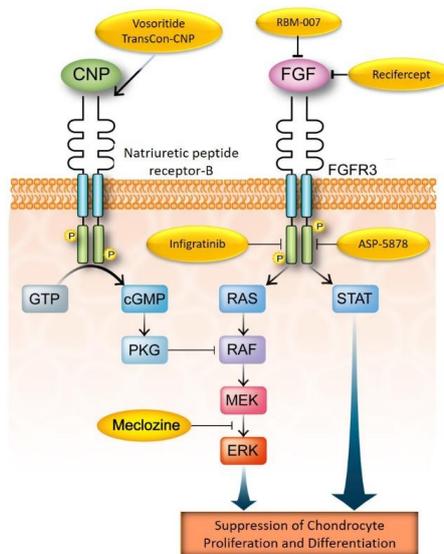


ACTUALIZACIÓN EN TERAPIAS FARMACOLÓGICAS PARA LA ACONDROPLASIA.

KAISERMANN M. 2022



© Fundación ALPE Acondroplasia

Los artículos de la biblioteca de la Fundación ALPE, sean de elaboración propia o de colaboradores, son de distribución gratuita y libre. Es nuestro objetivo difundir conocimiento. Contamos con el reconocimiento y mención de la autoría y la referencia de la página de la Fundación ALPE por parte de quien los utilice y difunda.

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

www.fundacionalpe.org

acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

La acondroplasia es la forma más común de enanismo de extremidades cortas. Esta displasia esquelética es causada por una mutación de un solo punto en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), que a su vez codifica la proteína FGFR3, que se encuentra al otro lado de la membrana celular (1). Tras la unión de sus ligandos (los FGF), se activa e impulsa varias funciones celulares importantes (ver más abajo).

FGFR3 tiene un papel clave en el desarrollo esquelético al regular el desarrollo del cartílago de la placa de crecimiento. El FGFR3 ayuda a regular el crecimiento óseo como el freno de un automóvil que reduce su velocidad, contrarrestando el efecto de muchos otros agentes que, como el acelerador del automóvil, promueven el crecimiento óseo (1). Sin FGFR3, los huesos se alargarían sin control y provocarían varias complicaciones médicas (2). Sin embargo, en la acondroplasia, debido a la mutación, el FGFR3 funciona excesivamente, lo que afecta el crecimiento óseo (1). Las mutaciones más potentes en FGFR3 conducen a formas significativamente más graves, a veces letales, de displasia esquelética.

Las consecuencias de la mutación FGFR3 son bien conocidas y van más allá de la talla baja típica de la acondroplasia. La muerte súbita y los problemas neurológicos en la primera infancia, la apnea del sueño, las infecciones de oído recurrentes y las múltiples complicaciones ortopédicas, entre otras, a lo largo de la vida, sin mencionar el impacto significativo en la calidad de vida, ya se han documentado ampliamente en muchos estudios (3,4).

Desde que se descubrió la mutación se ha aprendido mucho sobre cómo causa la acondroplasia. Los científicos comenzaron a pensar e investigar cómo controlar o reducir la actividad del FGFR3 para ayudar a restaurar el crecimiento óseo. Por ejemplo, uno de los primeros intentos objetivos dirigidos al FGFR3 para el tratamiento de la acondroplasia fue explorado por el grupo dirigido por el Dr. Avner Yayon, quien desarrolló un anticuerpo que podía bloquear el FGFR3 y su activación (5). Desafortunadamente, FGFR3 funciona, como vimos anteriormente, en el cartílago de la placa de crecimiento, un tejido muy especial ubicado dentro de los extremos de cada uno de nuestros huesos. El cartílago de la placa de crecimiento es un tejido denso que no recibe aporte sanguíneo directo y estas singulares características impiden el tránsito de grandes moléculas en su interior. Como los anticuerpos son moléculas muy grandes, en contraste con su amplio uso en el tratamiento de muchas otras enfermedades y, en particular, el cáncer, no podían alcanzar su objetivo (FGFR3) en la placa de crecimiento, lo que los hacía inapropiados para el tratamiento de la acondroplasia.

