

## Terapia Anti-Sentido de Oligonucleotídeos – ASO (Antisense Oligonucleotídeos) – Já na fase 3

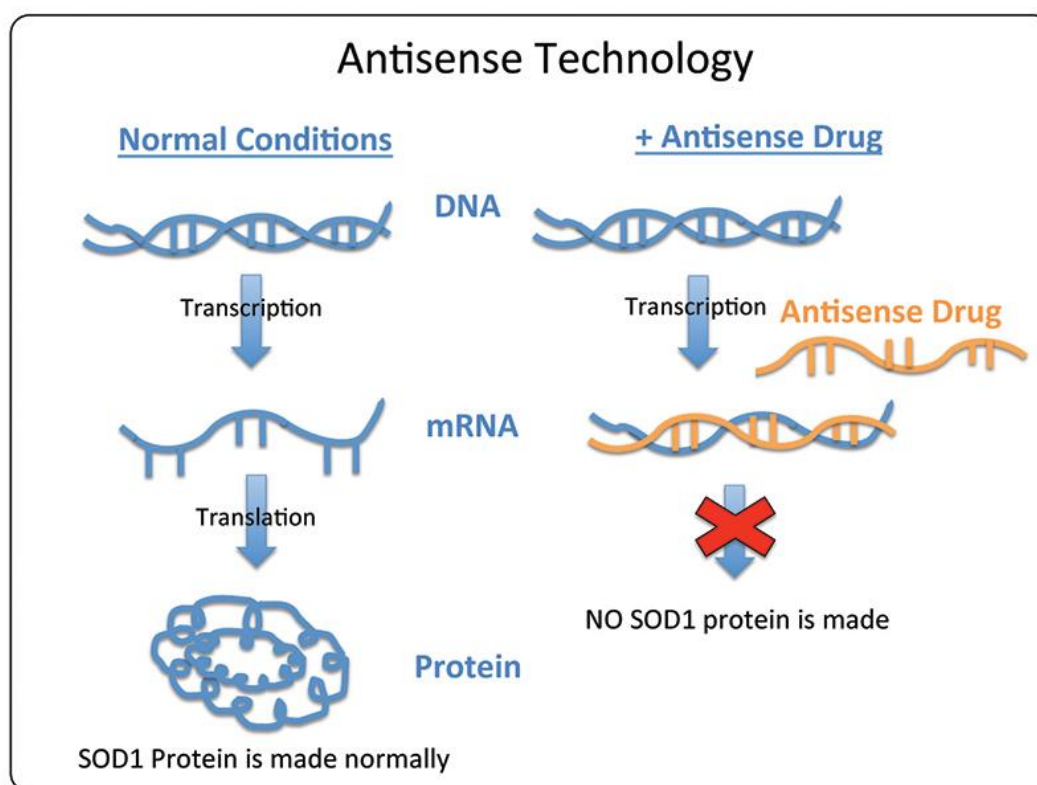
### Visão geral

A terapia anti-sentido de oligonucleotídeo (ASO) é um conceito inovador que mudou drasticamente o cenário da terapia genética. Nos 12 anos desde que o primeiro estudo foi iniciado na ELA, a terapia da ASO alimentou ensaios clínicos em muitas doenças diferentes, incluindo duas na ELA direcionada ao SOD1 e C9orf72, as duas causas genéticas mais comuns da ELA. As outras doenças que afetam o cérebro que também estão em ensaios clínicos usando a terapia com ASO incluem Atrofia Muscular Espinhal (AME), Doença de Huntington e distrofia miotônica, além de outras doenças.

### Como funciona a terapia anti-sentido

A terapia anti-sentido impede a produção de proteínas envolvidas na doença, como SOD1 e C9orf72, com o objetivo de fornecer benefícios terapêuticos às pessoas que vivem com ELA.

ASOs são moléculas curtas de DNA de cadeia simples que podem ser visualizadas como contas em uma cadeia. Uma vez absorvidos por uma célula, como um neurônio motor (as células que morrem na ELA), os ASOs têm como alvo seletivo e se ligam ao RNA mensageiro (mRNA) do SOD1, que é degradado antes de ser transformado em proteína; portanto, os ASOs eliminam o SOD1, impedindo que ele seja criado. Veja a figura da tecnologia anti-sentido.



