **patentada**.

En paralelo al desarrollo del sistema de cribado, se profundizó en conocimiento de las ENACH y se empezó con PKAN (el 50% de los casos ENACH).

El paso previo al comienzo del cribado de fármacos era estudiar la fisiopatología (alteraciones) que mostraban las células de los pacientes consiguiéndose identificar 3 biomarcadores o características patológicas que permitían poner el marcha el sistema de cribado.

En pocas semanas se produjo un gran hito: Se identificó un fármaco, el UPO001, que aplicado en determinadas concentraciones, conseguía restaurar a niveles de normalidad (en los 3 biomarcadores) las células de los primeros pacientes.

Adicionalmente se comenzó con el siguiente subtipo ENACH más prevalente, PLAN/INAD (30% de los casos). En este subtipo, 2 fármacos resultaron positivos, UPO002 y UPO003.

El banco de muestras de pacientes, biobanco, fue creciendo y eso llevo a BRAINCURE a una conclusión: Los fármacos identificados que funcionaron en las primeras muestras de pacientes no funcionaban o lo hacían peor en otras muestras de pacientes. Dependiendo del tipo de mutación y en donde se encontraba ésta, había escasa o nula respuesta a los fármacos probados. Esto dio lugar a abordar el proyecto **de forma personalizada, paciente a paciente**.

En los últimos meses, también se ha comenzado con un subtipo llamado BPAN con resultados muy parecidos a los obtenidos en PKAN y PLAN/INAD

### **SITUACION ACTUAL**

A la fecha redacción de este informe, ya se han identificado más fármacos que, bien solos o combinados con otros, han dado una respuesta excelente en las células de los pacientes restaurándolas a niveles de normalidad:

- PKAN: 13 fármacos
- PLAN: 12 fármacos
- BPAN: 3 fármacos

Asimismo, el proyecto está avanzando en varias direcciones simultáneamente:

1º.- Se han reprogramando ya a neuronas los fibroblastos de pacientes PKAN y PLAN/INAD. El propósito es validar los resultados obtenidos en este otro modelo celular.

2º.- Los primeros estudios observacionales llevados a cabo con pacientes han venido a indicar que los fármacos que han resultado positivos en el laboratorio, han de ser ajustados en cantidad y combinación así como considerar distintas vías de administración por ello, actualmente, se está trabajando en la “logística” de hacer llegar los fármacos en las concentraciones adecuadas al lugar en donde se precisa.

3º.- Se está adquiriendo un alto nivel de conocimiento de la enfermedad y de sus mecanismos, que nos está llevando a hallazgos no descritos anteriormente en la literatura y que ya han sido enviados a las revistas científicas para su publicación.

Desde la parte clínica, a la fecha de realización de este informe, bajo estudio observacional, hay:

- 5 pacientes PKAN en tratamiento con resultados muy positivos.
- 3 pacientes PKAN con un coctel mejorado que acaban de empezar tratamiento
- 1 paciente PLAN que lleva 2 meses de tratamiento y está siendo observado.

Fdo.: La Junta Directiva