Sin embargo, mientras los científicos mapeaban las reacciones químicas impulsadas por o que afectaban al FGFR3 (Figura 1), también aprendieron sobre muchos otros agentes que promueven el crecimiento óseo. Por ejemplo, aprendieron que la vía del péptido natriurético tipo C (CNP) juega un papel clave en el crecimiento óseo y que también antagoniza el FGFR3 en los condrocitos de la placa de crecimiento, lo que restaura, al

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

www.fundacionalpe.org

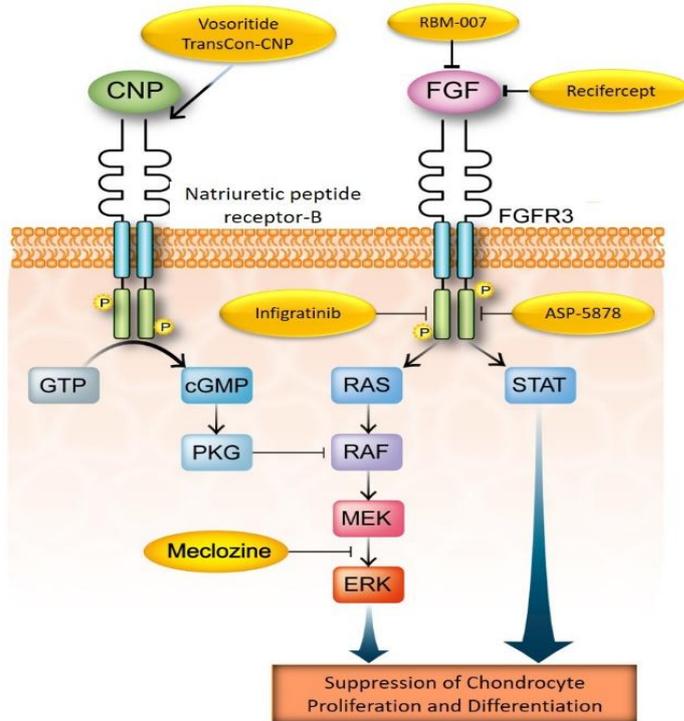
acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

menos parcialmente, el crecimiento óseo (6,7). Con este conocimiento en las manos, se ha desarrollado vosoritide (8), seguido de TransCon-CNP (9).

Figura 1. Estrategias farmacológicas dirigidas a la vía FGFR3 en los condrocitos.



Modificado de Matsushita M et al. 2013 (9). Reproducido aquí solo con fines educativos.

Dado que el FGFR3 puede desempeñar un papel importante en algunos tipos de cáncer, los científicos han tratado de bloquearlo con moléculas llamadas inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) que tienen la capacidad de "apagarlo" o desactivarlo. Era lógico pensar que se podía explorar un TKI en la acondroplasia. De hecho, dos de ellos están en desarrollo para la acondroplasia y otros podrían seguir el camino del desarrollo clínico.

Los científicos también prestaron atención a cómo se activaba el FGFR3 y si era posible prevenirlo. Esto dio como resultado el diseño de moléculas como recifercept, una molécula FGFR3 modificada que puede circular libremente, capturando los activadores (FGF) antes de que lleguen al FGFR3 genuino. Usando la misma estrategia, se diseñó otra molécula llamada aptámero para hacer el mismo trabajo, bloqueando uno de los FGF clave antes de que activen el FGFR3.

Pueden encontrar una lista de los agentes farmacológicos que se exploran para el tratamiento de la acondroplasia en la Tabla 1 y más detalles sobre ellos a continuación.

Tabla 1. Lista de terapias actuales y potenciales para la acondroplasia.

