

Despegamos: ¡los primeros humanos tratados con silenciadores del gen de la EH!



Gran noticia: los primeros pacientes con EH tratados con silenciadores del gen

Por Dr Jeff Carroll el 21 de octubre de 2015

Traducido por Asunción Martínez; Editado por Dr Tamara Maiuri

Publicado originalmente el 19 de octubre de 2015

Hoy traemos la noticia de que ya se han incluido con éxito los primeros pacientes con la enfermedad de Huntington en el estudio con fármacos que silencian el gen de la EH. Estos valientes voluntarios son los primeros pacientes con EH en ser tratados con medicamentos diseñados para atacar la EH de raíz, un enfoque con un enorme potencial. ¿Qué pasa con esta noticia que nos tiene tan emocionados?

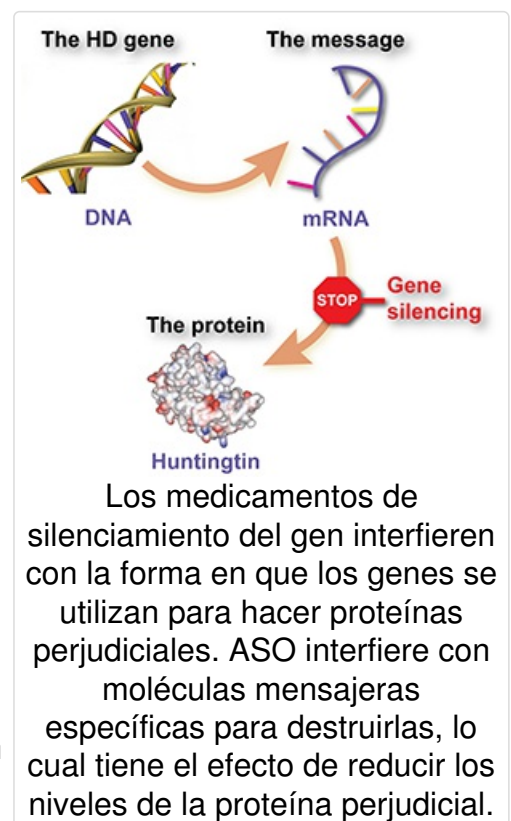
Silenciamiento del gen

Muchas personas que investigan la EH, incluyendo los editores de HDBuzz, creen que un enfoque de tratamiento llamado *silenciamiento del gen* es la cosa más emocionante que está sucediendo en la investigación de la EH ahora. Para entender por qué, necesitamos tratar temas básicos de la EH.

Cada paciente con EH ha heredado una copia mutada de un gen que a veces llamamos el *gen EH*. Entre los científicos, el gen se llama en realidad *huntingtina*, y de forma abreviada *HTT*, pero eso puede ser un poco confuso.

Todo el mundo en la tierra tiene dos copias del gen de la EH, una heredada de la madre y otra del padre. En todos los pacientes con EH, uno de estos ejemplares tiene una especie de tartamudeo genético, en el que se repite un código cerca de un extremo del gen que modifica la forma en que este gen hace su trabajo. Esto es una mala noticia - La enfermedad de Huntington es la consecuencia de este tartamudeo que se alarga más allá de un umbral crítico.

Todavía no entendemos muy bien la EH. ¿Qué hace normalmente el gen de la EH?, ¿por qué tiene este tramo de ADN repetido?, y ¿que es lo que hace que se estire? son preguntas sobre las que todavía no existe un consenso científico.



Pero lo que está claro, sin duda es que todos los pacientes con EH tiene el mismo tipo de mutación - un trozo más largo de ADN repetido en el gen de la EH. En el código que utilizan los científicos para referirse a las secuencias genéticas, las letras que se repiten se abrevian como “C-A-G”, por lo que es posible que hayas oído hablar sobre “repeticiones C-A-G”.

Esta certeza genética es aterradora para los miembros de la familia - si tu madre o padre tiene EH tienes un riesgo de exactamente el 50% de heredar esta mutación horrible. Pero hay otra cara de esta mala noticia, y es que esta certeza nos ofrece una posibilidad muy buena para tratar de atacar la EH. Dado que todos los pacientes con EH tienen un gen mutado de la EH, ¿por qué no tratar simplemente de deshacerse de dicho gen mutado?

