Noticias del Congreso sobre Terapias para la EH de 2013: Día 3

Último día de cobertura del Congreso sobre Terapias para la Enfermedad de Huntington de 2013

Por Dr Jeff Carroll el 23 de agosto de 2013
Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Laura Medialdea Marcos
Publicado originalmente el 11 de abril de 2013

Nuestro informe diario del Congreso anual sobre Terapias para la Enfermedad de Huntington en Venecia, Italia, en su tercer y último día.

09:07 - El día 3 de la conferencia sobre terapias para la EH comienza con una sesión sobre los programas más emocionantes de CHDI, acercándose al campo de la clínica.

09:10 - **Marg Sutherland** del Instituto Nacional de la Salud Americano describe los programas dirigidos a la financiación y apoyo a la investigación de la EH. ¡Esta institución apoya la investigación de la EH con una suma de 54 millones de dólares cada año!

El Congreso sobre terapias para la EH de 2013 se celebró en Venecia.

09:27 - **Margaret Zaleska** de Pfizer describe el trabajo realizado por el gigante farmacéutico para desarrollar un nuevo fármaco interesante para la EH. El nuevo fármaco de Pfizer actúa sobre una proteína llamada “fosfodiesterasa-10A” (“MP-10”). En ratones con EH la MP-10 está teniendo numerosos efectos beneficiosos, lo cual apoya la idea de que podría ser útil para pacientes. Resulta alentador que los efectos beneficiosos de MP-10 en ratones con EH duren más tiempo que el propio fármaco, lo que sugiere que podría funcionar para algo más que para paliar los síntomas. Pfizer ha finalizado un estudio con pacientes con EH a los que se les realizaban pruebas de imagen, con el que se pretendía decidir si merece la pena seguir adelante con un ensayo clínico del fármaco. La respuesta: **SÍ**. El ensayo de Pfizer permitirá evaluar la seguridad y tolerabilidad del fármaco en pacientes con EH y tendrá una duración de 28 días, realizándose pruebas de resonancia magnética funcional. Pfizer espera comenzar su ensayo clínico del fármaco en pacientes con EH en 2014.

10:18 - **Ladislav Mrzljak** actualiza la información sobre los avances en la investigación de un inhibidor de la proteína KMO creado por CHDI. La inhibición de la KMO debería mejorar el equilibrio entre sustancias químicas del cerebro útiles y perjudiciales en la EH. El fármaco

creado por CHDI se llama CHDI246. Éste ha sido elegido como candidato principal por su capacidad de inhibir la KMO, pero no penetra muy bien en el cerebro, aunque hace cosas buenas en la sangre que, después, produce beneficios en el cerebro. CHDI246 produce el tipo de cambios químicos que queremos ver en el líquido cefalorraquídeo de los modelos animales de EH. Sin embargo, CHDI246 no produce beneficios en los ratones con EH. Este hecho es algo sorprendente, pero puede deberse a las diferencias fundamentales entre ratones y personas. CHDI se cuestiona si el JM6, un inhibidor de la KMO ya descrito, funciona como asegura la publicación. A pesar de los resultados negativos en los estudios con ratón, los cambios químicos favorables observados en pruebas con primates han supuesto que CHDI quiera seguir adelante con el CHDI246.

11:07 - **Vahri Beaumont** de CHDI describe su trabajo sobre “Inhibidores de la proteína HDAC”. Los años de trabajo de Gill Bates en el Kings College de Londres sugieren que el bloqueo de una HDAC específica, la HDAC4, ayuda a ratones con EH. La HDAC4 se adhiere a la proteína mutada de la EH, pero no a la normal. Ésto es un indicio de que la HDAC4 podría ser una vía para atacar a la EH. La eliminación de la mitad de la HDAC4 en ratones con EH hace que sus neuronas funcionen mucho mejor y les ayuda a vivir más tiempo. CHDI está trabajando en el desarrollo de un fármaco para bloquear la HDAC4 que podría administrarse en forma de pastilla. CHDI ha identificado ya varios fármacos específicos que son potentes inhibidores de la HDAC4 y los están probando en ratones. Beaumont comenta que los primeros resultados obtenidos sugieren que, el bloqueo de la HDAC4 con un fármaco en ratones con EH no muestra grandes mejoras de los síntomas de la EH. Así que, aún hay mucho trabajo por hacer para comprender el funcionamiento de la HDAC4 en la EH.

11:56 - **Jonathan Bard** de CHDI actualiza la información sobre los fármacos que activan el receptor TrkB (se pronuncia Track-Be). Los activadores de TrkB pretenden imitar los efectos “nutritivos” del factor neurotrófico BDNF del cerebro. Éste mantiene vivas a las neuronas y su cantidad se reduce en la EH. CHDI también está investigando cómo hacer llegar el BDNF directamente al cerebro, utilizando un virus llamado AAV como si fuese un camión de reparto. CHDI está probando dos moléculas activadoras del TrkB basadas en anticuerpos. Los primeros resultados obtenidos de la entrega de BDNF utilizando virus en cerebro de ratón han sido positivos, pues se incrementa la actividad del TrkB, como se esperaba. Estos programas de CHDI sobre BDNF y TrkB todavía están empezando, pero parecen muy prometedores. Realmente estos chicos saben lo que hacen.

