

## Doble éxito del silenciamiento del gen de la huntingtina con ARNi



2 buenas noticias para el silenciamiento del gen de la EH con ARNi: es seguro tras 6 meses y cómo tratar más extensió

Por Dr Ed Wild el 26 de enero de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 24 de enero de 2012

*La mayor parte de los investigadores de la EH están muy entusiasmados con la idea de 'silenciar' el gen de la enfermedad de Huntington para reducir la producción de la proteína huntingtina dañina. Tenemos dos retos: la seguridad y la forma de administración, que pronto estarán resultados gracias al esfuerzo de colaboración entre la investigación básica y la industria.*

Somos grandes entusiastas del silenciamiento del gen. Al igual que muchos investigadores de la enfermedad de Huntington, creemos que es el enfoque con más posibilidades de llegar a un tratamiento eficaz para la EH.

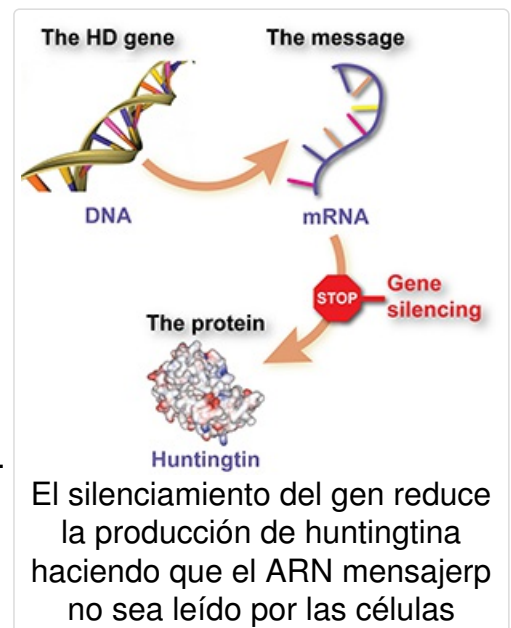
El silenciamiento del gen implica el uso de un fármaco especialmente diseñado para interceptar una molécula mensajera llamada ARN, que es producida por el gen de la EH y que le dice a las células que produzcan la proteína huntingtina perjudicial. El fármaco hace que las células produzcan menos proteína.

En pocas palabras, el silenciamiento del gen es como una señal de alto para la huntingtina mutada.

### El rápido progreso

Hasta ahora, el silenciamiento del gen de la EH ha superado, de diversas formas, cada uno de los obstáculos que se ha ido encontrando. Se está probando en este momento en varios modelos de ratones y de rata de EH y no sólo disminuyó la progresión, sino que además produjo una mejoría tanto en los síntomas como en el daño cerebral. Parece que el cerebro realmente se puede recuperar - en cierta medida - reduciendo un poco los niveles de la proteína dañina.

### Los obstáculos restantes



Varios equipos de investigación están diseñando ensayos clínicos en humanos utilizando el silenciamiento del gen de la EH. Pero todavía hay que hacer frente a algunos desafíos pendientes antes de que esto ocurra.

El primero es la **seguridad**. Siempre puede haber efectos secundarios inesperados y pueden ser dramáticos, ya que estamos hablando de fármacos que se inyectan o que se infunden directamente en el sistema nervioso, y que interactúan directamente con la maquinaria genética de nuestras células.

Otro es la **administración**. Los fármacos silenciadores del gen no se pueden administrar en forma de pastillas o de inyecciones en la sangre, porque no podrían entrar en el cerebro. Así que tienen que ser introducidos directamente en el sistema nervioso. Dependiendo de la estructura del fármaco, esto significa generalmente una operación para introducir agujas o pequeños tubos ya sea en la columna vertebral o en el cráneo. Suena drástico, pero si el tratamiento es eficaz, valdría la pena.

Sin embargo, el problema de la administración no termina ahí, porque una vez que el fármaco llega a la cabeza, tiene que entrar **dentro** de las células cerebrales para que funcione su magia genética.

## El menú del silenciamiento del gen

Los investigadores del silenciamiento del gen tienen que tomar varias decisiones antes de comenzar un estudio terapéutico. A continuación le mostramos una lista para ayudarle a entender las noticias que van a ir apareciendo.

En primer lugar, tenemos que decidir sobre la **estructura** del fármaco. Las dos opciones fundamentales son fármacos de **ARNi**, que son moléculas similares químicamente a las moléculas de ARN mensajero de nuestro cuerpo y los fármacos **ASO**, que son un poco diferentes, pero pueden absorberse mejor por las células.