Name	Type	Developer	RoA	Frequency	Status
Vosoritide	CNP analog	Biomarin	SC	daily	Approved
TransCon-CNP	CNP analog	Ascendis	SC	weekly	Phase 2
Infigratinib	TKI	QED	oral	daily	Phase 2
Recifercept	Ligand trap	Pfizer	SC	daily	Phase 2
Meclizine	Anti-histaminic	Nagoya University	oral	daily	Phase 1
RBM-007	FGF2 Aptamer	Ribomic	SC	NA	Phase 1
ASP-5878	TKI	Astellas	NA	NA	Pre-clinical
ASB-20123	CNP analog	Daichii-Sankio	NA	NA	Pre-clinical

CNP: péptido natriurético tipo C. RoA: vía de administración. SC: subcutáneo. TKI: inhibidor de la tirosina cinasa. NA: no disponible.

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

www.fundacionalpe.org

acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

VOSORITIDE

Después de largos años de desarrollo clínico que culminó con un exitoso estudio de fase 3 (10), vosoritide, con la marca Voxzogo, fue aprobado para el tratamiento de la acondroplasia en 2021. En Europa (países EMA) y Brasil, vosoritide fue aprobado para niños de dos años de edad y mayores mientras que en EE. UU. la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) autorizó el tratamiento para niños de cinco años en adelante. Otros países pronto seguirán su ejemplo.

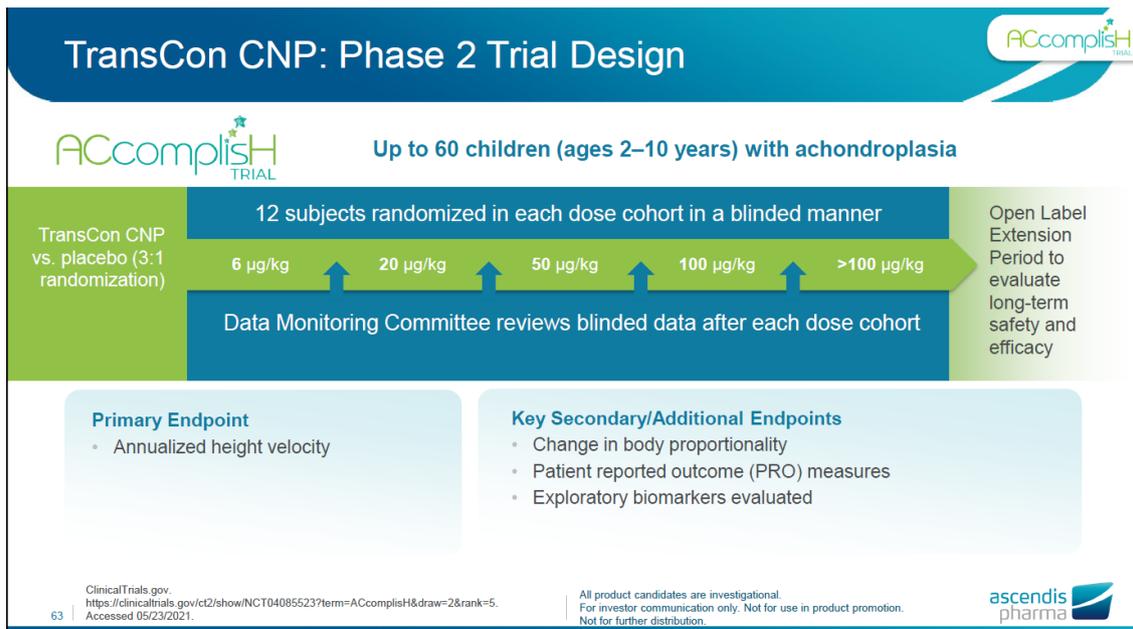
Además de los estudios de fase 2 y 3 en niños mayores, Biomarin también está estudiando vosoritide en otros tres ensayos clínicos, uno en bebés ([NCT03583697](#)), uno en niños con acondroplasia con mayor riesgo de complicaciones clínicas ([NCT04554940](#)) y también en un estudio con otras formas seleccionadas de trastornos genéticos del crecimiento ([NCT04219007](#)).

TRANSCON-CNP

La principal diferencia entre TransCon-CNP y vosoritide es que TransCon-CNP se administra a través de un sistema de liberación lenta que permite una dosis semanal con exposición sostenida a su análogo en contraste con la dosificación diaria de vosoritide. En estudios preclínicos demostraron que su análogo CNP era superior a vosoritide (8).

