

## Entrevista: equipo científico de CHDI



HDBuzz entrevista a los mejores científicos de CHDI, la mayor organización que financia la investigación de la EH.

Por Dr Ed Wild el 05 de agosto de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 18 de mayo de 2012

---

*La Conferencia sobre Terapias para la enfermedad de Huntington de 2012 reunió a una buena cantidad de noticias, entusiasmo y optimismo para la gente desesperada esperando tratamientos eficaces para la EH. HDBuzz entrevistó a algunas de las mentes científicas más importantes que están detrás del organizador de la Conferencia, la Fundación CHDI, Inc.*

### ¿Qué es CHDI?

A menudo nos sorprende que personas pertenecientes a familias con EH no hayan oído hablar de CHDI, teniendo en cuenta que es, con diferencia, el mayor financiador de la investigación de la EH en todo el mundo.

La estructura y el objetivo de CHDI son poco convencionales - no sólo dentro del campo de la enfermedad de Huntington, sino de cualquier otro área de investigación. En muchos sentidos CHDI se parece a una compañía farmacéutica - que tiene una estructura de gestión, cuenta con una serie de 'objetivos' y sus empleados son científicos en busca de fármacos, muchos de ellos con experiencia en la industria farmacéutica. Sin embargo, CHDI es una organización sin ánimo de lucro, financiada en su totalidad por donaciones, y sin necesidad de devolver a los accionistas parte de las ganancias. El principal objetivo de CHDI es el tiempo, no el dinero. CHDI es la única que se ha comprometido por completo en el desarrollo de tratamientos para una enfermedad - Huntington - y también la única que no tiene laboratorios propios, en su lugar, realiza la investigación de la EH mediante colaboraciones con investigadores académicos y comerciales.



Robert Pacifici, Director Científico de CHDI  
Imagen por: Blumenstein/CHDI

Durante la Conferencia de 2011 hicimos una entrevista que cubrió la extraña configuración de CHDI en detalle. Este año, hemos querido centrarnos en algo nuevo, en la palpable emoción que había en la Conferencia de 2012 sobre las próximas pruebas de nuevos fármacos para la EH.

## Un momento emocionante para los medicamentos

Según podemos ver por nuestros tweets y por los artículos sobre la Conferencia, hay una clara sensación de que el 2012 marcará el comienzo de una nueva era en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Huntington. Se están diseñando varios estudios en humanos relacionados con el tan esperado silenciamiento del gen y otros esfuerzos paralelos de CHDI para producir nuevos fármacos dirigidos específicamente a los diferentes problemas en la EH han avanzado de forma espectacular.

Empezamos preguntando a Robert Pacifici, responsable científico de la CHDI, qué diferencia hay entre estos futuros ensayos y los que hemos visto antes. Me respondió que hay tres cosas que le hacen ser optimista: “El primero es el número de tiros a puerta. Tenemos un montón de cosas en perspectiva que se encuentran en una fase muy avanzada. La segunda cosa es la diversidad. Si sólo nos centráramos en un enfoque, yo estaría muy nervioso, pero no lo hacemos - hay diversidad de enfoques”.

Pacifici y los líderes en química y biología de CHDI, Celia Domínguez e Ignacio Muñoz-Sanjuan, están orgullosos de los medicamentos que cuidadosamente han diseñado y probado. Una cosa que distingue a la próxima generación de medicamentos experimentales es que fueron diseñados específicamente para la enfermedad de Huntington en lugar de reutilizar los de otras enfermedades - o como Domínguez dice, “estas moléculas están hechas a medida para la EH desde el primer momento”.

La tercera diferencia de CHDI va al corazón mismo de lo que motiva a los investigadores para que realicen ensayos clínicos. “Tenemos estudios diseñados de tal manera que hay muchas posibilidades de éxito - pero si fracasan”, dice Pacifici, “siguen siendo informativos. Todo nos va a dar un resultado definitivo”.

Esto requiere dos ajustes fundamentales en la forma en que se realizan los ensayos clínicos. En primer lugar, tiene que haber estudios exhaustivos del fármaco antes de que se realicen las pruebas en humanos, para asegurarse de que hace lo que se supone que tiene que hacer. En segundo lugar, el estudio tiene que estar diseñado de tal manera que permita que los resultados tengan sentido, ya sean positivos o negativos.