En generaciones anteriores, esto habría sido como pedirle a alguien llegar al cielo y coger su estrella favorita, pero vivimos en tiempos increíbles. Resulta que este tipo de cosas en realidad ahora podría ser posible porque en los últimos 20-30 años, se han desarrollado técnicas científicas que nos permiten prácticamente desactivar un determinado gen a voluntad.

En el fondo, los científicos son un curioso grupo. Una vez que han conseguido averiguar cómo las células realizan determinadas tareas, han descubierto una amplia forma para apagar ciertos genes. Quizá haya oído hablar de “oligonucleótidos antisentido (ASO)”, o “nucleasas de dedos de zinc (ZFNs)” o “nucleasas con efecto activador de la transcripción (TALENs)” incluso. La idea tras este zoológico de enfoques es la misma: engañar a las células para que apaguen el gen de la EH y sólo el gen de la EH.

Isis y ASOs

Un gran número de científicos están aplicando todos los enfoques anteriores (y otros más) para solucionar el problema de acortar el gen de la EH. El programa más avanzado utiliza un tipo de medicamentos llamados “oligonucleótidos antisentido”, o “ASO”. Básicamente, los ASOs son fragmentos cortos muy modificadas de ADN que le dicen a una célula que destruya un determinado gen.

En comparación con otras tecnologías que activan o desactivan genes, los ASOs han existido desde hace mucho tiempo. La compañía que tiene el programa de silenciamiento del gen de la EH más avanzada se llama Isis Pharmaceuticals, que fue fundada en el año 1989. Para aquéllos de nosotros que nos acordamos de la caída del Muro de Berlín, 1989 puede no parecer hace mucho tiempo, pero en el mundo de la biotecnología es un largo plazo.

El beneficio de toda esta experiencia es que Isis tiene una larga historia en la aplicación de ASOs para problemas de enfermedades humanas. Las diferentes versiones de sus ASOs se han probado en miles de seres humanos con una amplia gama de problemas de salud.



Esta certeza genética es aterradora para los miembros de la familia - si tu madre o padre tiene EH tú tendrás una probabilidad del 50% de heredar esta mutación. Pero hay otra cara de esta mala noticia, y es que esta certeza nos da un muy buen objetivo para atacar la EH.



También han tenido éxito medicamentos aprobados por las agencias reguladoras como la FDA, por lo que tienen una idea realista de lo que se necesita para administrar un fármaco en personas.

Por suerte para nosotros, Isis ha desarrollado un fármaco llamado "ISIS-HTTRx" cuyo objetivo es la destrucción del gen de la EH. Los ratones tratados con la versión animal de este fármaco muestran mejoras notables e importantes en los síntomas parecidos a la EH, lo que hace que una gran cantidad de científicos estén muy emocionados.

El éxito del silenciamiento del gen de la EH en ratones está claro, pero en realidad un ensayo clínico con pacientes con EH es un gran problema y caro. Para poder realizar un ensayo clínico en pacientes lo más rápido posible, Isis necesita colaboradores con mucho dinero y experiencia en ensayos clínicos. Por esta razón, se ha asociado con el gigante farmacéutico Roche para probar ISIS-HTTRx lo más rápido posible.

El primer estudio con HTTRx

Como recientemente hemos descrito en HDBuzz (<http://en.hdbuzz.net/203>), conseguir que se aprueben medicamentos es un proceso largo y complicado. El primer paso es lo que se llama un estudio en *Fase 1*. Cualquier estudio en fase 1 tiene un único objetivo principal: asegurarse de que un fármaco experimental es seguro para las personas. No para ratones, ni para monos, ni ratas, sino para la gente.

A menudo, los estudios en fase 1 se llevan a cabo en voluntarios sanos, pero en este caso se está llevando a cabo un estudio en fase 1 con el fármaco ISIS-HTTRx en 36 pacientes con EH en Canadá, el Reino Unido y Alemania. Esto puede parecer un número pequeño de pacientes, pero recuerda que el objetivo de este estudio es comprobar la seguridad, por lo que lo que queremos es tratar a un pequeño número de voluntarios para encontrar cualquier problema antes de probar el fármaco en un grupo más grande.

Esto es especialmente necesario en el caso de ISIS-HTTRx que ha de ser administrado directamente al cerebro. Después de muchas pruebas, Isis ha desarrollado un plan para administrar ASOs directamente en el líquido que baña el cerebro, el *líquido cefalorraquídeo* (o LCR). Debido a que este fluido circula por todo el cerebro, la administración de una pequeña cantidad de fármaco en la base de la columna vertebral se distribuye por todo el cerebro.