14:15 - A continuación comienza la sesión sobre biomarcadores, que pretenden determinar la mejor manera de medir y predecir la progresión de la EH para ayudar a decidir si los medicamentos funcionan.

14:20 - **Bet Borowsky** de CHDI presenta un estudio sobre una molécula llamada 8OHdG, que ha sido descrita como un biomarcador para la EH. La 8OHdG se produce cuando el ADN está dañado y en un artículo de 2006 se explica que la producción de esta molécula aumenta en la sangre de pacientes con EH. Borowsky ha dirigido una re-evaluación muy cuidadosa de la 8OHdG, llevada a cabo por múltiples laboratorios, analizando cientos de muestras de sangre.

Borowsky observó que, en realidad no existía diferente producción de 8OHdG durante distintos estadios de la enfermedad, ni variaba con la progresión de la misma en los pacientes, con lo que la 8OHdG no sirve como biomarcador de estado o progresión de la EH. La “repetición” rigurosa de experimentos como ésta, la minuciosa repetición de los hallazgos de otros, son parte muy importante de la ciencia, pero rara vez se hace. Borowsky explica que el estudio Track-HD ha durado 4 años y ha identificado los mejores biomarcadores desde el punto de vista clínico, de estudios de imagen (identificables por escaner) y cognitivos (capacidad intelectual). Los últimos datos del estudio Track-HD sugieren que el volumen cerebral y otras medidas son capaces de predecir cómo puede progresar la enfermedad en el futuro (es importante tener en cuenta que estas medidas no son útiles en pacientes individuales, sino sólo cuando se mide en grupos). El siguiente paso es utilizar estas medidas para ayudar a realizar pruebas de fármacos en pacientes con EH.

14:46 - **Borowsky**: CHDI también apoya el estudio CAB sobre desarrollo de pruebas cognitivas optimizadas para realizar ensayos clínicos en la EH. Las puntuaciones cognitivas “compuestas”, que combinan los resultados de varias pruebas diferentes, son probablemente la mejor opción. Es hora de poner a prueba nuestros biomarcadores más prometedores en un ensayo clínico.

14:52 - **Borowsky** anuncia el primer ensayo clínico en humanos realizado por CHDI, ¡sobre el ejercicio aeróbico en la enfermedad de Huntington! El estudio tendrá como objetivo principal validar los biomarcadores que hemos desarrollado en los últimos años. Pero también saber si realizar ejercicio es bueno para los pacientes con EH.

15:00 - **Tiago Mestre** proporciona las últimas noticias acerca del estudio Enroll-HD, que se está llevando a cabo actualmente. Enroll-HD combina los estudios Registry (europeo) y Cohort (americano). Enroll-HD es un estudio observacional, es decir, los participantes son estudiados pero no se les administra ningún fármaco. Enroll-HD tiene como objetivo comprender la enfermedad, mejorar la atención clínica y permitir la investigación clínica (por ejemplo, los biomarcadores y futuros ensayos con fármacos). Las personas que son portadoras y las que no son portadoras del gen de la EH, las que no se han realizado la prueba genética y aquéllas que no tienen riesgo de padecer EH, pueden participar en Enroll-HD. El objetivo es incorporar a un tercio de la población con riesgo de padecer EH en cada región en la que el estudio esté en marcha (América del Norte y del Sur, Europa, Australia).

16:07 - **Carole Ho** de Genentech informa sobre la Iniciativa de Prevención del Alzheimer. Tenemos que aprender de otras enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de los casos de la enfermedad de Alzheimer no son causados por una mutación específica (como lo es la EH), pero algunos casos lo son. Recientes ensayos de medicamentos contra el Alzheimer han resultado decepcionantes, tal vez porque el fármaco se administró en un estadío demasiado tardío de la enfermedad. Sin embargo, centrarse en el reducido número de pacientes con formas genéticas de la enfermedad de Alzheimer permite a administrar los tratamientos mucho antes. Ahora Genentech está iniciando ensayos de su nuevo medicamento “crenezumab” en personas con la enfermedad de Alzheimer diagnosticada genéticamente, incluso antes de que

aparezcan los síntomas. **Todas las personas** con EH tienen la misma mutación genética básica, con lo que será posible realizar ensayos preventivos o en fases muy tempranas de la enfermedad. ¡Buenas noticias para la EH!. Por cierto, el fármaco de Genentech no funcionaría para la EH, pero podemos aprender de esta manera de llevar acabo los ensayos. La FDA ha suavizado recientemente sus criterios para la aprobación de nuevos fármacos de Alzheimer, haciéndolo todo un poco más fácil. El ensayo del Alzheimer incluirá pacientes de Colombia, cuya información genética se utilizó para su desarrollo. En este punto la comunidad de la EH necesita recordar y ponerse a disposición de las familias venezolanas, donde la EH es muy común y cuyo ADN ayudó a encontrar el gen de la EH.

