

ORYZON lanza un estudio pionero en medicina de precisión en esquizofrenia en colaboración con el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia (EE.UU.)

- ❖ **El objetivo es caracterizar los síntomas neuropsiquiátricos de pacientes que portan mutaciones del gen *SETD1A***
- ❖ **También incluye investigación fundamental en modelos preclínicos defectivos en *SETD1A***

MADRID, España y CAMBRIDGE, EE.UU, 17 de Diciembre de 2020 – Oryzon Genomics, S.A., compañía biofarmacéutica de fase clínica centrada en la epigenética para el desarrollo de terapias en enfermedades con importantes necesidades médicas no resueltas, ha anunciado hoy el inicio de una colaboración en medicina de precisión en esquizofrenia (SCZ) con investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York, los Dres. Joseph Gogos, Sander Markx y Jeffrey Lieberman.

SETD1A es un gen clave de susceptibilidad al desarrollo de la esquizofrenia. La colaboración consta de dos partes, en una se profundizará en la caracterización preclínica de la posible acción terapéutica sobre SETD1A con inhibidores de LSD1. En la segunda parte se realizará una exhaustiva caracterización psicométrica funcional de individuos portadores de mutaciones en el gen *SETD1A*. Con la información obtenida se quiere sentar las bases de un ensayo clínico posterior de psiquiatría de precisión con el inhibidor de LSD1 vafidemstat para tratar trastornos psiquiátricos asociados a *SETD1A*.

Un trabajo reciente publicado por el equipo del Dr. Gogos de la Universidad de Columbia ha demostrado que la mutación heterocigótica del gen *Setd1a* en ratones da como resultado alteraciones en la ramificación axonal y la dinámica sináptica cortical, acompañadas de déficits específicos en la memoria corto plazo y en el comportamiento que reproducen los déficits cognitivos y conductuales relacionados con la SCZ humana. Fundamentalmente, la administración de un inhibidor de LSD1 de Oryzon producía un rescate completo de los fenotipos de la enfermedad tanto conductuales como neuronales. Este trabajo demostró específicamente que estos efectos del tratamiento ocurrían en animales adultos, lo que sugiere que la deficiencia de la función *Setd1a* durante las primeras etapas de desarrollo no compromete irreversiblemente la función de los circuitos neuronales relacionados con la enfermedad. Este hallazgo abre la puerta a la investigación de la intervención con vafidemstat durante una ventana terapéutica en sujetos adolescentes y adultos.

Se han identificado pacientes que albergan mutaciones heredadas en SETD1A en el grupo fundador de la población Amish en Pensilvania. El Dr. Markx, profesor de psiquiatría en la Universidad de Columbia y líder del grupo de psiquiatría de precisión de Columbia, realizará un estudio piloto para caracterizar el

perfil clínico de estos individuos para determinar sus diferentes grados de deterioro cognitivo. Este estudio arrojará luz sobre la capacidad de modificar terapéuticamente los efectos causados por el déficit en la proteína reguladora SETD1A mediante la inhibición de LSD1 y permitirá seleccionar los mejores criterios de valoración para un estudio clínico futuro con vafidemstat.

Vafidemstat es un inhibidor de LSD1 en Fase II de desarrollo clínico que ha mostrado un buen perfil de seguridad y ha demostrado ser eficaz en la reducción de la agitación y agresión en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, trastorno límite de la personalidad (TLP), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno del espectro autista (TEA). Vafidemstat se está explorando actualmente en dos ensayos clínicos de Fase IIb, uno en TLP y el otro en pacientes graves con Covid-19. En el campo de la psiquiatría de precisión, vafidemstat también se está explorando en Europa en pacientes con síndrome de Phelan-McDermid, una variedad de autismo, que albergan una mutación en *SHANK3*.

SETD1A codifica una subunidad catalítica del complejo multiproteico de histona metiltransferasa, llamado Set/COMPASS. Se ha demostrado en estudios en poblaciones grandes que variantes raras de *SETD1A* se asocian con un mayor riesgo de esquizofrenia y trastornos del neurodesarrollo con deterioro cognitivo. También se han reportado mutaciones *de novo* en otras subunidades que forman el complejo Set/COMPASS en sujetos con SCZ y TEA.

El Dr. Markx, investigador principal del estudio, ha declarado: "Estamos muy emocionados de colaborar con Oryzon en la realización de un estudio de caracterización neuropsiquiátrica de referencia. Este estudio sin duda allanará el camino para uno de los primeros ensayos clínicos de psiquiatría de precisión, el que explorará vafidemstat en desórdenes psiquiátricos asociados a deficiencias en *SETD1A*". El Dr. Gogos, profesor de la Universidad de Columbia, ha dicho: "Tras el enorme éxito de la genética psiquiátrica humana, el objetivo de utilizar el conocimiento de los estudios genéticos para identificar fármacos que se dirigen a mecanismos biológicos específicos de enfermedades empieza a estar al alcance de la mano. El nacimiento de este tipo de "tratamientos de precisión" es un momento emocionante en la batalla contra los trastornos psiquiátricos". El Dr. Lieberman, jefe del Departamento de Psiquiatría con amplia experiencia en terapias experimentales, ha agregado: "Identificar genes de susceptibilidad es actualmente el mejor enfoque para identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar tratamientos psicofarmacológicos innovadores".

