



En el marco del congreso ARVO 2019,

## **Sylentis (Grupo PharmaMar) presenta en ARVO su nuevo fármaco para enfermedades de la retina**

- La aplicación de SYL1801 en forma de colirio podría ser una nueva opción terapéutica para el tratamiento de enfermedades de la retina que cursan con procesos de neovascularización, frente a las actuales inyecciones intravítreas.
- SYL1801 administrado en gotas reduce la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) en un modelo animal de neovascularización inducida por láser de forma similar a agentes anti-VEGF inyectados intravítreamente.

**Madrid, 3 de mayo 2019.** Sylentis, empresa farmacéutica del Grupo PharmaMar (MSE:PHM), presenta resultados del desarrollo preclínico de su nuevo compuesto, SYL1801, administrado en forma de colirio para la prevención, el tratamiento y el control de la progresión de enfermedades de la retina que cursan con procesos de neovascularización. La presentación de los resultados ha tenido lugar en el marco del Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO, por sus siglas en inglés), que se celebra del 28 de abril al 2 de mayo en Vancouver (Canadá).

El congreso ARVO es el principal encuentro del mundo especializado en oftalmología, reúne anualmente a más de 11.000 expertos de 75 países y supone un escenario único en el que dar a conocer las investigaciones y los avances tecnológicos más innovadores en el campo del cuidado de la visión.

A este congreso asisten tanto investigadores básicos y oftalmólogos, como miembros de la industria farmacéutica y de agencias gubernamentales con el objetivo de compartir conocimientos, abordar nuevos retos y necesidades médicas aún no cubiertas en el tratamiento y la prevención de las enfermedades oculares.

En la sesión de ARVO que ha tenido lugar el día 1 de mayo y que lleva por título: "Degeneración Macular Asociada a la Edad y agentes anti-angiogénicos"; Sylentis ha presentado la siguiente comunicación:

- SYL1801: Preclinical Efficacy and Safety of a siRNA-based eye drops treatment for Age Related Macular Degeneration (Panel: 5389 - B0085).

Los estudios de eficacia realizados en un modelo animal de neovascularización coroidea inducida por láser han demostrado que la reducción de la expresión de la proteína NRARP en la retina mediante SYL1801, administrado en gotas, está asociada con una regresión de las lesiones angiogénicas. Además, las regresiones observadas son equivalentes a las observadas en el grupo de animales tratados con agentes anti-VEGF inyectados intravítreamente (tratamiento estándar actual para enfermedades de la retina).

Además, los estudios de toxicología realizados en modelos animales globalmente aceptados soportan que, bajo las condiciones de concentraciones y tiempos de



exposición testados, SYL1801 tiene una buena tolerancia tanto a nivel local como sistémico.

**Ana Isabel Jiménez, COO y directora de I+D de Sylentis**, comenta que *"Los fármacos tradicionalmente utilizados para tratar enfermedades de la retina son anticuerpos, moléculas de gran tamaño que no pueden llegar desde la superficie ocular hasta la retina. Es por esto por lo que se administran mediante inyecciones intravítreas. Los pacientes con degeneración macular asociada a la edad o con retinopatía diabética deben acudir periódicamente al hospital, donde se realiza este tipo de procedimiento al que frecuentemente se le asocia un impacto emocional negativo y un gran gasto de tiempo<sup>1</sup>. Además, las inyecciones intravítreas suponen una gran inversión económica y de tiempo para los sistemas de salud"*.

Ana Isabel Jiménez apunta que *"los siRNA, como el SYL1801, tienen un tamaño muy inferior a los anticuerpos, lo que les permite penetrar en la retina e inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos tras ser aplicados en forma de gotas sobre la superficie ocular"*

*"Confiamos en poder iniciar el programa de desarrollo clínico del candidato SYL1801 a lo largo de 2019 y que en un futuro SYL1801 sea una alternativa en el tratamiento de las enfermedades de la retina"*, continúa Ana Isabel Jiménez.

