

¡Éxito! Los fármacos ASO reducen los niveles de proteína mutada en pacientes con enfermedad de Huntington

¡Noticias increíbles de Ionis y Roche! El HTTRx reduce con éxito la proteína huntingtina en líquido espinal



Por Dr Jeff Carroll

11 de diciembre de 2017

Editado por Dr Tamara Maiuri

Traducido por Asunción Martínez

En un anuncio que puede que sea uno de los mayores avances en la enfermedad de Huntington, desde el descubrimiento del gen de la EH en 1993, las compañías Ionis y Roche anunciaron hoy que el primer estudio con humanos de un fármacos que reduce la huntingtina, Ionis-HTTRx, demuestra que reduce la huntingtina mutada en el sistema nervioso y que es segura y bien tolerada.

¿De qué se trata todo esto de bajar la huntingtina?

La terapia que más nos entusiasma para la enfermedad de Huntington se llama **reducción de la huntingtina**. También puede que usted lo conozca como **silenciamiento del gen**, pero la disminución de la huntingtina es más precisa, como explicaremos.



Ionis pharmaceuticals ha dado a Roche la licencia de IONIS-HTTRx tras este exitoso estudio en Fase 1/2a

Todos tenemos dos copias del gen de la EH, uno heredado de la madre y el otro del padre. En las personas que desarrollarán EH, una de estas copias del gen de la EH se modifica, o **muta** de una manera muy específica.

Justo cerca del comienzo del gen de la EH se encuentra una secuencia repetitiva que se lee, en el código utilizado por los científicos para describir el ADN, **C-A-G**. Las personas que no desarrollan la enfermedad de Huntington tienen alrededor de 20 repeticiones de esta secuencia, mientras que en las personas que desarrollarán la EH, es más larga, normalmente 40 repeticiones CAG o más.

Nuestras células usan genes como recetas para construir proteínas: pequeñas máquinas moleculares que hacen cosas útiles en las células. Cuando una célula necesita producir más cantidad de una cierta proteína, se hacen copias de las instrucciones en una sustancia química estrechamente relacionada con el ADN, llamada ARN. Los científicos llaman a esta copia de un gen el **ARN mensajero** porque transporta la información de cada gen desde el ADN a las máquinas de construcción de proteínas de las células.

Esto significa que hay más de un lugar en la célula donde podemos encontrar la información de la mutación de la EH: la repetición anormalmente larga que se encuentra en el ADN de las personas también se copia en el ARN mensajero. En última instancia, las células usan este mensaje del ARN como instrucciones para construir una proteína: la **proteína huntingtina**.

La mayoría de los estudios sobre la EH sugieren que es la proteína huntingtina, no el gen o el mensajero, la que hace que las células cerebrales funcionen mal y mueran en personas con EH. Pero lo que sabemos con certeza es que cada persona con EH tiene una copia mutada del gen EH, que actúa como el anteproyecto de la proteína tóxica. Esto hace que el gen mutado de la EH sea el enemigo número uno para aquellos de nosotros que trabajamos para desarrollar nuevas terapias.

El rápido avance de la ciencia en las últimas décadas ha proporcionado a los científicos una gran caja de herramientas para cerrar selectivamente genes específicos. Algunas técnicas, como los **oligonucleótidos antisentido**, han existido durante décadas. Las técnicas más nuevas, especialmente las herramientas de edición genómica como **CRISPR/Cas9**, sólo se han descubierto y desarrollado en los últimos años.

Si bien los detalles de las tecnologías difieren, en el mundo EH, todos tienen una potencial aplicación interesante: reducir la cantidad de proteína huntingtina. En numerosas pruebas en animales, usando una amplia gama de estas herramientas de silenciamiento, cuando los investigadores desactivaron el gen de la huntingtina anormal, los modelos animales de EH mejoraron, o nunca llegaron a enfermar.

Es genial, pero a nadie le importa curar la enfermedad de Huntington en un ratón, una mosca de la fruta o un gusano. Queremos curar la EH en la especie que más nos importa: los seres humanos con EH.

Recordatorio: ¿cuál es la historia de este fármaco y del ensayo clínico?

«En el estudio de Fase 1/2a, se observaron reducciones dependientes de dosis de huntingtina mutada entre pacientes tratados con IONIS-HTTRx »

Entre todas las tecnologías de reducción de huntingtina que existen, el enfoque más desarrollado se denomina **oligonucleótidos antisentido** o **ASO**. Se trata de piezas de ADN cortas, personalizadas y químicamente modificadas que pueden entrar libremente en las células. Una vez dentro, localizan y ayudan a destruir un ARN mensajero específico, en este caso, el que indica a las células sobre cómo fabricar la proteína huntingtina.

