



Sevilla 19 de julio de 2018.

En los últimos meses comenzamos a recibir un gran volumen de correos electrónicos y contactos con preguntas sobre uno de los proyectos de investigación que lleva 4 años en España sobre las NBIA y, más específicamente, hablamos de Braincure. Como en estos contactos y correos nos preguntaban por la situación actual sobre diferentes subtipos de NBIA y desde diferentes países, hemos decidido actualizar el informe de situación para informar al respecto.

También queremos mostrar el reciente programa de una de las televisiones públicas españolas para el Día Mundial de las Enfermedades Raras, que está centrado en NBIA y sintetiza muy bien "de dónde venimos y dónde estamos".

Está disponible en Youtube con el título: **Solidarios Canal Sur SubENG** o en el enlace <https://youtu.be/mYPVHNUXFMY>

ANTECEDENTES Y POSICIONAMIENTO

Hace cuatro años, un grupo de familias miembros de la Asociación ENACH, decidieron no resignarse con el diagnóstico de nuestros hijos o con la ausencia de opciones terapéuticas en el corto-medio plazo. Entonces, decidimos confiar a un grupo de expertos en enfermedades raras, la búsqueda de medicamentos que ya estaban en la farmacia y que podrían ser prescritos por cualquier neurólogo dentro de su práctica clínica diaria. Tenía la intención de evitar tener que invertir millones en el desarrollo de nuevos medicamentos y tener que esperar en ensayos y otros procesos que durarían años. Años que nuestros niños no tenían.

Nuestro objetivo y **prioridad número 1** era encontrar **medicamentos que pudieran encontrarse en el mercado** para tratar a **NUESTROS niños hoy, no mañana**.

En este punto es importante aclarar que ENACH Asociación **se centra en los resultados obtenidos**, es por eso que apoyamos al grupo de investigación Braincure y es por eso que fuimos el primer miembro de la Alianza que apoyamos claramente a Retrophin y lo continuaremos haciendo. Apoyaremos a la nueva compañía CoA Therapeutics o a cualquier otra opción potencial/tangible que pueda aparecer poniendo medicamentos sobre la mesa. La investigación que funciona a largo plazo debe continuar, pero las familias que son parte de ENACH Asociación, hemos decidido priorizar y apoyar económicamente en el corto plazo.

Como ya se explicó, Braincure está financiado por las familias de ENACH Asociación y buscamos opciones de terapia para nuestros niños hoy. **Está funcionando sin ningún tipo de apoyo externo o público**. Y en cualquier caso, compartimos toda la información y el estado de la investigación en nuestro Facebook y sitio web oficial, e informamos a los otros socios de la Alianza NBIA sobre su desarrollo. Si lo que hacemos aquí puede ayudar a otros, será una gran satisfacción para nosotros.

INVESTIGACIÓN BÁSICA

En el último trimestre de 2014, la Asociación ENACH encargó al Dr. Sánchez Alcázar, Investigador Principal del Proyecto BRAINCURE, **que tratara de encontrar medicamentos existentes que individualmente o en combinación con otros pudieran ser una opción terapéutica para NBIA**.



La elección del Dr. Sánchez Alcázar se debió a su amplia experiencia en investigación sobre enfermedades raras, con 138 artículos de los cuales 41 son sobre enfermedades mitocondriales y como PKAN, PLAN, BPAN y MPAN son enfermedades mitocondriales, pensamos que era una muy buena opción.

Este es su CV: https://www.researchgate.net/profile/Jose_Sanchez-Alcazar

Hubo varias razones que guiaron a ENACH Asociación en esta dirección:

-Desarrollar un nuevo medicamento lleva años y tiene un coste inalcanzable para una pequeña asociación que había sido creada solo 1 año antes.

- El proceso desde el momento en que se desarrolla el nuevo medicamento hasta que está disponible en el mercado puede alcanzar hasta 10 años (Autorizaciones de la Agencia Europea de Medicamentos, ensayos clínicos, etc.). Nuestros pacientes no podían esperar todo ese tiempo.

