

## Los estudios sobre seguridad añaden una pieza crucial al puzle del silenciamiento del gen



3 estudios de silenciamiento del gen de EH en monos alcanzan su objetivo de forma segura. Pronto habrá estudios human

Por Dr Ed Wild el 02 de diciembre de 2011

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 14 de noviembre de 2011

*Los fármacos que silencian el gen pretenden enlentecer o prevenir la enfermedad de Huntington ordenando a las células que no fabriquen la proteína dañina. Por primera vez, un estudio ha mostrado que el silenciamiento del gen alcanza su objetivo y es seguro en los complejos cerebros de los monos rhesus.*

### Silenciamiento de genes - vamos subiendo

Si le preguntamos a algún investigador de la enfermedad de Huntington cuál es, a su juicio, el tratamiento más prometedor en este momento, seguramente conteste que el “silenciamiento génico”. En el artículo de HDBuzz “El silenciamiento génico: la historia hasta ahora”, puede encontrar una descripción completa, pero vamos a hacer un breve resumen aquí.

Todas las células de nuestro cuerpo tienen dos copias del gen de la EH, una heredada de cada progenitor. La enfermedad de Huntington está causada por un “error tipográfico” siempre en la misma base, en una de esas copias del gen de la EH.

Las proteínas son las máquinas químicas que hacen todo el trabajo importante en las células, y un gen es una receta que indica a las células cómo fabricar una proteína.

El gen anormal de la EH hace que las células produzcan una proteína anormal, a la que llamamos ‘huntingtina mutada’. La proteína huntingtina mutada es la que produce daño en las células, y esto produce eventualmente los síntomas de la enfermedad de Huntington.

Si una casa se está inundando porque el agua de la bañera se ha desbordado, la solución obvia sería la de cerrar el grifo del agua. Eso es básicamente lo que pretende hacer **la terapia de silenciamiento del gen** en la enfermedad de Huntington - decirle a las células que dejen de producir la proteína nociva.



Uno de los monos rhesus de Davidson coge un caramelo en un test de coordinación motora fina. El collar del mono mide todos sus movimientos.  
Imagen por: Nature Publishing Group

Nuestros genes están compuestos de ADN, y para que la célula produzca una proteína, tiene que crear una “copia de trabajo” del ADN a partir de una sustancia química llamada ARN. El ARN puede ser considerado como una copia funcional del gen, o como una “molécula mensajera”.

El silenciamiento de genes involucra sustancias de diseño especial que se adhieren a la molécula mensajera de la EH y le dicen a la célula que las eliminen, en vez de usarlo para construir proteínas. El resultado es la producción de menos proteína.

## **¿Qué ha conseguido hasta ahora el silenciamiento de genes?**

Se ha demostrado que el silenciamiento de genes retrasa la progresión de los síntomas de la enfermedad de Huntington en ratones y ratas, dando como resultado mejoría tanto en los síntomas como en el daño cerebral, incluso después de que la enfermedad ya haya comenzado. Y hasta ahora la evidencia es que una pequeña reducción en los niveles de la huntingtina produce una mejoría mantenida en el tiempo.

Hasta ahora, el silenciamiento de genes ha conseguido salvar todos los obstáculos que ha encontrado. Pronto podremos empezar a probar sustancias que silencian el gen en humanos. Pero todavía queda por responder una pregunta acerca de su seguridad.

## **Pruebas de la seguridad de los medicamentos**

Las personas afectadas por la EH tienden a decir: “¡dadme los fármacos!”, porque tienen la sensación de que cualquier efecto secundario es mejor que vivir con la EH o el riesgo de padecerla.

Pero en realidad, ningún fármaco va a conseguir ser aprobado para su uso en humanos hasta que se haya demostrado que es seguro. La EH es una enfermedad lentamente progresiva y seguramente el tratamiento tendrá que ser administrado durante muchos años. Los nuevos fármacos podrían tener efectos secundarios inesperados, incluso peores que los síntomas de la EH. Y en el peor de los casos, un medicamento, incluso podría acelerar la enfermedad.

Por lo tanto, es realmente crucial demostrar que un fármaco es seguro para su uso en seres humanos antes de empezar los ensayos clínicos en los pacientes.

## **¿Por qué se hacen pruebas en monos?**

En comparación con el cerebro humano, el cerebro de los ratones y las ratas es muy pequeño y mucho más simple. Además de eso, las sustancias que silencian los genes no pasan fácilmente de la sangre al cerebro, así que tienen que ser inyectados directamente en el cerebro o en el líquido que lo rodea. Estamos intentando solucionar el problema de administración, pero es poco probable que esto cambie pronto. Por ahora, parece que estos procedimientos invasivos son el precio que tendremos que pagar para poder silenciar el gen de la EH.

El silenciamiento génico es un enfoque nuevo y poderoso, por lo que es esencial probarlo en

cerebros más grandes y complejos para estudiar la seguridad de la sustancia y las técnicas quirúrgicas utilizadas para administrarla.