17:00 - El último orador es **Kenneth Marek** del Instituto de Enfermedades neurodegenerativas, CT EE.UU., un experto en métodos de “escaner molecular”. Los escáneres cerebrales con nombres como PET y SPECT permiten ver los cambios químicos en el cerebro de seres humanos vivos. El escaner molecular ya está disponible con el objeto de ayudar a diagnosticar el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, mediante la medición de la acumulación de proteínas nocivas. Todavía no tenemos una forma de explorar pacientes para medir los niveles de la proteína Huntingtina, pero sería muy útil y se está trabajando en ello. Sin embargo, otros tipos de escáner pueden ser útiles para la investigación de la EH, como el que mide los niveles de proteína PDE10, objetivo del fármaco contra la EH desarrollado por Pfizer.

Conclusiones y clausura

Esta noche marca el final de la Conferencia sobre terapias para la EH de este año, y nos despedimos de todos los asistentes y de Venecia. Terminar estas reuniones deja siempre una sensación agridulce, por una parte, han sido unos días muy estimulantes de en los que nos hemos puesto al día de los avances científicos en la EH, y vamos a volver a nuestro trabajo con nuevas energías y plenamente informados. Pero al mismo tiempo, los obstáculos inevitables que hay en el camino nos recuerdan la dificultad de nuestra tarea, y lo importante que es para las familias con EH que tengamos éxito lo más rápido posible.

Entre las noticias más emocionantes de este año se encuentra el rápido avance del fármaco PDE10A de Pfizer, habilitada por su colaboración con el CHDI, a comenzar los ensayos clínicos en humanos. Los datos obtenidos de experimentos con ratones EH han sido de los más emocionantes que hemos visto para un nuevo fármaco puesto a prueba. También lo son los ensayos que Pfizer y el CHDI han planeado, que toman ventaja a todo lo que hemos aprendido de ensayos como TRACK-HD y PREDICT-HD, y serán lo más avanzado que jamás ha sucedido para la EH.

El silenciamiento génico también recibió un impulso interesante esta semana, en forma de colaboración de varios millones de dólares anunciada entre la biotecnológica Isis y el gigante farmacéutico Roche para llevar medicamentos que silencian la EH a la clínica. Al igual que un gran número de científicos, creemos que el silenciamiento de genes es el enfoque más prometedor para desarrollar terapias relevantes para las familias con EH, y es gratificante que las grandes empresas estén dispuestas a hacer una gran inversión financiera en la terapia.

El desarrollo de tratamientos para la EH es un desafío tan grande que, ciertamente, algunos intentos fracasarán en el camino. Por ejemplo, algunos medicamentos que parecían esperanzadores en las primeras etapas de su desarrollo, incluidos los “inhibidores HDAC4” desarrollados por el CHDI, ahora parecen bastante más decepcionantes de lo que esperábamos. Además, el fracaso de la 8OH-DG como un “biomarcador” para ED significa que tenemos una herramienta menos en nuestro cajón para realizar ensayos clínicos. Animamos a las familias a unirse a nosotros en el pensamiento de estos “fracasos” como hechos positivos, ya que nos ayudan a centrarnos en enfoques más prometedores.

El camino hacia terapias eficaces para la EH es largo. Aunque todavía no estamos al final de este camino, está claro que hemos hecho grandes progresos a lo largo de éste. Los avances presentados en esta reunión nos dejan con energías renovadas, emocionados y llenos de esperanza para el futuro de las terapias de la EH.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar *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
resonancia magnética técnica que utiliza campos magnéticos potentes para producir imágenes detalladas del cerebro en humanos y animales vivos.
Fosfodiesterasa una proteína que destuye el AMP-cíclico y el GMP-cíclico
ensayo clínico Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos
observacional un estudio en el que se realizan mediciones a voluntarios humanos pero no se les administran fármacos ni tratamientos
biomarcador una prueba de cualquier tipo, incluyendo análisis de sangre, pruebas de capacidad intelectual o escáner cerebral, que permite medir o predecir la progresión de una enfermedad como la EH. Los biomarcadores pueden hacer más fiables y rápidos los ensayos clínicos de nuevos fármacos.
terapias tratamientos
Receptor una molécula que está en la superficie de la célula y que indica a las sustancias químicas que se unan
PDE10 una proteína cerebral que puede ser un buen objetivo de fármaco y biomarcador para la enfermedad de Huntington. El PED10 se encuentra exclusivamente en las partes del cerebro donde las neuronas mueren en la EH.
BDNF factor neurotrófico derivado del cerebro: es un factor de crecimiento que podría proteger a las neuronas en la EH
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

JM6 fármaco experimental que el cuerpo transforma en Ro-61, que a su vez inhibe la enzima KMO

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

© 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
Generado el 27 de abril de 2017 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/125