-Había varios grupos en todo el mundo trabajando en diferentes líneas de investigación, pero no veíamos que a corto-medio plazo, pudieran poner sobre la mesa alguna opción terapéutica específica.

-Había una empresa de biotecnología que estaba finalizando el desarrollo de un fármaco para la realización de un ensayo clínico en PKAN, Retrophin. Pero nosotros queríamos tratar de encontrar una fórmula que pudiera abarcar tantos subtipos de ENACH como fuera posible.

Finalmente, nos inspiramos en cómo se manejó terapéuticamente la crisis del SIDA a principios de los años 90: tratamiento combinado, conocido como cóctel de medicamentos (ARVs) todos medicamentos existentes. Los pacientes que recibieron esos tratamientos combinados mostraron notable mejora desde el principio. A día de hoy, el SIDA no se cura, pero se ha logrado cronificar.

Se decidió utilizar un sistema de cribado de medicamentos. Mirad este artículo publicado en el prestigioso NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058157/> . La industria farmacéutica ha estado usando el cribado durante años para ser más eficiente en la búsqueda de moléculas que finalmente puedan ser un medicamento disponible en el mercado. **No se necesitan autorizaciones para hacer un cribado. Lo único importante que se necesita es tener la herramienta adecuada para hacerlo.**

El proyecto comenzó y tuvo ante sí el primer gran desafío, encontrar un sistema que detectaría si los medicamentos que se probaran en las células (fibroblastos) de los pacientes estaban trabajando a nivel celular. Para hacer esto, BRAINCURE, desarrolló un método (la herramienta) que permite detectar si los medicamentos probados pueden recuperar las células en términos de normalidad en varios biomarcadores **y no solo en acumulación de hierro**. Después de varios meses de trabajo, se creó la herramienta, el cribado.

Después del desarrollo del método, comenzó una selección de medicamentos y, en algunas semanas, el UPO001 (nombre codificado) aplicado en ciertas dosis en los fibroblastos del paciente PKAN número 1, restauraba en términos de normalidad los biomarcadores detectados en la fisiopatología celular. **Estaba llegando a atacar el origen de y no solo un epifenómeno como la acumulación de hierro.**

Esto podría ser un gran avance para el tratamiento de nuestros pacientes y, por lo tanto, ENACH Asociación, solicitó que el Dr. Sánchez Alcázar presentara esta nueva estrategia de acercamiento a la enfermedad y los resultados preliminares a otros investigadores de NBIA en un simposio celebrado en Munich en 2015.



El propósito de la solicitud de ENACH Asociación al Dr. Sánchez era poner puntos en común, mostrar esta herramienta, esta nueva vía potencial que incluso en su fase inicial, podría ser interesante para TODOS nuestros pacientes en términos de tiempo.

Se hicieron muchas preguntas y no todas pudieron responderse debido a que solo teníamos resultados preliminares.

Algunos investigadores de NBIA refutaron esta estrategia, el sistema de cribado, como mala ciencia debido a que no se sigue el modelo de ciencia tradicional que toma años para encontrar terapias para pacientes. Poner puntos en común en este escenario es muy difícil y triste para las familias.

Sin embargo, un año después, otros grupos de investigación de NBIA siguieron la misma filosofía de cribado. Por lo tanto, este nuevo enfoque compartido en Munich no fue estéril.

Desde 2015 hasta hoy, la mayoría de las preguntas hechas durante ese simposio en Munich ahora tienen respuesta gracias a que el grupo de Braincure están adquiriendo un alto nivel de conocimiento de la enfermedad y sus mecanismos, que es líder en hallazgos no descritos previamente en la literatura.

El Biobanco de muestras de pacientes estaba creciendo y eso llevó a BRAINCURE a una conclusión: la identificación de los medicamentos existentes y las dosis que funcionaron en la muestra del paciente 1 no funcionaron o empeoraron en otras muestras de pacientes. Esto condujo a abordar el proyecto de forma personalizada, paciente por paciente.