Un equipo de investigadores dirigido por los Drs. Beverly Davidson de la Universidad de Iowa y McBride Jodi de la Universidad de Oregon Health and Science, es uno de los equipos que trabajan en sustancias para el silenciamiento del gen de la EH. El éxito de sus medicamentos en los roedores les llevó a la siguiente fase - las pruebas en el cerebro de primates más avanzados - los monos rhesus, concretamente.

Se acaban de publicar los resultados de su investigación - el primer estudio publicado sobre la seguridad de silenciamiento de los genes de la EH en primates - en la revista Molecular Therapy.

Los primates sólo se utilizan en la investigación médica cuando no hay otra alternativa, y su uso está estrictamente regulado para asegurarse de que se utiliza la cantidad mínima de animales, y los animales son tratados lo más humanamente posible.

## El medicamento

Hay dos tipos fundamentales de sustancias que silencian el gen - el ARN de interferencia (ARNi), que son sustancias que se parecen mucho químicamente a la molécula mensajera, y las sustancias oligonucleótidos antisentido (ASO), que son menos parecidas, pero pueden extenderse más en el cerebro. Ambas clases se están estudiando al mismo tiempo por varios equipos de todo el mundo.

Otra elección que tienen que hacer los investigadores cuando diseñan fármacos para el silenciamiento génico es la posibilidad de tratar a todas las moléculas mensajeras de huntingtina, o sólo las de la proteína mutada. Tratar sólo la huntingtina mutada podría ser más seguro, pero es más difícil de hacer. De nuevo, de momento no sabemos cuál de las dos opciones es la mejor, por lo que se está trabajando en ambas.

Cada una de las dos copias del gen de la huntingtina que tenemos en las células - una de nuestra madre y otra de nuestro padre - se denomina un "alelo". Los medicamentos que sólo tratan la huntingtina mutada se denominan "alelo-específicos", mientras que los que tratan a todas las moléculas de huntingtina se llaman "alelo-no específicos".

El fármaco silenciador del gen de Davidson es un medicamento **ARNi** que es **alelo no específico**.

## El estudio

Dado que es un fármaco ARNi, tiene que ser inyectado directamente en el cerebro. El equipo de Davidson decidió administrarlo en el putamen. El putamen es una estructura situada en la



La realización de las pruebas de movimiento por parte de los animales tratados con el fármaco no empeoró durante las seis semanas de observación.



parte profunda del cerebro y que es crucial para controlar el movimiento y está afectado ya en las primeras etapas de la enfermedad de Huntington.

Para facilitar que el fármaco se distribuya mejor se administra junto con un virus inactivo llamado AAV.

El propósito de este estudio no fue demostrar que el fármaco reduce la progresión de la EH, sino evaluar su seguridad. Por eso los animales de este estudio eran animales que no tenían el gen de la EH - todos tenían dos copias normales del gen.

Se inyectaron doce monos rhesus - cuatro recibieron el virus junto con el fármaco, cuatro recibieron el virus AAV con un placebo, y a cuatro se inyectó una solución salina. Cada mono recibió seis inyecciones al mismo tiempo - tres en el putamen izquierdo y tres en el derecho.

Antes de las inyecciones, se evaluó la habilidad de los monos para los movimientos finos cronometrando el tiempo que tardaban en coger un caramelo de una barra de metal. Se utilizaron collares que detectaban el movimiento para medir lo que se movían los monos cada día. Se diseñó una escala neurológica especial similar a la utilizada en pacientes con EH para detectar cualquier problema del movimiento de los monos. Es importante señalar que los investigadores que realizaban las evaluaciones no sabían qué tipo de tratamiento habían recibido los animales.

## El medicamento dio en el blanco

Seis semanas después de las inyecciones, se examinaron los cerebros de los monos en el microscopio. Los resultados fueron buenos - en los animales tratados, la zona del cerebro situada alrededor de los puntos de inyección, tenía aproximadamente la mitad de la cantidad de moléculas mensajeras de huntingtina, en comparación con los monos no tratados. Es alentador ver que había indicios de que el fármaco se extiende hacia las neuronas que rodean el putamen en regiones cerebrales vecinas.

## El medicamento era seguro

Lógicamente, todos los monos eran menos activos en la semana tras la cirugía, pero los animales que recibieron el fármaco activo no estaban peor que los demás, y todos ellos se recuperaron con bastante rapidez. Los animales tratados con el fármacos realizaron las pruebas de movimiento igual que durante las seis semanas de observación previas, lo que sugiere que el medicamento era seguro. Y en los animales tratados no había signos de inflamación anormal o de daño adicional en las neuronas.