Ionis Pharmaceuticals, en Carlsbad, California, ha estado desarrollando ASOs para una variedad de enfermedades durante décadas. Hace años, se dieron cuenta de que la EH era perfecta para su tecnología, porque sabemos que si, en animales, reducimos los niveles de la proteína huntingtina en el cerebro, mejoramos sus síntomas similares a la EH.

El año pasado Ionis tuvo un éxito masivo con un ASO para otra enfermedad cerebral llamada **atrofia muscular espinal** (SMA). Este estudio quería comprobar si un ASO administrado a través líquido cefalorraquídeo podría ayudar a mejorar la enfermedad de los bebés que nacen con esta horrible enfermedad mortal. La misma tecnología básica, pero apuntando a un gen diferente.

A los niños con SMA les fue tan bien en el estudio de Ionis que tuvieron que *detener el estudio antes de tiempo*, para que todos los niños del estudio, incluidos los que recibían placebo, pudieran recibir el medicamento. Básicamente, si la enfermedad hubiera tomado su curso normal, los niños se habrían debilitado progresivamente y hubieran muerto. Pero muchos de los niños tratados con el medicamento se volvían más fuertes y vivían mucho más tiempo.

El medicamento SMA de Ionis se aprobó posteriormente en los EE. UU., la UE y en muchos otros países, y ahora se está administrando a niños con SMA en todo el mundo.

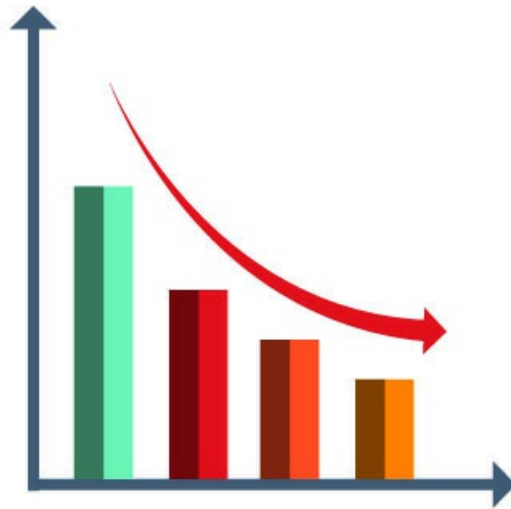
Entonces, ¿qué hay de la EH?

Ionis ha estado trabajando en un **oligonucleótido antisentido** (ASO) para la EH desde comienzos de la década de 2000, primero en células simples y luego se ha mudado a varias especies de animales diferentes. Los efectos que estaban viendo eran prometedores y las pruebas en humanos se convirtieron en una posibilidad real. En 2013 cuando el gigante farmacéutico Roche anunció una asociación con Ionis para desarrollar el medicamento ASO para la EH, que ellos llaman **IONIS-HTT Rx**, se adelantó el estudio. Esto trajo enormes recursos y experiencia en Roche para enfrentar el problema de la enfermedad de Huntington.

En julio de 2015, comenzó el estudio farmacéutico más emocionante hasta el momento en la enfermedad de Huntington, en la que un ASO diseñado para reducir la producción de proteína huntingtina realmente se administraba a personas con ED. El ensayo se diseñó para evaluar la

seguridad del fármaco y determinar si el fármaco podría hacer para lo que estaba diseñado: reducir la producción de la proteína huntingtina. Estábamos muy entusiasmados con el inicio de este ensayo y escribimos sobre el lanzamiento del ensayo [aquí](#).

En cualquier esfuerzo de desarrollo de medicamentos, el primer objetivo debe ser garantizar que el medicamento no tenga efectos secundarios tóxicos. La historia nos proporciona muchos ejemplos de medicamentos que parecían una buena idea, pero que tenían efectos secundarios inesperados cuando se administraban a personas.



Se observaron reducciones dependientes de dosis de la proteína huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que recibieron el medicamento

Con esto en mente, Ionis y Roche diseñaron un estudio cuyo objetivo principal era determinar si el medicamento es seguro cuando se administra a personas, lo que tiene que ser el primer paso en el proceso de desarrollo de fármacos.

Este primer estudio incluyó a 46 personas con síntomas iniciales de la EH en Alemania, Canadá y el Reino Unido. La prueba comenzó en julio de 2015 y estaba previsto que finalizara en noviembre de 2017. Como pueden ver, se cumplieron los plazos, lo que no siempre ocurre.

Antes de hablar sobre los resultados, hay algunos detalles importantes que las personas deben tener en cuenta. Primero, los medicamentos ASOs no ingresan al cerebro si se ingieren en forma de píldora. Como consecuencia, los medicamentos ASO para enfermedades cerebrales se administran inyectándolos en la base de la columna vertebral, utilizando una técnica llamada **punción lumbar**. Suena un poco aterrador, pero en realidad es un procedimiento muy habitual, realizado miles de veces al día en hospitales de todo el mundo.