Teniendo en cuenta el coste económico y el tiempo que requieren los estudios, dice Pacifici, no es suficiente con obtener un resultado negativo y no saber por qué. Los diseños de los estudios de CHDI utilizan tres capas de los biomarcadores para realizar un seguimiento de los efectos de un fármaco a la hora de alcanzar su objetivo, es decir, de tener un “efecto biológico significativo” sobre la enfermedad. “Es posible, que incluso teniendo en cuenta estas tres cosas, el fármaco no sea la solución para el Huntington, pero si sé que he dado en el blanco, y no afecta a la EH, sé que es un objetivo que no interesa”.

Como un ejemplo del enfoque de CHDI, Pacifici cita la caspasa-6, una enzima que es



Tenemos todas las posibilidades de éxito - pero si un estudio fracasa, sigue siendo informativo pues nos dará un resultado definitivo



importante para cortar la proteína huntingtina mutada en fragmentos tóxicos. CHDI está trabajando duro en el estudio de la enzima, y en el desarrollo de fármacos para reducir su actividad. Pero cuanto más se sabía menos prometedora parecía para el tratamiento de la EH, y se tomó la difícil decisión de suspender el programa. Pero CHDI no sólo abandonó el estudio de la caspasa-6, señala Pacifici. “Nos aseguramos de que el proyecto se cerró de manera adecuada y estamos publicando nuestras conclusiones, de modo que cualquier otra persona que esté interesada puede retomar el estudio. No nos importa estar equivocados.”

## Un nuevo enfoque

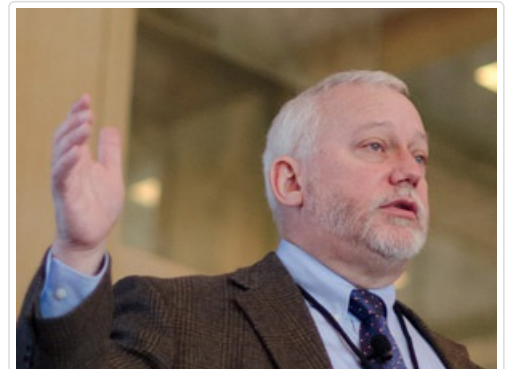
Con el silenciamiento del gen y otros interesantes fármacos como la fosfodiesterasa (PDE) e inhibidores de la KMO avanzando rápidamente hacia ensayos clínicos, y si CHDI fuera una compañía farmacéutica normal, podría ser el momento de hacer una pausa en sus esfuerzos por descubrir nuevos objetivos y desarrollar nuevas moléculas. En cambio, la Fundación acaba de presentar un nuevo enfoque para el estudio y desarrollo de tratamientos para la EH - con ayuda de la biología de sistemas.

Keith Elliston es el recién nombrado Vicepresidente de la Biología de Sistemas de CHDI. “Los sistemas biológicos”, explica Elliston, “tienen una naturaleza particular en sí mismos que no se puede entender analizando las partes individuales separadas. Tenemos que mirar todas las piezas en su conjunto, en lugar de los componentes individuales.”

Parece muy razonable, nos preguntamos brevemente por qué alguien haría algo distinto. Elliston cambia la historia. “La revolución de la biología molecular ha cambiado fundamentalmente la manera en que pensamos acerca de la biología. Nos llevó a un estado donde nos fijamos en los sistemas integrales, ya que funcionan, desde donde vamos descomponiendo los componentes atómicos. Pero está claro que los sistemas biológicos son mucho más complejos que esto”.

Sí pero la enfermedad de Huntington, básicamente, es un problema sencillo - es como un tartamudeo genético único, que causa la muerte de las células cerebrales. Pero Elliston dice que es más complejo que eso. Las células con la mutación de la EH “cambian su naturaleza - no están muertas, están vivas, pero alteradas. El reto consiste en saber en qué están modificadas, y cómo podemos empujar al sistema a un estado más favorable”.