Astutamente, los investigadores incluyeron una prueba extra para buscar los efectos secundarios sutiles en la capacidad de los monos para aprender nuevos movimientos - una de



las funciones clave del putamen. Se incluyó una prueba simple de sacar un objeto de una varilla y una prueba más difícil en la que los monos tenían que sacar un objeto de una barra con forma de signo de interrogación. Para nuestra tranquilidad, los animales tratados aprendieron la nueva tarea tan bien como los otros.

presentados en el Congreso Mundial de EH son piezas cruciales en el puzle del silenciamiento del gen. Hay retos en el horizonte, pero vamos por buen camino.

## ¿Hay algún inconveniente?

Aunque la prueba fue un éxito para probar la seguridad de la droga, hay un par de limitaciones dignas de mención. Uno de los animales al que se le administró el placebo desarrolló problemas en el movimiento de una pierna - probablemente sea un efecto directo de las inyecciones en el cerebro. Esto confirma que no existe la cirugía cerebral menor.

Y aunque el fármaco ARNi se extendió como se esperaba, el volumen total del cerebro tratado fue pequeño, y el fármaco no llegó a las zonas alejadas afectadas por la EH, como la corteza - la superficie rugosa del cerebro. Trasladar este estudio al cerebro humano - que es mucho más grande que el cerebro de los monos - es un reto.

Finalmente, vale la pena repetir que esta prueba no puede decirnos si el fármaco realmente retrasa o previene la EH en los seres humanos - los monos de este estudio de seguridad tenían dos copias normales del gen de la EH cada uno.

## Uno espera años para un estudio de silenciamiento génico en primates ...

... y luego vienen tres a la vez.

El trabajo de Davidson es el primer estudio de silenciamiento del gen de la EH en primates que se publica en una revista científica. Pero en el reciente Congreso Mundial de la Enfermedad de Huntington, se presentaron otros dos grupos que trabajan en el silenciamiento del gen con resultados positivos en estudios con monos.

Un equipo de la Universidad de Kentucky, en colaboración con el fabricante de material para la realización de la cirugía de implante cerebral, Medtronic, ha estudiado el ARNi no específico de alelo durante más de seis meses y no encontró problemas serios de seguridad. Mientras tanto, la compañía farmacéutica Isis en California, anunció que la inyección de un fármaco ASO en el líquido en la base de la espina dorsal - una técnica poco cruenta - produjo una reducción del 50% de la huntingtina mensajera en el cerebro. Pero tenemos que esperar a la publicación de los resultados de estos estudios antes de sacar conclusiones.

## En resumen

Es un momento emocionante. Los fármacos de silenciamiento génico ya han sido aprobados para varias enfermedades humanas, y hay un ensayo en humanos que se ha estado realizando desde hace casi un año en una enfermedad de motoneurona - una enfermedad

neurodegenerativa como la EH.

En este momento, podríamos encontrarnos en una situación en la que los estudios de seguridad en mono podrían haber planteado problemas importantes para trasladar estos estudios a humanos, pero por el contrario, tres estudios han demostrado que el fármaco llega a su destino de forma segura en un cerebro grande y complejo.

Basándose en estos logros, hay planes para poner en marcha pruebas en humanos de silenciamiento génico. Es probable que esto ocurra dentro de dos años, en un pequeño número de pacientes voluntarios. Si las cosas van bien, a continuación se harán estudios más grandes hasta que haya pruebas suficientes para obtener que el medicamento sea aprobado.

Tenga cuidado: hay muchos que pueden salir mal, y la carretera tendrá sus vueltas y revueltas. Pero de momento, las cosas están saliendo bien, y el silenciamiento de genes sigue siendo uno de los principales candidatos en la búsqueda de tratamientos para frenar la enfermedad de Huntington.

---

*El Dr. Carroll, que ha editado este artículo, ha realizado el estudio de silenciamiento con el fármaco ASO y alelo-específico para la enfermedad de Huntington. El borrador de este artículo se elaboró sin su participación y su trabajo y publicaciones no se mencionan de forma directa en este artículo. La edición por su parte de este artículo no modificó su equilibrio en cuanto a las distintas técnicas mencionadas. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

## Glosario

**silenciamiento génico** Una forma de tratar la EH que utiliza moléculas que le indican a la célula que no produzca la proteína huntingtina dañina.

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH

**ARN de interferencia** Un tipo de tratamiento de silenciamiento génico en el que se utilizan moléculas de ARN especialmente diseñadas para desactivar un gen

**neurodegenerativa** es una enfermedad producida por el mal funcionamiento progresivo y la muerte de células cerebrales (neuronas)

**inflamación** Activación del sistema inmune, que se cree que está implicado en el proceso de la EH

**placebo** Un placebo es una falsa medicina que no contiene ingredientes activos. El efecto placebo es un efecto psicológico que hace que la gente se sienta mejor aunque estén tomando una pastilla que no funciona.

**Alelo** una de las dos copias de un gen

**ARN** compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

**AAV** virus que se puede utilizar para llevar fármacos de terapia génica a las células. AAV significa virus adeno-asociado.

---

© HDBuzz 2011-2018. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Generado el 18 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/058>