En segundo lugar tenemos que decidir el **objetivo**: las dos copias del gen de la EH, o sólo la copia mutada. La alternativa de tratar las dos copias se llama **silenciamiento del gen no específico** y es más fácil, pero silenciar el gen 'normal' puede ser peligroso. Tratar sólo el gen mutado - llamado **silenciamiento alelo-específico** - puede ser más seguro, pero es mucho más difícil de hacer.

En tercer lugar hay que elegir el **destino** - ¿dónde va el fármaco? Los fármacos de ARNi se quedan donde se administran, no se extienden mucho, por lo que el fármaco ha de ser administrado dentro del cerebro. Los fármacos que se extienden más, como los ASOs, pueden ser administrados en el líquido que está alrededor del cerebro o, si tenemos suerte, en la base de la columna vertebral.

En cuarto lugar, tenemos que decidir sobre cómo hacer la **entrega**. ¿Se administrará el fármaco tal cual envasada en un virus o se bombeará a presión, para incrementar su difusión a través del cerebro?

La quinta elección a tomar es la **frecuencia** del tratamiento. ¿Hay que dar el tratamiento una única vez o ir infundiendo el fármaco en cuestión a lo largo de semanas o meses? En este momento no sabemos cuánto tiempo va a durar el efecto, por lo que lo tenemos que averiguar comparando diferentes frecuencias de administración.

Cuando usted lea noticias sobre el silenciamiento del gen, es bueno conocer cuáles de estas opciones se han elegido.

## Han venido tres a la vez

En el reciente Congreso Mundial de la EH en Melbourne, HDBuzz informó sobre las interesantes presentaciones de varios grupos de investigación sobre el silenciamiento del gen. En noviembre, ofrecimos la noticia de la primera prueba sobre la seguridad del silenciamiento del gen de la huntingtina utilizando ARNi en el cerebro de primates.

Ahora, se han publicado dos artículos científicos más - cada uno fruto de la colaboración entre investigadores y compañías de biotecnología. Ambos artículos están relacionados con la compañía Medtronic con sede en Minneapolis y con el equipo del Dr. Zhang Zheming de la Universidad de Kentucky.



El ARNi se extiende más que si se inyecta sin bomba. De hecho, se extiende mucho más.



## Seis meses de seguridad

La noticia de noviembre sobre la seguridad del ARNi en primates era un estudio relativamente corto - seis semanas. El nuevo estudio realizado por Medtronic y el equipo de Zhang, publicado en la revista Brain, se llevó a cabo también en monos rhesus, pero duró un total de seis meses.

Analicemos lo que estudiaron los investigadores, utilizando la lista anterior:

1. Estructura: se trataba de un estudio con un fármaco ARNi.
2. Objetivo: dirigido a las dos copias del gen - no específico.
3. Destino: el cerebro - el estriado, para ser exactos, que es lo que primero se afecta en la EH.
4. Entrega: la droga fue empaquetada en un virus vacío, llamado AAV2.
5. Régimen de tratamiento: una única inyección en cinco sitios en ambos lados del cerebro

También vale la pena señalar que se utilizaron monos 'normales' que no tenían el gen expandido de la EH. Por lo tanto, este estudio sólo podía medir cambios en la proteína y comprobar la seguridad del fármaco - no se puede predecir la mejoría de los pacientes.

Después del tratamiento, los monos fueron observados durante seis meses, fijándose en su estado de salud general y en el control del movimiento. La cirugía fue bien tolerada y no se observaron nuevos problemas en los animales tratados.

Como se esperaba, los niveles de la proteína huntingtina se redujeron significativamente en las regiones tratadas. En cada sitio de inyección, los niveles de proteína se redujeron en un área de unos seis milímetros de ancho - en volumen, esto es alrededor de unos tres lacasitos de cerebro. Puede que no parezca mucho, pero en un cerebro humano esto puede ser una gran diferencia y recordad que estas mediciones se realizaron seis meses tras una única administración del tratamiento.

Afortunadamente, el fármaco no produjo cambios perjudiciales en el cerebro como inflamación, infección o daño neuronal.

Por lo tanto, el fármaco hizo su trabajo de reducir los niveles de proteína y el tratamiento no parece producir efectos nocivos. Los autores calculan que seis meses en un mono equivale a unos 18 meses en humanos. Suena bien - pero como señalan los autores, también podría tardar más tiempo en verse los efectos buenos o malos en los seres humanos.

## Un método innovador de entrega

El otro artículo reciente fue otra colaboración a tres bandas entre el equipo de la Universidad de Kentucky, Medtronic y la compañía farmacéutica del ARNi llamada Alnylam Pharmaceuticals. Fue publicado en la revista *Experimental Neurology*.