Ascendis Pharma está realizando el estudio de fase 2 [ACcomplisH](#) con TransCon-CNP. Durante la JPMorgan Healthcare Conference a principios de enero (Figura 2), informaron de que TransCon-CNP ha sido bien tolerado durante el estudio, con ya 65 semanas de exposición al fármaco. Planean publicar los datos del estudio de fase 2 a fines de 2022.

Figura 2. Diseño del estudio ACcomplisH (de la presentación de Ascendis JPMorgan Healthcare Conference 2022).



INFIGRATINIB

Infigratinib es una molécula oral desarrollada inicialmente para tratar varios tipos de cáncer en los que los FGFR desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad. Funciona bloqueando las cascadas de señalización de los FGFR dentro de la célula. Dado que la causa de la acondroplasia es un FGFR3 anormal e hiperactivo, los investigadores buscaron determinar si el infigratinib podría usarse para tratar esta displasia esquelética. Estudios preclínicos demostraron que efectivamente rescata el crecimiento óseo en un modelo de ratón con acondroplasia en dosis muy inferiores a las utilizadas en los primeros estudios en cáncer (11,12).

QED ha estado realizando el ensayo de fase 2 llamado [PROPEL](#) y, según su presentación durante la Conferencia de JPMorgan Healthcare, infigratinib ha mostrado un perfil seguro. Estiman tener los resultados del estudio a finales del segundo trimestre de este año (Figura 3). Dependiendo de los resultados, planean abrir el estudio de fase 3 justo en 2023.

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

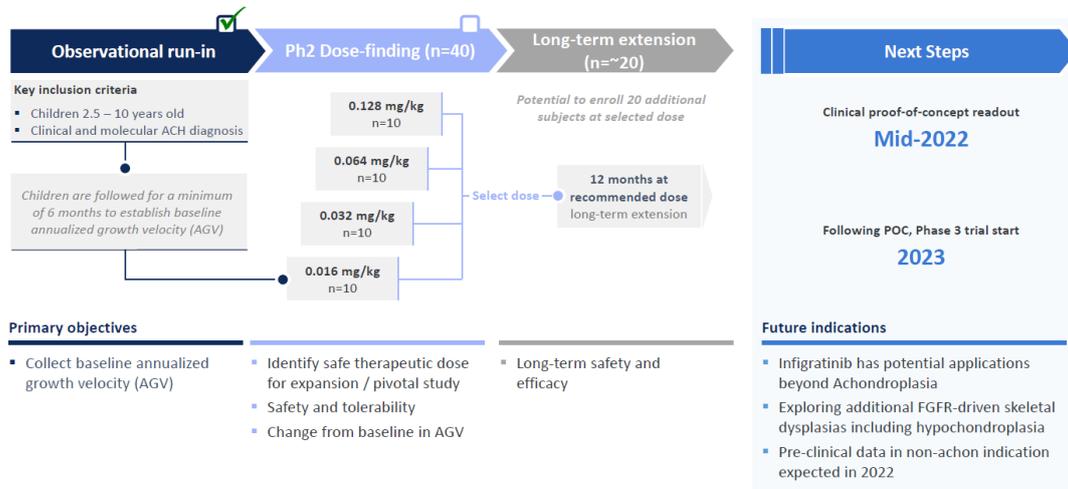
www.fundacionalpe.org

acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

The PROPEL clinical program is enrolling with data expected in Mid-2022



28 b

Figura 3. Diseño de fase 2 del estudio PROPEL (de la presentación de BridgeBio's JPMorgan Healthcare Conference 2022).

RECIFERCEPT

Recifercept es una forma libre modificada del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) que funciona como una "trampa de ligandos", capturando los activadores de FGFR (ligandos) antes de que puedan unirse y activar estos receptores, incluido el FGFR3. Sin los activadores, el FGFR3 no sería tan activo como se esperaría y esto ayudaría a restaurar el crecimiento óseo (13,14).