Sylentis es una empresa líder en investigación en la tecnología de silenciamiento génico mediante el RNA de interferencia (RNAi) y es una de las pocas que aplica esta tecnología en el campo de la oftalmología. Se estima que el número de individuos con DMAE alcanzará los 196 millones en 2020 y los 288 millones en 2040. La DMAE es la principal causa de discapacidad visual irreversible en la población anciana de los países desarrollados, representando el 8% de todos los casos de ceguera a nivel mundial. De hecho, la prevalencia global de la DMAE entre los 45 y 85 años de edad es del 8,7% <sup>2,3</sup>.

### **Vídeos explicativos:**

¿Qué es el RNA de interferencia?: [https://youtu.be/T21N\\_dPM0\\_k](https://youtu.be/T21N_dPM0_k)

### **Aviso**

El presente comunicado no constituye una oferta de venta o la solicitud de una oferta de compra de valores, y no constituirá una oferta, solicitud o venta en cualquier jurisdicción en la que dicha oferta, solicitud o venta sea ilegal antes del registro o verificación bajo las leyes de valores de dicha jurisdicción.

### **Sobre Sylentis**

Sylentis es una empresa farmacéutica del grupo Pharmamar centrada en el descubrimiento y el desarrollo de terapias innovadoras a partir de tecnologías de silenciamiento génico o RNAi. Esta tecnología permite el diseño dirigido de fármacos cuyo mecanismo de acción se centra en la inhibición selectiva de la síntesis de proteínas anómalas o cuya sobreproducción está ligada a la aparición de una enfermedad.

Sylentis cuenta con un sólido programa de desarrollo de fármacos en el campo de la oftalmología siendo el tivanisirán, para el tratamiento del ojo seco<sup>4 5</sup>; y el bamosirán, para el tratamiento del glaucoma, los dos candidatos en fases clínicas más avanzadas. La cartera de productos de Sylentis también engloba candidatos en fase de desarrollo no-clínico para el tratamiento y la prevención de las alergias oculares, así como de varias enfermedades de retina. Para obtener más información visite [www.sylentis.com](http://www.sylentis.com).

### **Sobre SYL1801**



El SYL1801 es un RNA interferente de pequeño tamaño (siRNA) en fase de investigación no-clínica. Este siRNA, mediante un mecanismo de acción basado en el RNA de interferencia (RNAi), inhibe la síntesis de NRARP (*Notch-regulated ankyrin repeat-containing protein*).

NRARP está implicada de forma directa en la fisiopatología de la neovascularización coroidea, es decir en la formación anómala de nuevos vasos desde el coroides hacia la retina. Se trata de una característica común a varias enfermedades de la retina como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o la retinopatía diabética (RD).

Durante la angiogénesis (formación de nuevos vasos), NRARP integra las vías de señalización Notch y Wnt controlando la proliferación de las células tallo para estabilizar las nuevas conexiones entre células endoteliales<sup>6</sup>. La activación de la vía Notch produce una reducción en el volumen de las lesiones inducidas por láser en un modelo murino de neovascularización coroidea mientras que la inhibición de la vía Notch favoreció la neovascularización<sup>7</sup>. Nrarp actúa como un regulador negativo de Notch y, por tanto, su inhibición puede contribuir a prevenir y/o ralentizar la progresión de la discapacidad visual debida a la neovascularización coroidea<sup>8</sup>.

El SYL1801 ha sido diseñado mediante la herramienta bioinformática SIRFINDER, propiedad de Sylentis y se formula en forma de colirio en solución (gotas oculares).

### **Sobre RNA de interferencia (RNAi)**

El RNAi es un mecanismo celular natural que ocurre en plantas, animales y humanos. Está mediado por pequeños fragmentos de RNA de doble cadena llamados siRNAs que juegan un papel clave en la regulación génica durante el desarrollo y en la respuesta inmune frente a las infecciones virales.

