

## Oryzon Genomics presenta nuevos resultados preclínicos de eficacia terapéutica en Esclerosis Múltiple de ORY-2001

- **ORY-2001, fármaco en Fase I, eficaz en el modelo de Encefalomiелitis Autoinmune Experimental, reduce la infiltración inmune y protege frente a la desmielinización**
- **Los datos sugieren la existencia de un pilar epigenético que puede controlar la enfermedad**

**BARCELONA, ESPAÑA y CAMBRIDGE, EEUU, 27 de febrero de 2017** – Oryzon Genomics, 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 que presentó el pasado viernes nuevos resultados preclínicos de eficacia terapéutica en Esclerosis Múltiple (EM) de ORY-2001, un nuevo fármaco epigenético para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en la 2ª Conferencia anual de la “Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis” (ACTRIMS) que se celebró en Orlando, Florida, del jueves 23 al sábado 25 de febrero.

La Dra. Tamara Maes, Vicepresidenta y Directora Científica de la Compañía presentó datos que amplian las observaciones iniciales presentadas en la Conferencia Europea ECTRIMS el pasado mes de septiembre en Londres (R. U.), en un póster titulado “**ORY-2001 reduce la salida linfocitaria y la desmielinización en un modelo de Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE) y pone de manifiesto el componente epigenético de la Esclerosis Múltiple**”. Los datos demuestran que ORY-2001 es un fármaco potente en este modelo con una variedad de efectos que dan luz sobre su mecanismo de acción y abren la puerta a la posibilidad que pueda ser una alternativa terapéutica eficaz en pacientes humanos.

Concretamente, en el modelo de EAE se administran a los ratones fragmentos de una sustancia que desencadena una reacción autoinmune muy específica que se desarrolla con una violenta reacción inflamatoria y con la producción de anticuerpos dirigidos contra la mielina que protege las neuronas motoras del animal. Como consecuencia, se produce una gradual desmielinización y un desarrollo de diferentes grados de parálisis que pueden llegar a ser extraordinariamente severas. Los resultados presentados en ACTRIMS demuestran que ORY-2001, administrado en un amplio rango de dosis a partir del momento en que los ratones empiezan a mostrar los primeros síntomas, proporciona una protección eficaz y duradera en términos de supervivencia y movilidad en los animales incluso con las dosis de ORY-2001 más bajas, lo que anticipa una buena ventana terapéutica. El análisis histopatológico, llevado a cabo 2 semanas después de los primeros síntomas, mostró una fuerte reducción de la infiltración de células inflamatorias y de las placas de desmielinización en la región lumbar de la médula espinal y su total desaparición en la región cervical en animales tratados con 0,5 mg/kg ORY-2001 comparado con los animales tratados con vehículo. Además, se observó un mayor número de linfocitos T en sus órganos reservorio naturales: bazo y nódulos linfáticos, lo que sugiere que el tratamiento les induce a no migrar fuera de los órganos linfáticos. El tratamiento con ORY-2001 también provoca una reducción de los niveles de varias citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas involucradas en el reclutamiento por la médula espinal de las células inflamatorias y encefalitogénicas conocidas como Th1 que conduce a la destrucción de las neuronas motoras. A nivel de análisis de expresión génica, se confirmó una potente regulación a la baja de la expresión de genes del sistema inmune en la médula.

Aunque los principales mecanismos de acción caracterizados para explicar el efecto terapéutico de fármacos aprobados para el tratamiento de la EM como el fingolimod y el dimetilfumarato no son epigenéticos, existen ahora evidencias en la literatura científica que demuestran que estos fármacos actúan también sobre unos moduladores epigenéticos conocidos como deacetilasas de histonas (HDACs), interesantemente, ciertos HDACs y LSD1, diana del fármaco ORY-2001, actúan a menudo de forma conjunta en los mismos complejos proteicos que regulan la expresión génica en las células del cerebro y otros órganos.

Los datos obtenidos con ORY-2001, un inhibidor LSD1-MAOB, apuntan a una convergencia en el mecanismo de acción de los citados fármacos y revelan la existencia de un pilar epigenético, hasta ahora desconocido, que podría controlar la enfermedad o que podría ser empleado para actuar sobre la enfermedad.

Además ORY-2001 produce los efectos observados a dosis que no producen efectos hematológicos o en los niveles linfocitarios y sin signos de toxicidad gastrointestinal, que son algunos de los diversos efectos adversos comunes en los fármacos ya existentes, lo que sugiere que el abordaje de LSD1 podría ser más limpio que los abordajes actuales que inciden sobre los HDACs.

Como corolario de interés, diversos inhibidores experimentales de HDAC se han relacionado con efectos beneficiosos para la memoria en diversos modelos de Alzheimer y otras demencias. Recientemente también se demostró que el mencionado fármaco para la EM fingolimod, empleado a dosis elevadas mejoraba la memoria en otros modelos de ratón<sup>(1)</sup>, lo que concuerda con las observaciones obtenidas con ORY-2001 de mejora de memoria en modelos de Alzheimer y de la protección potente y duradera en el modelo de EM, y ratifica la hipótesis que existen mecanismos epigenéticos implicados en diferentes funciones cerebrales incluyendo la memoria y procesos neuroinflamatorios.

