

## Roche proporciona más detalles sobre su estudio de reducción de huntingtina

El ensayo GENERATION-HD1 probará si RG6042, anteriormente Ionis-HTTRx, ralentiza la progresión de la enfermedad de Huntington



Por Dr Jeff Carroll

23 de marzo de 2020

Editado por Professor Ed Wild

Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 17 de septiembre de 2018

**E**s una época de grandes desarrollos en el campo de los fármacos que reducen la huntingtina, cuyo objetivo es reducir la producción de la proteína huntingtina que causa la enfermedad de Huntington. En la reunión del Grupo Europeo de la Enfermedad de Huntington (EHDN, por sus siglas en inglés) la semana pasada, Roche anunció algunos detalles finales sobre el primer estudio *clave* de una sustancia reductora de huntingtina - RG6042, que quizás suene mejor como Ionis-HTTRx. Entonces, ¿qué sabemos sobre el estudio?

### ¿Qué es la reducción de la huntingtina?

Primero, un breve resumen de la reducción de huntingtina como tratamiento para la enfermedad de Huntington. Recuerde, el daño producido al cerebro en la EH está causado por una proteína dañina, llamada huntingtina mutada. El gen de la EH, a veces llamado el gen de la **huntingtina**, es una receta para producir la proteína huntingtina.



*Scott Schobel anunció el diseño de GENERATION-HD1 en la Reunión del Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington en Viena*

Cuando una célula necesita más cantidad de una proteína específica, por ejemplo, la proteína huntingtina, produce una especie de copia del gen: una molécula mensajera que se produce utilizando una sustancia química ligeramente diferente, llamada ARN. Debido a que este ARN lleva un mensaje, los científicos lo llaman **ARN mensajero** o ARNm. Si se produce cualquier ruptura en esta cadena, desde el gen al mensajero y a la proteína, la célula no produciría esa proteína específica.

Así es como funciona **la reducción de huntingtina** para tratar la EH: el objetivo es el ARN mensajero de huntingtina y diciéndole a las células que lo ignoren o lo eliminen. Menos mensaje, menos proteína.

La mayoría de los investigadores de la EH encuentran este enfoque muy emocionante, ya que el sentido común y un montón de investigaciones con animales sugieren que si se reduce o elimina la proteína huntingtina mutada, disminuye la gravedad de los síntomas de la EH.

## **ASO en la enfermedad de Huntington**

Uno de los primeros líderes en el campo de la reducción de la huntingtina es una compañía de biotecnología llamada Ionis Pharmaceuticals, de Carlsbad California. Durante décadas, han desarrollado un enfoque llamado **oligonucleótidos antisentido** que son moléculas similares al ADN muy modificadas que están programadas para reconocer sólo un tipo de ARN mensajero específico que flota dentro de una célula.

Cuando estos ASOs se adhieren a su objetivo programado, las células lo destruyen, reduciendo drásticamente los niveles de un ARN mensajero específico. Menos mensajero significa menos proteína, a pesar de que el código genético para el gen del Huntington todavía está presente en el ADN.

Basado en el éxito en las pruebas con animales, Ionis dirigió un estudio inicial en 46 pacientes voluntarios valientes con EH que comenzó en 2015. Este pequeño estudio fue diseñado solo para ver si su medicamento reductor de la huntingtina, llamado **HTTRx**, era seguro y si el tratamiento con HTTRx redujo la producción de la proteína huntingtina en el sistema nervioso. No podemos tomar una muestra de tejido cerebral, pero podemos medir los niveles de la proteína huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo que baña el cerebro.

Como se discutió en HDBuzz, en diciembre de 2017, Ionis y su socio Roche anunciaron que el estudio había sido un éxito. Sorprendentemente, ninguno de los 46 pacientes había abandonado el estudio, a pesar de las inyecciones mensuales en el líquido cefalorraquídeo requeridas. Y aún más notable, el tratamiento con HTTRx condujo a una sorprendente reducción en los niveles de la proteína huntingtina en el líquido cefalorraquídeo.

Roche es una gran compañía farmacéutica con sede en Suiza y su brazo estadounidense se llama Genentech. Junto con las buenas noticias de la primera prueba, Roche confirmó que estaría pensando liderar el próximo estudio con HTTRx, a la que renombró **RG6042** como parte del proceso. Acostúmbrese a las historias sobre RG6042, pero recuerde que es el mismo medicamento HTTRx que hemos estado anunciando durante todo este tiempo.

## Un ensayo para probar la eficacia

Por supuesto, tanto los investigadores como la comunidad Huntington están interesados en retrasar la progresión de la EH, no en cambiar los niveles de alguna medición en el líquido cefalorraquídeo. Pero el exitoso estudio de seguridad de Ionis consistió solo en tres meses de dosificación en 46 pacientes; eso es demasiado corto y demasiado pequeño para determinar si el tratamiento tuvo algún efecto sobre los síntomas de la EH.