Carlos Buesa, CEO de Oryzon, ha comentado: "Nos complace mucho iniciar esta colaboración innovadora con investigadores de la prestigiosa Universidad de Columbia con renombre internacional en este campo. Como hemos visto en oncología en los últimos años, la medicina de precisión puede abrir una nueva forma de comprender y tratar enfermedades del SNC. Se ha propuesto que la desregulación epigenética de la metilación de la histonas es un mecanismo importante en el origen de la esquizofrenia y del autismo. Vafidemstat es un fármaco experimental con un buen perfil de seguridad y sus resultados clínicos hasta la fecha sugieren que podría tener potencial terapéutico en esquizofrenia, por lo que estamos deseando comenzar este estudio".

Sobre Oryzon

Fundada en 2000 en Barcelona, España, Oryzon es una compañía biofarmacéutica de fase clínica líder europea en Epigenética. Oryzon tiene una de las carteras más fuertes en el sector. El programa LSD1 de Oryzon tiene en la actualidad dos moléculas en ensayos clínicos, vafidemstat y iadamemstat. Además, Oryzon cuenta con programas en curso para el desarrollo de inhibidores contra otras dianas epigenéticas. La compañía posee también una fuerte plataforma tecnológica para la identificación de biomarcadores y valida biomarcadores y dianas para una variedad de enfermedades oncológicas y neurológicas. La compañía tiene oficinas en España y EEUU. Para más información, visitar www.oryzon.com

Sobre Vafidemstat

Vafidemstat (ORY-2001) es una pequeña molécula oral, que actúa como inhibidor de LSD1 optimizado para SNC. La molécula actúa a diferentes niveles, reduciendo el deterioro cognitivo, la pérdida de memoria y la neuroinflamación, y además ejerce efectos neuroprotectores. En modelos preclínicos vafidemstat restaura el deterioro cognitivo y elimina la agresividad exacerbada de los ratones SAMP8, un modelo de envejecimiento acelerado y Enfermedad de Alzheimer (EA), a niveles normales y también reduce la evitación social e incrementa la sociabilidad en diferentes modelos murinos. Además, vafidemstat ha mostrado una eficacia rápida, potente y duradera en varios modelos preclínicos de esclerosis múltiple (EM). Oryzon ha llevado a cabo sendos estudios clínicos de Fase IIa en agresividad en pacientes con diferentes enfermedades psiquiátricas (estudio REIMAGINE) y en pacientes agitados/agresivos con EA moderado o severo (REIMAGINE-AD), con resultados clínicos reportados positivos. La compañía ha recibido recientemente la autorización para iniciar un estudio clínico de Fase IIb (PORTICO) con vafidemstat en trastorno límite de la personalidad. La compañía tiene además estudios clínicos de Fase IIa con vafidemstat en marcha en pacientes con EA leve o moderada (estudio ETHERAL), donde se ha demostrado una disminución significativa del biomarcador de inflamación YKL40 tras 6 meses de tratamiento, y en pacientes con EM remitente-recurrente y EM secundaria progresiva (estudio SATEEN). Vafidemstat está siendo evaluado además en un ensayo de Fase II en pacientes graves por Covid-19 donde se valora la capacidad del fármaco de prevenir el Síndrome de Destrés Respiratorio Agudo, una de las complicaciones más graves de la infección viral.

AFIRMACIONES O DECLARACIONES CON PROYECCIONES DE FUTURO

Esta comunicación contiene información y afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro sobre Oryzon. Asimismo, incluye proyecciones y estimaciones financieras con sus presunciones subyacentes, declaraciones relativas a planes, objetivos, y expectativas en relación con futuras operaciones, inversiones, sinergias, productos y servicios, y declaraciones sobre resultados futuros. Las declaraciones con proyecciones de futuro no constituyen hechos históricos y se identifican generalmente por el uso de términos como “espera”, “anticipa”, “cree”, “pretende”, “estima” y expresiones similares.

Si bien Oryzon considera que las expectativas recogidas en tales afirmaciones son razonables, se advierte a los inversores y accionistas de Oryzon de que la información y las afirmaciones con proyecciones de futuro están sometidas a riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de prever y están, de manera general, fuera del control de Oryzon, lo que podría provocar que los resultados y desarrollos reales difieran significativamente de aquellos expresados, implícitos o proyectados en la información y afirmaciones con proyecciones de futuro. Entre tales riesgos e incertidumbres están aquellos identificados en los documentos remitidos por Oryzon a la Comisión Nacional del Mercado de Valores y que son accesibles al público.

Se recomienda no tomar decisiones sobre la base de afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro, ya que se refieren exclusivamente a la fecha en la que se manifestaron, no constituyen garantía alguna de resultados futuros y no han sido revisadas por los auditores de Oryzon. La totalidad de las declaraciones o afirmaciones de futuro de forma oral o escrita emitidas por Oryzon o cualquiera de sus miembros del consejo, directivos, empleados o representantes quedan sujetas, expresamente, a las advertencias realizadas. Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro incluidas en este documento están basadas en la información a disposición de Oryzon a la fecha de esta comunicación.

EEUU & Europa:
LifeSci Advisors LLC
Mary-Ann Chang
+44 7483 284 853
mchang@lifesciadvisors.com

España:
ATREVIA
Patricia Cobo/Carlos C. Ungría
+34 91 564 07 25
pcobo@atrevia.com
cungría@atrevia.com

Oryzon:
Emili Torrell
BD Director
+34 93 515 13 13
etorrell@oryzon.com