ORY-2001 es un inhibidor dual de LSD1-MAOB altamente selectivo. La molécula, que se centra en el deterioro cognitivo y la pérdida de la memoria, presenta un buen perfil de seguridad e índice terapéutico en estudios preclínicos. En ensayos con ratones no transgénicos afectados por Alzheimer, los tratamientos a largo plazo con el fármaco demostraron una importante mejora cognitiva. La compañía está explorando también su potencial en otras enfermedades del sistema nervioso central como la EM. El ensayo clínico en Fase I con ORY-2001, iniciado a principios de 2016 para determinar su seguridad, tolerabilidad y cinética en voluntarios sanos, finalizará en unas semanas. Si los resultados observados de manera preliminar se confirman, el plan de desarrollo clínico de Oryzon prevé iniciar a finales de este año diferentes Fases II para valorar su seguridad y eficacia en enfermedades como la esclerosis múltiple, Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas o neuroinflamatorias.

La Demetilasa Específica de Lisinas-1 (LSD1) es un modulador epigenético, que regula la metilación de histonas. Los enfoques epigenéticos para modificar la progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas, que se centran en la producción de cambios en los patrones de expresión génica en las neuronas y en las células de la glía, han generado interés en la industria farmacéutica.

Oryzon cuenta con una Plataforma Epigenética altamente competitiva y productiva, centrada en torno al desarrollo de inhibidores de LSD1, con un primer fármaco licenciado a Roche (ORY-1001/RG6016) que ha finalizado recientemente un ensayo clínico de Fase I/IIA en leucemia aguda y está siendo actualmente estudiado en un ensayo clínico de Fase I en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, y que valida la plataforma científica y clínicamente. Esta Plataforma ha producido además dos compuestos adicionales: ORY-2001, y ORY-3001, también contra LSD1, en desarrollo preclínico para enfermedades huérfanas no oncológicas no desveladas de momento.

- (1) Hait, N C et al., Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory. Nature Neuroscience 17, 971–980 (2014)

### **Sobre Oryzon**

Fundada en 2000 en Barcelona, España, Oryzon es una compañía biofarmacéutica de fase clínica líder europea en Epigenética. La compañía tiene una de las carteras más fuertes en el sector y un compuesto en clínica licenciado a Roche. El programa LSD1 de Oryzon está cubierto por más de 20 familias de patentes, y ha dado lugar a dos moléculas en ensayos clínicos. 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 neurodegenerativas. La estrategia de Oryzon es desarrollar compuestos pioneros en su clase basados en la Epigenética hasta completar estudios clínicos de Fase II, decidiendo en ese momento, caso por caso, si continúa su desarrollo a nivel interno u otorga licencias para las últimas fase de desarrollo clínico y la comercialización. La compañía tiene oficinas en Barcelona y Cambridge, Massachusetts. Para más información, visitar [www.oryzon.com](http://www.oryzon.com).

**EEUU:**

**The Trout Group**  
**Maria Kelman**  
**+1 646 378 2932**  
**[mkelman@troutgroup.com](mailto:mkelman@troutgroup.com)**

**España:**

**ATREVIA**  
**Patricia Cobo/Luis Rejano**  
**+34 91 564 07 25**  
**[pcobo@atrevia.com](mailto:pcobo@atrevia.com)**  
**[lrejano@atrevia.com](mailto:lrejano@atrevia.com)**

**Corporativo:**

**Anna Baran-Djokovic**  
**IR Director**  
**+44 (0) 752 1083 006**  
**[abaran@oryzon.com](mailto:abaran@oryzon.com)**

### **AFIRMACIONES O DECLARACIONES CON PROYECCIONES DE FUTURO**

Esta comunicación contiene información y afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro sobre Oryzon Genomics, S.A. Tales declaraciones incluyen proyecciones y estimaciones financieras con sus presunciones subyacentes, declaraciones relativas a planes, objetivos, y expectativas en relación con operaciones futuras, 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.

En este sentido, si bien Oryzon Genomics, S.A. considera que las expectativas recogidas en tales afirmaciones son razonables, se advierte a los inversores y titulares de las acciones de Oryzon Genomics, S.A. 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 Genomics, S.A., riesgos que podrían 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 enviados por Oryzon Genomics, S.A. a la Comisión Nacional del Mercado de Valores y que son accesibles al público.

Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro 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 Genomics, S.A. Se recomienda no tomar decisiones sobre la base de afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro. La totalidad de las declaraciones o afirmaciones de futuro reflejadas a continuación emitidas por Oryzon Genomics, S.A. o cualquiera de sus consejeros, 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 disponible a la fecha de esta comunicación. Salvo en la medida en que lo requiera la ley aplicable, Oryzon Genomics, S.A. no asume obligación alguna -aun cuando se publiquen nuevos datos o se produzcan nuevos hechos- de actualizar públicamente sus afirmaciones o revisar la información con proyecciones de futuro.