«**GENERATION-HD1 comenzará a fines de 2018, con los primeros pacientes incluidos a principios de 2019. Se llevará a cabo en alrededor de 80-90 centros en aproximadamente 15 países.**»

Ahora que sabemos que el medicamento de Ionis/Roche reduce la proteína, y parece ser seguro, lo que necesitamos ahora es un gran estudio en un grupo mucho más grande de personas, llamado ensayo de **fase 3**, para determinar si RG6042 ralentiza el progresión de la enfermedad de Huntington.

Desde diciembre, hemos estado esperando ansiosamente un anuncio sobre este ensayo más grande. ¡Y el 16 de septiembre lo conseguimos!

## GENERATION-HD1

En la reunión del Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington (EHDN) de 2018, Scott Schobel de Roche dio la primera descripción oficial del próximo estudio. La prueba se conocerá como **GENERATION-HD1**.

(El nombre GENERATION-HD1 proviene de *Evaluación global de eficacia y seguridad de Roche/Genentech AntIsense OligoNucleotide para la enfermedad de Huntington*.

Probablemente sea mejor recordar el acrónimo ...)

## El tamaño es importante

GENERATION-HD1 se lanzará a fines de 2018, con los primeros pacientes inscritos a principios de 2019. Tendrá lugar en alrededor de **80-90 centros** en alrededor de **15 países**.

No se han hecho anuncios específicos del centro, lo que significa que todavía no hay información pública sobre si alguna clínica o país será el anfitrión del estudio. Esperamos que esa información llegue pronto.

Será un estudio muy extenso, que incluirá **660 pacientes con EH manifiesta**. 'EH manifiesta' simplemente significa que inscribirán personas diagnosticadas formalmente con signos y síntomas clínicos de EH, no personas con la mutación pero sin síntomas definidos (EH premanifiesta o prodrómica).

## Elegibilidad

Hay dos claves clínicas principales, o criterios de inclusión. Primero, los pacientes deben ser "ambulatorios" y "verbales", es decir, capaces de caminar y hablar. En segundo lugar, deben obtener una puntuación del 70% o más en una prueba independiente llamada Evaluación funcional. Eso significa un nivel de funcionamiento diario donde pueden lavarse y realizar tareas domésticas "limitadas" como cocinar y usar un cuchillo.



*La prueba incluirá alrededor de 25 inyecciones en el líquido cefalorraquídeo, por lo que será un trabajo duro para los voluntarios, un tercio de los cuales recibirá inyecciones de placebo.*

**Esos son criterios de inclusión clínica mucho más amplios que el ensayo anterior**, que estaba estrictamente limitado a EH muy temprana con funcionamiento diario casi normal.

También hay un requisito específico que es algo llamado **puntuación CAP** que debe estar por encima de un cierto valor.

La puntuación CAP es una forma matemática simple de combinar la edad de alguien y su número de repeticiones CAG: la longitud del fragmento anormal de ADN que causa la enfermedad de Huntington. Esta puntuación se usa porque las personas con mutaciones de EH más severas (repeticiones CAG más largas) tienden a tener síntomas de EH a una edad más temprana. Entonces, si queremos hacer un seguimiento de la progresión de los síntomas de la EH a lo largo del tiempo en una persona, debemos tener en cuenta tanto su edad como el tamaño de su CAG. Establecer un requisito mínimo de puntuación CAP significa que el ensayo puede enfocarse en las personas con mayor probabilidad de mostrar beneficios del medicamento, lo que lo hace lo más pequeño y rápido posible.

## Muchas punciones lumbares

El ensayo incluirá **placebo** o un grupo de tratamiento ficticio, de aproximadamente un tercio de los participantes en el ensayo. Este grupo es absolutamente necesario para hacer frente al **efecto placebo**: el hecho de que al participar en un ensayo hace que las personas se sientan mejor e incluso funcionen mejor, incluso si el medicamento no funciona.

Los otros dos tercios de los participantes se dividirán en dos grupos, ambos recibiendo el medicamento activo. La mitad del grupo tratado recibirá el medicamento todos los meses y la otra mitad cada dos meses. Esto es emocionante, porque podría permitirnos tratar con menos frecuencia, si eso resulta igualmente efectivo para la dosificación mensual.

Sin embargo, todos los participantes en cada grupo deberán recibir inyecciones mensuales en el líquido ceforraquídeo, cada mes, durante dos años. El grupo placebo recibirá una inyección de placebo cada mes. El grupo mensual de medicamentos recibirá el medicamento cada mes. Y el grupo bimensual alternará entre inyecciones de fármaco y placebo. Eso significa que nadie sabrá a qué grupo se les ha asignado.