Pfizer comenzó un estudio de [fase 2](#) con recifercept a fines de 2020, pero no ha habido actualizaciones significativas desde entonces.

MECLIZINA

La reutilización de medicamentos es una estrategia en la que los investigadores intentan encontrar nuevas indicaciones terapéuticas para medicamentos antiguos. La idea es que su desarrollo para el nuevo objetivo debería ser mucho menos costoso y el costo final del fármaco, si se aprueba, seguramente sería más asequible que el costo de los compuestos recién creados.

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

www.fundacionalpe.org

acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

La meclizina es un fármaco antiguo que se ha utilizado durante décadas para tratar el mareo por movimiento. En un esfuerzo por encontrar tratamientos potenciales para la acondroplasia, el grupo japonés de la Universidad de Nagoya dirigido por el Dr. Kitoh descubrió que la meclizina podía inhibir la función FGFR3 y rescatar parcialmente el crecimiento óseo en su modelo animal (15). Posteriormente, realizaron un estudio de fase 1 en niños con acondroplasia (16). El estudio mostró que la meclizina podría ser adecuada para una sola dosis diaria (pero que sería necesario explorarla más a fondo en estudios posteriores). Más recientemente, realizaron [otro estudio](#) para evaluar dosis múltiples de meclizina durante un período de dos semanas, pero aún no se han publicado resultados.

RBM-007

Ribomic ha estado desarrollando RBM-007, un aptámero anti-FGF2 diseñado para tratar afecciones en las que FGF2 tiene un papel relevante en el mecanismo de la enfermedad (17). Dado que el FGF2 se considera un activador clave (ligando) del FGFR3 y que en la acondroplasia el FGFR3 es hiperactivo, entonces, si el FGF2 lo activase menos, quizás se podría restaurar el crecimiento óseo.

Ribomic publicó sus estudios preclínicos con RBM-007, que de hecho rescató el crecimiento óseo en un modelo de acondroplasia (18). Ya han comenzado un [ensayo clínico](#) de fase 1 para evaluar este aptámero para la acondroplasia y planean comenzar un estudio de fase 2 en niños con acondroplasia durante 2022 (Figura 4).



Figura 4. Plan de desarrollo clínico de RBM-007 para la acondroplasia (de la presentación de Ribomic en JPMorgan Healthcare Conference 2022).

ASP-5878

Astellas Pharma ha publicado recientemente un estudio en el que explora el uso de ASP-5878, un TKI similar al Infigratinib, en modelos preclínicos para tratar la acondroplasia (19). Descubrieron que el medicamento podía mejorar el crecimiento óseo, sin embargo, era menos efectivo en comparación con un control positivo, un análogo de CNP que tenía la misma estructura que el Vosoritide.

ASB-20123

Asubio, una biotecnológica japonesa que fue incorporada recientemente por Daichii-Sankio (DK), estaba desarrollando otro análogo de CNP basado en la fusión del fragmento activo de CNP y un fragmento de la columna vertebral de la hormona grelina para ayudar a extender la conocida vida media corta de CNP. Han publicado algunos estudios que muestran que su molécula era capaz de mejorar el crecimiento óseo en modelos preclínicos (20) pero no ha habido noticias sobre este compuesto en el sitio web de DK o en la literatura últimamente.

Y UNA NUEVA ERA DIO COMIENZO

Con la aprobación de Vosoritide, comenzó una nueva era. El tratamiento de la acondroplasia va mucho más allá de la simple mejora de la talla final individual, que, sin embargo, es un objetivo importante. Aunque todavía no se dispone de datos a largo plazo sobre los efectos del Vosoritide (ni, por supuesto, de los demás), según la evidencia actual, existe una gran posibilidad de que estas terapias mitiguen o prevengan varios desafíos clínicos a los que se enfrentan los niños con acondroplasia en su día a día, como se mencionó al comienzo de esta revisión.

