

25 Mayo | 2022

Prilenia anuncia la publicación de datos que dilucidan un mecanismo del potencial neuroprotector de la pridopidina

- Esta nueva investigación se suma al creciente conocimiento de la pridopidina como un agonista S1R altamente selectivo que ha demostrado propiedades neuroprotectoras en múltiples modelos
- La investigación detalla el papel del mecanismo de acción de la pridopidina en la autofagia, un proceso celular fundamental para preservar la salud neuronal
- Al mejorar la autofagia, la pridopidina puede reducir la agregación tóxica de proteínas que caracteriza a las enfermedades neurodegenerativas

Naarden, Países Bajos, 25 de mayo de 2022 - Prilenia Therapeutics B.V., una empresa de biotecnología en fase clínica centrada en la misión urgente de desarrollar nuevas terapias para frenar la progresión de los trastornos neurodegenerativos y del desarrollo neurológico, ha anunciado hoy la publicación de su investigación en la revista *Autophagy*, que apoya las posibles propiedades neuroprotectoras de la pridopidina al potenciar la autofagia en un modelo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

La pridopidina es un potente agonista oral del receptor Sigma-1 (S1R), altamente selectivo, que se encuentra en la última fase de desarrollo para el tratamiento potencial de la enfermedad de Huntington (EH) y la ELA. En los estudios clínicos realizados hasta la fecha, la pridopidina (45 mg dos veces al día) ha mostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al del placebo (Geva, 2022).

El S1R se expresa en gran medida en el cerebro y la médula espinal, donde regula varios procesos que suelen estar deteriorados en diversas enfermedades neurodegenerativas. La activación del S1R por la pridopidina estimula múltiples vías celulares, incluida la autofagia, que son esenciales para la función y la supervivencia neuronal, y puede dar lugar a efectos neuroprotectores (Maurice, 2021).

La autofagia es el proceso por el que una célula elimina las proteínas viejas o dañadas (Fleming et al., 2022). Al mejorar la autofagia, la pridopidina puede reducir la agregación tóxica de proteínas que es un sello distintivo de las enfermedades neurodegenerativas como la EH, la ELA, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

El transporte de moléculas del citoplasma al núcleo (transporte nucleocitoplásmico), a través del complejo nucleoporo, es esencial para la función neuronal y la supervivencia. Un paso crítico en la autofagia es el transporte del factor de transcripción EB (TFEB) al núcleo, donde regula la expresión de los genes relacionados con la autofagia (Cunningham et al., 2020). Este proceso nucleocitoplásmico está deteriorado en varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la ELA (Coyne et al., 2020).

"Este estudio confirma que la pridopidina desempeña un papel importante en el mantenimiento de la salud de una célula neuronal mediante la activación del S1R que, a su vez, interactúa con proteínas específicas para iniciar el proceso de autofagia", dijo el doctor Tsung-Ping Su, Jefe de la Sección de Patobiología Celular del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) ubicado en Baltimore, MD. "Aunque este artículo se centra principalmente en un modelo de ELA, nuestros resultados también sugieren que es prometedor un enfoque farmacológico dirigido al S1R en diversas enfermedades en las que la autofagia está alterada".

Los aspectos más destacados del artículo titulado "La nucleoporina POM121 señala la autofagia mediada por TFEB a través de la activación de la chaperona del receptor SIGMAR1/sigma-1 por la pridopidina" incluyen:

- Esta nueva investigación muestra que la pridopidina activa el S1R facilitando su disociación de la proteína BiP del RE, liberando el S1R para interactuar con otros socios proteicos.
- El S1R activado estabiliza el complejo del nucleoporo al interactuar con POM121 (una proteína central del nucleoporo), facilitando la translocación de TFEB al núcleo.
- La translocación de TFEB al núcleo inicia el proceso de autofagia mediante la regulación de la expresión de genes de autofagia, lo que conduce a la neuroprotección.

Las repeticiones G4C2 dentro del gen c9orf72 son la causa más común de la ELA familiar (fALS) (DeJesus-Hernandez et al., 2011). Este estudio utilizó un modelo celular de neuronas motoras que sobreexpresan las repeticiones G4C2 que desestabilizan el nucleoporo y reducen el transporte nucleocitoplasmático de TFEB, lo que conduce a una autofagia deteriorada y a la neurodegeneración. En este modelo, la activación con pridopidina del S1R rescata el transporte de TFEB y regula la autofagia, lo que conduce a la neuroprotección.

"Nuestras colaboraciones con los principales investigadores, así como nuestras estrechas relaciones de trabajo dentro de las comunidades de la EH y la ELA, son importantes a medida que mejoramos nuestra comprensión del mecanismo de acción de la pridopidina y su impacto en las condiciones neurodegenerativas", dijo el Dr. Michael R. Hayden, CEO y fundador de Prilenia. "Los datos publicados en Autophagy refuerzan los hallazgos de estudios anteriores que indican que la pridopidina puede ofrecer efectos neuroprotectores. Esperamos compartir información adicional sobre la pridopidina a medida que los datos de nuestros estudios clínicos de última etapa estén disponibles."

Esta nueva investigación se suma a la creciente comprensión del mecanismo de acción de la pridopidina como agonista altamente selectivo del S1R, que anteriormente demostró mejorar las funciones celulares deterioradas en las enfermedades neurodegenerativas, como la función mitocondrial, el estrés del RE, la producción de energía, la disponibilidad de factores tróficos y la plasticidad sináptica (Geva y otros, 2016; Naia y otros, 2021; Ryskamp y otros, 2017; Smith-Dijak y otros, 2019).

Acerca de la Pridopidina

La pridopidina (45 mg dos veces al día) es un agonista oral altamente selectivo del receptor Sigma-1 que ha mostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al placebo en los estudios clínicos realizados hasta la fecha.

Actualmente se está evaluando la pridopidina como posible tratamiento para personas con la enfermedad de Huntington en PROOF-HD, un ensayo clínico global de fase 3. El estudio, que incluye 59 centros y 499 participantes, completó la inscripción antes de lo previsto y con cifras superiores al objetivo de inscripción a finales de 2021. Prilenia ha recibido recientemente la designación de Fast Track para pridopidina en el tratamiento de la EH.

Además de PROOF-HD, la pridopidina está siendo evaluada como un posible tratamiento para las personas que viven con ELA en el ensayo de la plataforma HEALEY ALS. Este estudio representa el primero de su tipo en la ELA y está diseñado para acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos prometedores. El estudio se completó a principios de 2022, antes de lo previsto, y cuenta con 163 participantes en 52 centros. La pridopidina ha recibido la designación de medicamento huérfano para la ELA en Estados Unidos y Europa.

Acerca de Prilenia

Prilenia es una startup de biotecnología en fase clínica fundada en 2018 centrada en la misión urgente de desarrollar novedosas terapéuticas para frenar la progresión de

enfermedades neurodegenerativas y trastornos del neurodesarrollo. Prilenia está respaldada por un grupo de inversores muy respetados que incluyen: Forbion, Morningside, Sands Capital, SV Health Investors, Sectoral Asset Management, Talisman, Amplitude Ventures y el ALS Investment Fund. La empresa tiene su sede en Naarden (Países Bajos), Herzliya (Israel) y Boston (Estados Unidos).