En pocas palabras: todos los que participen en el ensayo deberán estar de acuerdo con recibir muchas punciones lumbares e inyecciones espinales, hasta veinticinco en dos años.

## Cómo medir el efecto

El éxito o el fracaso del estudio se determinará en los EE.UU. mediante algo llamado **escala de capacidad funcional total**, o TFC para abreviar. Esta es una escala de calificación muy simple basada en la capacidad de una persona para realizar tareas básicas en la casa, trabajar y cuidarse.

En Europa, el ensayo utilizará una medida un poco más sofisticada, llamada **escala unificada para la de enfermedad de Huntington compuesta** o cUHDRS. Esta puntuación tiene en cuenta una gama más amplia de síntomas de la EH, combinando la TFC, una puntuación de movimiento y algunas pruebas de pensamiento.

«Será un estudio muy grande: incluirá a **660 pacientes con EH manifiesta.**»

Es un poco raro, pero no desconocido, tener un estudio con diferentes medidas finales en diferentes países. Pero todas estas puntuaciones miden el mismo proceso subyacente, que es que la EH empeora con el tiempo, y las diferentes agencias reguladoras parecen tener diferentes opiniones sobre la mejor manera de medir eso. Al final, esperaríamos que ambas puntuaciones se muevan en la misma dirección si el medicamento funciona.

No todos los pacientes se incluyen el primer día del estudio, por lo que un estudio en el que cada participante esté involucrado durante 25 meses tomará aproximadamente el doble de tiempo de ejecución, y posiblemente más.

## ¡Pero espera hay más!

Roche también anunció otro estudio, llamado **Estudio de Historia Natural**, destinado a proporcionar información crucial sobre la progresión de la EH. Se incluirán hasta 100 pacientes, junto con los participantes en el estudio de extensión en fase abierta de RG6042. Esos participantes de fase abierta son las personas del primer ensayo clínico, que ahora reciben el medicamento regularmente, por lo que el estudio de historia natural ayudará a comprender los datos emergentes del estudio de fase abierta. Si todo va según lo planeado, a los participantes en el estudio de Historia Natural también se les ofrecerá un tratamiento abierto, después de 15 meses de participación, incluidas las punciones lumbares regulares.

## ¡Y aún más!

La reunión de EHDN incluyó actualizaciones sobre otros emocionantes programas de reducción de la huntingtina, como Wave Life Sciences, PTC Therapeutics y Uniqure. En breve proporcionaremos actualizaciones sobre esos y otros datos de EHDN 2018.

## ¿Ahora qué?

Después del primer estudio que demostró la seguridad a corto plazo y la reducción exitosa de la huntingtina, ahora tenemos detalles sólidos sobre un estudio 'fundamental' para probar si RG6042 funciona o no, y una línea de tiempo muy clara en la que eso sucederá.

Es importante tener en cuenta que las personas que participan en GENERATION-HD1 tendrán un largo y desafiante camino por delante, y participar será un trabajo duro, físico y mental.

Inevitablemente, también habrá muchas personas que no podrán participar por varias razones. Si bien eso puede ser muy decepcionante para esas personas, **el medicamento será probado** por voluntarios de todo el mundo, y es importante tratar de recordar que el propósito del ensayo es probar el medicamento para todos y para las generaciones futuras, no el administrar el medicamento a ninguna persona individual.

Dicho esto, esta es una gran noticia. Después de muchos años de trabajo de cientos de personas, finalmente tenemos un cronograma para comprender si el tratamiento con este medicamento reductor de la huntingtina, RG6042, podría beneficiar los síntomas de la EH.

Estamos realmente entusiasmados con este anuncio, y el estado del campo de reducción de la huntingtina en general. Creemos que es justo que los miembros de la comunidad EH sientan lo mismo. Estén atentos a HDBuzz, para actualizaciones sobre este y otros desarrollos de ensayos clínicos.

---

*El laboratorio del Dr. Jeff Carroll colabora con Ionis Pharmaceuticals y Wave Life Sciences en el trabajo con modelos animales. No tiene ningún interés financiero en los ensayos en humanos con ninguna de las compañías. El Dr. Ed Wild es investigador en el estudio de*

Roche descrito y fue investigador en el ensayo anterior de Ionis. Ninguna de las compañías cuyo trabajo se describe tuvo alguna participación en la decisión de escribir esta historia, o en su contenido. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

---

## GLOSARIO

**Capacidad Funcional Total** Una escala de medida estandarizada para la EH utilizada para evaluar la capacidad para trabajar, manejar las finanzas, realizar las tareas domésticas y tareas de auto-cuidado.

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

**Repeticiones CAG** El tramo de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene una numerosa repetición de la secuencia CAG aparecerá 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.

**eficacia** Una medida de si un tratamiento funciona o no

**Placebo** Un placebo es una medicina falsa 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.

**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 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Generado el 15 de mayo de 2025 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/263>