Estos niños ahora pueden tener acceso a una terapia que podría ayudarlos a desarrollarse mejor y tener las mismas oportunidades y desafíos que tiene un niño de talla promedio mientras crece hasta la edad adulta. Ni más ni menos. Creo que es la perspectiva es buena.

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

www.fundacionalpe.org

acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

Referencias

1. [Horton WA et al.](#) Achondroplasia. Lancet 2007; 370: 162–72.
2. [Toydemir RM et al.](#) A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. Am J Hum Genet. 2006;79(5):935-41. *Open access.*
3. [Savarirayan R et al.](#) International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol 2021 Nov 26. *Open access.*
4. [Hoover-Fong J et al.](#) Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. Bone. 2021 May;146:115872. *Open access.*
5. [Aviezer D et al.](#) Fibroblast growth factor receptor-3 as a therapeutic target for Achondroplasia--genetic short limbed dwarfism. Curr Drug Targets 2003 Jul;4(5):353-65.
6. [Golembo M and Yayon A.](#) Method and composition for treatment of skeletal dysplasias. US patent 20040138134. September 2003. *Open access.*
7. [Yasoda A, Nakao K.](#) Translational research of C-type natriuretic peptide (CNP) into skeletal dysplasias. Endocr J. 2010;57(8):659-66. *Open access.*
8. [Lorget F et al.](#) Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. Am J Hum Genet 2012 Dec 7;91(6):1108-14. *Open access.*
9. [Breinholt VM et al.](#) TransCon CNP, a Sustained-Release C-Type Natriuretic Peptide Prodrug, a Potentially Safe and Efficacious New Therapeutic Modality for the Treatment of Comorbidities Associated with Fibroblast Growth Factor Receptor 3-Related Skeletal Dysplasias. J Pharmacol Exp Ther 2019; 370(3): 459-71. *Open access.*
10. [Matsushita M et al.](#) Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. PLoS One. 2013 Dec 4;8(12):e81569. doi: 10.1371/journal.pone.0081569. *Open access.*
11. [Savarirayan R et al.](#) Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 396 (10257):1070.
12. [Komla-Ebri D et al.](#) Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. J Clin Invest 2016; 126(5):1871-84. *Open access.*
13. [Demuyneck B et al.](#) Support for a new therapeutic approach of using a low-dose FGFR tyrosine kinase inhibitor (infigratinib) for achondroplasia. Approved by but not presented at ENDO 2020 due to COVID-19 pandemics. Accessed on 01-Jan-2021. *Open access.*
14. [Garcia S et al.](#) Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. Sci Transl Med 2013; 5 (203):203ra124. *Open access after registration.*

C/ Conde del Real Agrado, 2, 33205, Gijón

www.fundacionalpe.org

acondro@fundacionalpe.org

(34)985176153

Inscrita en el registro de Fundaciones Docentes y Culturales del Principado de Asturias, CIF G33863515, núm. 132, t. 1, folio 33, sección 1ª

15. [Gonçalves D et al.](#) *In vitro* and *in vivo* characterization of Recifercept, a soluble fibroblast growth factor receptor 3, as treatment for achondroplasia. PLoS ONE 2020; 15(12): e0244368. *Open access.*
16. [Matsushita M et al.](#) Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. Endocrinology 2015; 156(2):548-54. *Open access.*
17. [Kitoh H et al.](#) Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. PLoS ONE 2020;15(4):e0229639. *Open access.*
18. [Ling Jin et al.](#) Dual Therapeutic Action of a Neutralizing Anti-FGF2 Aptamer in Bone Disease and Bone Cancer Pain. Mol Ther 2016; 24 (11): 1974-1986. *Open access.*
19. [Kimura T et al.](#) An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice. Sci Transl Med. 2021 May 5;13(592):eaba4226.
10. [Ozaki T et al.](#) Evaluation of FGFR inhibitor ASP5878 as a drug candidate for achondroplasia. Sci Rep 2020; 10: 20915. *Open access.*
21. [Morozumi N et al.](#) ASB20123: A novel C-type natriuretic peptide derivative for treatment of growth failure and dwarfism. PLoSONE 2019;14(2):e0212680. *Open access.*