*Antisense technology works to eliminate mutated protein by preventing it from being created.*

Atualmente, os medicamentos anti-sentido estão sendo desenvolvidos e fabricados pela **Ionis Pharmaceuticals** usando sua inovadora plataforma de tecnologia anti-sentido. Os ASOs são projetados para eficiência, especificidade e relação custo-benefício.

### **Progresso na terapia anti-sentido**

Desde o primeiro ensaio clínico em humanos de terapia antisense direcionada ao SOD1, liderada pelo Dr. Timothy Miller, da Universidade de Washington St. Louis, que foi demonstrado como seguro. À medida que a tecnologia evoluiu, a Ionis Pharmaceuticals identificou abordagens para reduzir os possíveis efeitos colaterais. Armado com esse novo conhecimento, a Ionis aprimorou os SOD1 ASOs e o medicamento ASO recentemente otimizado está atualmente em um estudo de fase 3.

### **Medicamento antisense da geração 2+**

#### **Para a mutação SOD1 – Fase 3**

O **TOFERSEN** (anteriormente IONIS-SOD1Rx), também conhecido como BIIB067, é um medicamento antisense projetado para reduzir a produção da superóxido dismutase 1 (SOD1), que é a causa genética mais bem compreendida da esclerose lateral amiotrófica familiar (ELA). Uma mutação no gene SOD-1 resulta em uma forma herdada de ELA, denominada SOD1-ELA. Existem evidências substanciais de que mutações no gene SOD1 são responsáveis por um ganho tóxico de função que pode levar à perda progressiva rápida de neurônios motores em pacientes com SOD1-ELA.

A terapia anti-sentido pode ter um impacto ainda maior na ELA quando falamos da mutação do gene C9orf72, uma vez que é responsável por aproximadamente um em cada dez pacientes com ELA. Descoberta em 2011, a terapia ASO já foi direcionada ao C9orf72, inclusive na Universidade Johns Hopkins, liderada pelo Dr. Jeffrey Rothstein, na Universidade da Califórnia em San Diego, liderada pelo Dr. Don Cleveland e John Ravits. e no Hospital Geral de Massachusetts e na Escola de Medicina de Harvard, liderada pela Dra. Clotilde Lagier-Tourenne, entre outros. É importante ressaltar que, ao desenvolver a abordagem terapêutica, os pesquisadores estão desenvolvendo biomarcadores, essenciais para informar o futuro ensaio clínico.

#### **Para a mutação C9orf72 – Fase2**

Também da Ionis Pharmaceuticals, o **IONIS-C9Rx**, também conhecido como BIIB078, é um medicamento antisense da Geração 2+, projetado para reduzir a produção do gene mutado do quadro de leitura aberta 72 do cromossomo 9 (C9ORF72). Uma mutação no gene C9ORF72 resulta em uma forma herdada de esclerose lateral amiotrófica (ELA), conhecida como **C9ORF72-ELA**, a principal causa genética conhecida da ELA em todo o mundo. Há evidências substanciais de que essa mutação é responsável por um ganho tóxico de expansão por repetição de função que pode levar à perda progressiva rápida de neurônios motores em pessoas com C9ORF72-ELA. Este estudo encontra-se no momento em Fase 2.

**É importante ressaltar que os pesquisadores descobriram que eles podem selecionar seletivamente apenas a expansão anormal do C9orf72, não a forma normal, que é como o Santo Graal das abordagens de silenciamento de genes.**



Além disso, a proteína é produzida pela leitura do mRNA em duas direções diferentes e não se sabe se o direcionamento para apenas uma direção é significativo o suficiente para ter um efeito importante na doença. Recentemente, os pesquisadores descobriram uma maneira de direcionar o C9orf72 na direção oposta, otimizando ainda mais essa abordagem terapêutica.

Esperamos que o ensaio clínico C9orf72 ASO alcance a fase 3 no futuro próximo e aguardamos os detalhes dos principais investigadores. Em apenas alguns anos, os pesquisadores passaram da fase de descoberta de genes até os ensaios clínicos, um período relativamente curto para os padrões de desenvolvimento de medicamentos.