Segundo, este estudio incluyó un brazo **placebo**. Eso significa que algunos de los participantes realizaron todos los pasos, pero recibieron inyecciones sin medicamento. Este es un componente absolutamente crítico de los ensayos: si no tenemos un grupo de personas sin medicamento,

¿cómo podemos estar seguros de que los cambios que observamos se deben al fármaco y no a algún otro factor?

Por último, dosis. Cada vez que los investigadores administran un medicamento a las personas por primera vez, comienzan con una dosis muy baja. En un ensayo como este, formalmente llamado estudio de **dosis ascendente múltiple**, los primeros participantes reciben una dosis baja y luego los participantes que se unen posteriormente reciben dosis más altas del medicamento. Esto permite a los médicos monitorizar cuidadosamente a las personas con cada nueva dosis, por lo que los efectos negativos del tratamiento se identifican pronto.

¿Qué ha ocurrido ahora?

El lunes, 11 de diciembre, Ionis publicó un comunicado de prensa describiendo los principales resultados del primer estudio de IONIS-HTTRx. El titular fue: “Ionis pharmaceuticals facilita la licencia de IONIS-HTTRx a su socio tras el EXITOSO estudio de Fase 1/2a en pacientes con la enfermedad de Huntington”. También dijo: “Se han observado disminuciones dependientes de la dosis de proteína huntingtina mutada”.

Si usted se pregunta si esto es emocionante, les diremos que los dos editores de HDBuzz se deleitaron con un poco de baile feliz cuando vieron el comunicado de prensa. ¡Es **realmente** una gran noticia!

Pronto explicaremos por qué esto es tan emocionante, pero hay algunas cosas que se deben tener en cuenta.

«Ahora la clave es pasar rápidamente a un estudio más grande para probar si IONIS-HTTRx retrasa la progresión de la enfermedad »

Primero - seguridad. Ionis y Roche monitorizaron muy cuidadosamente a los pacientes incluidos en el estudio para buscar signos de que el medicamento no es seguro. En el comunicado de prensa, Ionis informa: “el perfil de seguridad y tolerabilidad de IONIS-HTTRx observado en el estudio en Fase 1/2a **apoya que se pueda continuar desarrollando**”. Eso significa que no se observaron problemas de seguridad significativos en los participantes, por lo que el primer obstáculo para este medicamento en la EH se ha eliminado y podemos pasar a los siguientes pasos.

Recuerde: este ensayo no fue diseñado para demostrar que IONIS-HTTRx ayuda con los síntomas de la EH o la progresión. El objetivo principal de este estudio fue establecer que el medicamento es **seguro**. La primera vez que se pone un nuevo medicamento en el cuerpo de alguien, quiere exponer a la menor cantidad posible de personas, en caso de que surjan problemas de seguridad inesperados.

Además, recuerde que este estudio fue breve: cada paciente sólo recibió 4 meses de inyecciones. Este es un tiempo demasiado corto para buscar cambios en la tasa de progresión de la EH. Incluso si IONIS-HTTRx resulta ser un fármaco maravilloso, el impacto en los síntomas después

de sólo 4 meses de tratamiento podría ser mínimo, y no esperaríamos detectarlos en un estudio tan pequeño.

Entonces, y este es un mensaje realmente importante, **no sabemos aún si el fármaco mejoró los síntomas de la EH en personas.**

Sin embargo, el estudio fue capaz de ir más allá de la seguridad de una manera importante. Cada vez que los voluntarios en el ensayo recibieron una dosis del medicamento, se tomó una muestra de su líquido cefalorraquídeo, que baña el cerebro y la médula espinal.

El trabajo previo había demostrado que los niveles de la proteína huntingtina se pueden medir en el líquido cefalorraquídeo. Parece que, como las células se enferman durante el curso de la EH, parte de su contenido se vierte en este líquido, que circula por el cerebro.

Dado que el objetivo de las terapias reductoras de la huntingtina como IONIS-HTTRx es reducir la cantidad de proteína huntingtina en las células cerebrales vulnerables, en teoría, esto nos da una excelente manera de saber si el medicamento está haciendo lo que debe hacer. Simplemente medimos los niveles de proteína huntingtina en el líquido cefalorraquídeo antes y después del tratamiento con el medicamento.

Creemos que esta es la noticia más emocionante del comunicado de prensa de hoy de Ionis.

El co-fundador de HDBuzz, Ed Wild, es un investigador del programa Ionis HTTRx y miembro de los Consejos Asesores Científicos de Ionis y Roche. Por eso este artículo fue escrito por Jeff Carroll. Jeff colabora con Ionis en estudios con ratones, pero no participó en este ensayo. Tamara Maiuri no tiene ningún conflicto de intereses para declarar. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

repeticiones CAG Trozo de la cadena de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene la secuencia CAG repetida muchas veces y es anormalmente larga en personas que desarrollarán EH.

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

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

terapias tratamientos

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.

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

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.

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

© 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

Generado el 19 de julio de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/249>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.