Elliston cree que la biología de sistemas presenta una nueva forma de abordar el desarrollo de fármacos. “La sabiduría convencional dice que si hacemos un fármaco que modifica un solo punto en el sistema, podemos cambiar la forma en que funciona el sistema. Sin embargo, los fármacos tienen muchos efectos diferentes, y puede ser la colección de efectos lo que empuja al sistema de una manera u otra”.



Keith Elliston, nuevo Vice  
Presidente de CHDI de Biología  
de Sistemas  
Imagen por: Blumenstein/CHDI

De algún modo, parece que la biología de sistemas trata de darse cuenta de que siempre hemos estado tratando con sistemas, tal vez sin darnos cuenta. Elliston tiene una analogía clara. “Si acerco un alfiler a un globo hinchado y empujo, el globo estalla. Si acerco una mano y la empujo contra el globo en muchos puntos, el globo cambia de forma. Lo mismo ocurre con la biología. Si empujo con cuidado tengo más probabilidades de modificarla de un estado a otro”.

En CHDI son aspectos importantes el compartir y estar abiertos a nuevas aportaciones, lo que nos lleva a la biología de sistemas como un interesante aproximación. La Fundación cuenta con muchos colaboradores académicos e industriales, y tiene como objetivo el hacer de puente para no limitarse a las formas tradicionales de trabajar que a veces no son eficaces. “Lo fundamental es que CHDI cree una base de datos - ¿cuáles son los modelos adecuados que necesitamos?, ¿cuáles son los mecanismos de la enfermedad? - cuando analizamos estas respuestas juntas podemos poner en marcha programas para la EH junto con la industria farmacéutica, porque hemos partido de la biología”.

## “Big Pharma”

Ha sido un año agri dulce para la industria farmacéutica y la enfermedad de Huntington. Las familias de Huntington se sintieron decepcionadas cuando Novartis anunció que retiraba su programa relacionado con las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo su trabajo con la EH.



Nuestra estrategia ha sido asegurarnos de que nada importante escapa a nuestro control



Mientras tanto, otro gigante farmacéutico Pfizer, anunció buenos resultados preliminares de su trabajo de colaboración con la CHDI, en el desarrollo de fármacos PDE para mejorar las conexiones sinápticas entre las neuronas. Pfizer ahora está planeando un estudio con el fármaco que podría comenzar en 2013.

Pacifici sigue siendo optimista sobre la participación de las empresas comerciales farmacéuticas en la investigación de la EH. “Dado que CHDI tiene el lujo de perdurar en el tiempo y de los recursos financieros”, dice, “podemos imponernos. Es decepcionante cuando una empresa cambia la prioridad de las cosas, pero nuestra estrategia es la de asegurarnos de que nada de lo que está en el camino crítico se escapa a nuestro control”.

## Las pequeñas semillas

CHDI se ha reinventado este año con un nuevo logotipo - un árbol hecho a partir de las estructuras unidas - que representan las moléculas químicas de los, o los sistemas biológicos de Elliston. Es una imagen apropiada, ya que CHDI es como un invernadero donde se han ido plantando y cuidando durante estos últimos siete años las semillas que a veces son frágiles y difíciles de cultivar. En este momento existe un sentimiento real, tanto dentro de la Fundación y entre los investigadores de la EH en general, de que sus esfuerzos serán recompensados y creemos que los próximos estudios con los fármacos “diseñados específicamente para la EH” darán sus frutos. O, al menos, servirá de refugio para la tormenta.

---

*La cuota de inscripción del Dr. Wild y el Dr. Carroll para la Conferencia Terapéutica fue gratuita gracias a la Fundación CHDI, Inc., y su alojamiento fue financiada por HDBuzz y el Grupo Europeo de Huntington, con fondos independientes de CHDI. CHDI no ha influido en la selección de los temas o el contenido de HDBuzz. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

## **Glosario**

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

**Fosfodiesterasa** una proteína que destruye el AMP-cíclico y el GMP-cíclico

**terapias** tratamientos

**KMO** kinurenina mono-oxigenasa, es una enzima que controla el equilibrio entre las sustancias químicas dañinas y beneficiosas resultantes de la fragmentación de las proteínas

---

© HDBuzz 2011-2017. 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 30 de junio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/085>