Se ha realizado un montón de trabajo en animales y en seres humanos para conseguir esta forma de administración, pero, debemos de tener muchísimo cuidado cuando administramos cualquier fármaco experimental en cerebro de alguien. Por eso se administra a un número relativamente pequeño de pacientes en esta primera fase 1 del estudio ISIS-HTTRx.

El tema de la difusión del fármaco en el cerebro plantea una preocupación importante. Los datos recogidos por Isis hasta ahora sugieren que el medicamento llega a la mayor parte del cerebro, pero no llega mucho a una parte del cerebro llamada el *cuerpo estriado*.

Esto es una lástima, porque el cuerpo estriado es la parte más dañada del cerebro en la EH. La esperanza es que si el ASO llega a otras partes del cerebro esto beneficie también al cuerpo estriado - uno de los objetivos del estudio es comprobar si esto es cierto.

¿Qué ha pasado?

Entonces, ¿cuál es la gran noticia? Simple - Isis acaba de anunciar que ya han sido incluidos todos los pacientes con éxito en el estudio ISIS-HTTRx. La profesora Sarah Tabrizi, investigadora principal del estudio de la Universidad College de Londres, dijo: “Estoy encantada de que este fármaco antisentido se haya administrado de forma segura a los primeros pacientes de familias devastadas por la enfermedad de Huntington que han estado esperando este hito durante décadas. Espero poder garantizar el buen funcionamiento de este primer estudio y espero ver cómo el fármaco ISIS-HTTRx pasa las pruebas de eficacia y la concesión de la licencia”.

« Por suerte para nosotros, Isis ha desarrollado un medicamento ASO que ellos llaman “ISIS-HTTRx” que se centra en la destrucción del gen de la EH.



Esto significa que el proceso está en marcha, y que los primeros voluntarios han sido tratados sin complicaciones inmediatas. El próximo año será un período de intenso estudio de estos voluntarios del estudio para asegurarse de que no tienen complicaciones inesperadas del tratamiento. También se les realizarán una serie de medidas para comprobar si el medicamento está funcionando, lo que proporcionará información crítica para la planificación de futuros estudios de silenciamiento del gen de la EH.

¿Dónde nos lleva esto?

Este anuncio representa un gran hito, pero es sólo un paso en el camino hacia el desarrollo de fármacos de silenciamiento del gen de la EH. Si esta fase 1 del estudio se realiza correctamente y el fármaco es seguro, serán necesarias otras pruebas para demostrar que el fármaco tiene un impacto en los síntomas de la EH. Y también recordar que estos estudios son experimentos de los que no sabemos el resultado - es posible que el medicamento sea seguro pero que no tenga el suficiente impacto en el cerebro para impactar significativamente los síntomas de la EH.

Esto suena desalentador, pero los pacientes y las familias se pueden consolar sabiendo que ya

está en marcha la planificación del próximo estudio. Todos los involucrados en este proyecto quieren medicamentos seguros y eficaces para la EH en la calle tan pronto como sea posible.

El anuncio de hoy representa un paso notable en la larga lucha contra la EH. Sentimos una gran emoción, así como un profundo sentimiento de gratitud a los investigadores y a los participantes de este ensayo pivotal. Manténgase en sintonía con HDBuzz para más actualizaciones como el progreso de estos ensayos.

Ed Wild, co-editor en jefe de HDBuzz, es un investigador del estudio ISIS-HTTRx. El Dr. Wild no ha estado involucrado en la redacción o edición de este artículo, o en la decisión de publicarla. Jeff Carroll, autor del artículo, tiene una colaboración no-financiera con la industria farmacéutica Isis que no tiene nada que ver con el fármaco que se utiliza en este estudio, HTTRx. Ninguno de los empleados de Isis o de Roche han estado involucrados en la redacción o edición de este artículo. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

Glosario

ensayo clínico Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos

transcripción el primer paso para formar una proteína a partir de una receta guardada en un gen. La transcripción es hacer una copia de trabajo del gen desde el ARN, un mensajero químico similar al ADN.

eficacia Una medida de si un tratamiento funciona o no

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

LCR Un líquido transparente producido por el cerebro, que envuelve y rellena el cerebro y la espina dorsal.

HTT abreviación del gen que causa la enfermedad de Huntington. Al gen también se le llama EH y IT-15

© 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 21 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/204>