Siguiendo esta metodología, y debido al alto número de pacientes de PLAN en España, le pedimos a Braincure que investigara este subtipo, consiguiendo resultados similares a PKAN.

Posteriormente, se diagnosticó el primer caso de BPAN en nuestro país, y todas las familias que forman parte de Enach Asociación decidieron que también deberíamos incluirla/apoyarla.

Recientemente, Braincure incluyó a MPAN como una posible línea de investigación.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO BRAINCURE INVESTIGACIÓN BÁSICA

1º.-Ya se han identificado más medicamentos, que ya sea solos o en combinación, han dado una excelente respuesta en las células, restaurándolas a niveles normales:

- PKAN: 13 medicamentos. En marcha
- PLAN: 12 medicamentos. En marcha
- BPAN: 3 medicamentos. Solo resultados preliminares. Detenido por falta de fondos.
- MPAN: 3 medicamentos. Solo resultados preliminares. Detenido por falta de fondos.

2º.-Los fibroblastos obtenidos de pacientes PKAN y PLAN se han reprogramado directamente en neuronas para validar los resultados obtenidos en fibroblastos en este otro modelo celular. El sistema de reprogramación es directo, esa es la tecnología más reciente.



Una vez que Braincure identifica qué medicamentos y en qué dosis funcionan en los fibroblastos de cada paciente, los resultados son presentados al neurólogo del paciente para que decida si aplicar el tratamiento o no.

El proyecto de investigación **BRAINCURE** está autorizado por el **Comité Ético del sistema de salud pública español**, uno de los 5 mejores del mundo.

Acerca de la seguridad para los pacientes debido a los medicamentos usados, son de amplio flujo de terapia y baja toxicidad, incluso en altas dosis, y aprobado por la FDA y EMA (la FDA Europea).

En este punto, termina el trabajo del equipo de investigación del Dr. Sánchez Alcázar.

TRANSFERENCIA CLÍNICA

Una vez que el neurólogo es informado sobre los resultados de la prueba en su paciente, el/ella es quien decide si aplicar el tratamiento o no. En este sentido, es necesario explicar que los medicamentos detectados están entre los que cualquier neurólogo puede indicar dentro de su práctica clínica diaria, por lo que cualquier situación de riesgo para el paciente podrá ser filtrada por su neurólogo.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- 5 pacientes de PKAN en tratamiento con excelentes resultados monitoreados por los neurólogos basados en videos y escalas. (Línea de investigación abierta)
- 3 pacientes de PKAN que se están incorporando con un cóctel mejorado. (Línea de investigación abierta)
- 1 paciente PLAN que acaba de comenzar el tratamiento. (Línea de investigación abierta)
- Ningún paciente BPAN bajo tratamiento. (Línea de investigación PARADA debido a la falta de financiación)
- Ningún paciente MPAN en tratamiento. (Línea de investigación PARADA debido a la falta de financiación)

- Los resultados clínicos preliminares de PKAN a los 6, 9 y 12 meses se manejarán de dos formas paralelas:

- Presentación de resultados y detalles en los foros de neurólogos apropiados
- Publicación en revistas médico-científicas.

- Además, el Proyecto Braincure incluye un área en la cual existe una falta significativa de literatura. Se trata el **aspecto neuropsicológico** de cada uno de estos grupos NBIA.

CONCLUSIÓN

Creemos que es bueno para nuestros hijos que surjan otras propuestas terapéuticas. Necesitamos tener el plan A, B, C, D, etc. para ver cuál es el mejor, por lo que recomendamos a las familias que deseen participar en el ensayo de Retrophin para PKAN u otras propuestas que lo hagan. Solo con esta filosofía podemos llegar a la conclusión final de cuál o cuáles son las mejores opciones para los pacientes.



Esta es la estrategia y el posicionamiento de ENACH Asociación y que continuará debido a los resultados obtenidos. Si alguna familia considera que podríamos ser útiles para ellos, estaremos realmente comprometidos a ayudarles.

Antonio López.
Presidente y padre de 2 pacientes PKAN.

enach ASOCIACIÓN

www.enach.org