La biotecnología aprovecha este proceso celular que permite el diseño racional de terapias específicas basadas en el RNAi. Los fármacos de tipo RNAi usan la maquinaria celular para silenciar genes, o más precisamente, eliminar productos genéticos llamados RNA mensajeros (RNAm), los precursores moleculares de proteínas.

Algunas enfermedades están causadas por un mal funcionamiento de las proteínas o bien por una producción excesiva de las mismas. El uso de fármacos basados en el RNAi permite disminuir o controlar de una manera muy específica la producción de dichas proteínas que están involucradas en una patología. En 2006 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue concedido de forma conjunta a Andrew Z. Fire y Craig C. Mello por su descubrimiento del RNAi mediado por siRNAs. Doce años más tarde el primer fármaco basado en esta tecnología ha sido aprobado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina, poniendo de manifiesto el elevado potencial de esta tecnología en el desarrollo de fármacos.<sup>9,10</sup>

### **Sobre la degeneración macular asociada a la edad**

La DMAE es una enfermedad crónica y progresiva que afecta a una región central de la retina conocida como la mácula. La DMAE conduce a una pérdida gradual de la agudeza visual e incluso puede ocasionar ceguera en los casos más graves.

A pesar de que la DMAE tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, su fisiopatología exacta solo se comprende parcialmente. Se estima que el número de individuos con DMAE alcanzará los 196 millones en 2020 y los 288 millones en 2040. La DMAE es la principal causa de discapacidad visual irreversible en la población anciana de los países desarrollados, representando el 8% de todos los casos de ceguera a nivel mundial. De hecho, la prevalencia global de la DMAE entre los 45 y 85 años de edad es del 8,7%.

En la actualidad, la DMAE se trata mediante la administración intravítrea de agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Estas inyecciones deben administrarse regularmente, son incómodas para el paciente y tienen una serie de efectos adversos asociados<sup>11</sup>.

### **Para más información:**

Alfonso Ortín – Communications Director [aortin@pharmamar.com](mailto:aortin@pharmamar.com) Móvil: + 34609493127

Miguel Martínez-Cava – Digital Communication Manager [mmartinez-cava@pharmamar.com](mailto:mmartinez-cava@pharmamar.com) Móvil: +34 606597464

Teléfono: +34 918466000



#### Inversores:

Teléfono: +34 914444500

[www.sylentis.com](http://www.sylentis.com) y [www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)

---

<sup>1</sup> Sivaprasad, S. and S. Oyetunde, Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 2016. 10: p. 939-46.

<sup>2</sup> Deng, Y., et al., Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. *Gene*, 2014. 538(2): p. 217-27.

<sup>3</sup> Jonas, J.B., C.M.G. Cheung, and S. Panda-Jonas, Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017. 6(6): p. 493-497.

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664?term=helix&rank=5> (Febrero, 2019)

<sup>5</sup> Bleau, A.-M., et al., Development of tivanisiran, a topical siRNA designed to treat dry eye disease. *Integrative Clinical Medicine*, 2018. 2(2)

<sup>6</sup> Phng, L.K., et al., Nrp coordinates endothelial Notch and Wnt signaling to control vessel density in angiogenesis. *Dev Cell*, 2009.

16(1): p. 70-82

<sup>7</sup> Dou, G.R., et al., Notch signaling in ocular vasculature development and diseases. *Mol Med*, 2012. 18: p. 47-55

<sup>8</sup> Lobov, I. and N. Mikhailova, The Role of Dll4/Notch Signaling in Normal and Pathological Ocular Angiogenesis: Dll4 Controls Blood Vessel Sprouting and Vessel Remodeling in Normal and Pathological Conditions. *J Ophthalmol*, 2018. 2018: p. 3565292.

<sup>9</sup> Elbashir SM1, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001 May 24;411(6836):494-8

<sup>10</sup> Soutschek J1, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature*. 2004 Nov 11;432(7014):173-8

<sup>11</sup> Falavarjani, K.G. and Q.D. Nguyen, Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*, 2013. 27(7): p. 787-94.