Este también fue un estudio de ARNi no específico, administrado en el estriado de los monos.

Lo que distingue a este trabajo es el método de administración que es innovador. Se utilizó una técnica llamada **administración convencional (CED)**. Esto quiere decir que se colocan unos pequeños tubos en el cráneo y en el cerebro. El extremo superior del tubo se conecta a una pequeña bomba que constantemente administra el fármaco a presión. Esta presión es la clave - que hace que la molécula del fármaco se extienda mucho más que en condiciones normales.

La técnica CED ya se utiliza para conseguir que los medicamentos utilizados en quimioterapia se adentren en los tumores cerebrales. Pero, ¿funcionará con los fármacos de ARNi?

En primer lugar, se bombeó el fármaco en el cerebro durante siete días. Sólo se administró en un lado del cerebro por lo que el otro lado era utilizado para comparar los resultados. Se utilizaron diferentes dosis y velocidades de infusión para saber qué combinación era más eficaz. A continuación, se realizó una infusión durante 28 días. El equipo de investigación realizó modificaciones radioactivas inofensivas al fármaco, lo que les permitió medir con exactitud hasta dónde se había extendido.

El fármaco consiguió reducir los niveles de huntingtina, y los tubos y las infusiones no resultaron especialmente perjudiciales para los cerebros.

Pero ¿mereció la pena la molestia de insertar tubos y bombas para hacer que el fármaco se



La medición del volumen cerebral es más divertido cuando se realiza en lacasitos. Un lacasito de chocolate tiene un volumen de unos 600 milímetros cúbicos.

extendiera en el cerebro? En pocas palabras, sí.

Las cifras demostraron que el fármaco de ARNi llegó mucho más lejos de lo que cabría esperar con simples inyecciones. Cuando se trataban ambos lados del cerebro los niveles de huntingtina se redujeron cerca de once lacasitos.

## **En pocas palabras...**

Antes de que se publicaran estos dos artículos, sabíamos que se podían reducir los niveles de huntingtina en el cerebro de monos utilizando ARNi. Ahora podemos añadir dos importantes conocimientos más a nuestra lista de logros: en primer lugar, el silenciamiento funciona y es seguro durante períodos más largos de tiempo, y en segundo lugar, se puede conseguir que el fármaco se propague en el cerebro.

## **¿Qué podría salir mal?**

Es bueno mantener un optimismo precavido. Ciertamente, hay algunas cosas que podrían salir mal antes de llegar a los estudios con humanos, o mientras se realizan los mismos.

Estos trabajos han demostrado bajar los niveles de huntingtina en primates sanos es seguro. Pero eso no quiere decir que también vaya a ser seguro en humanos. El cerebro humano es mucho más grande y más complejo que el cerebro del mono. Por lo que el tratamiento puede ser menos eficaz, o más peligroso, debido a la diferencia entre especies.

También es posible que la proteína normal del mono proteja de alguna manera al cerebro de su hermana mutada en los seres humanos. Si esto es así, el silenciando de las dos copias podría hacer más daño que bien.

Además es probable que el cerebro de las personas con síntomas de la EH sea más frágil y más difícil de operar. Las zonas del cerebro que necesitan tratamiento son más pequeñas de lo normal, debido a la reducción causada por la EH. Por lo tanto las operaciones pueden ser más difíciles y más arriesgadas.

Finalmente, comprobar el éxito del tratamiento en los seres humanos puede ser difícil pues la enfermedad progresa lentamente, y no podemos mirar los cerebros de los pacientes bajo el microscopio.

Pero recuerda: todos estos problemas se están intentando resolver por algunas de las mejores mentes científicas del mundo, todas ellas centradas en que los tratamientos eficaces para la EH sean una realidad para los pacientes.

## **2012 - ¿el año del silenciamiento del gen de la EH?**

¿Puede que 2012 sea el año del silenciamiento del gen de la EH? ¿Es posible que veamos uno o más estudios en humanos en los próximos meses? Teniendo en cuenta el progreso hasta la fecha, parece razonable esperar que será así y hay varios grupos trabajando para que sea una

realidad. Los primeros estudios serán pequeños, y se llevarán a cabo despacio y con mucha precaución porque la seguridad es la principal preocupación. Pero si todo va bien, después se realizarán estudios más grandes.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

## **Glosario**

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

**ARN mensajero** Una molécula mensajera, basada en ADN, utilizada por las células como el conjunto final de instrucciones para hacer una proteína.

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

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

**ASOs** Un tipo de tratamiento mediante el silenciamiento del gen con moléculas de ADN diseñadas para desactivar el 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.

---

© 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 17 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/069>