

Novedades sobre el primer estudio de reducción de la Huntingtina

Recién salido de la imprenta: la nueva publicación ofrece más detalles sobre los resultados del estudio de seguridad de Ionis y Roche con un ASO que reduce la Huntingtina



Por Dr Jeff Carroll

12 de septiembre de 2019

Editado por Dr Tamara Maiuri

Traducido por Aura Chanzá Chaqués

Publicado originalmente el 7 de mayo de 2019

Hoy se ha publicado el primer ensayo sobre la reducción de la huntingtina en pacientes con enfermedad de Huntington. Este estudio, patrocinado por Ionis y Roche, ha demostrado que se podría reducir la proteína huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo de forma segura. Aunque ya hablamos de los resultados, este manuscrito nos ofrece nuevos datos sobre este gran estudio. ¿Qué aprendimos?

Reducción de la huntingtina: información general

La enfermedad de Huntington (EH) aparece a partir de una sola mutación en un gen, al que nos referimos como el gen de la EH. Como la mayoría de los genes, el gen de la EH sirve a las células como un manual de instrucciones para crear una pequeña máquina celular llamada proteína, a la que llamamos **huntingtina**. Como la mutación genética que causa la EH también afecta a esta proteína, la llamamos **huntingtina mutada**.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease

Sarah J. Tabrizi, M.B., Ch.B., Ph.D., Blair R. Leavitt, M.D., C.M., G. Bernhard Landwehrmeyer, M.D., Edward J. Wild, M.B., B.Chir., Ph.D., Carsten Saft, M.D., Roger A. Barker, M.R.C.P., Ph.D., Nick F. Blair, M.B., B.S.,* David Craufurd, M.B., B.S., F.R.C.Psych., Josef Priller, M.D., Hugh Rickards, M.D., Anne Rosser, M.B., B.Chir., Ph.D., Holly B. Kordasiewicz, Ph.D., Christian Czech, Ph.D., Eric E. Swayze, Ph.D., Daniel A. Norris, Ph.D., Tiffany Baumann, B.S., Irene Gerlach, Ph.D., Scott A. Schobel, M.D., Erika Paz, B.S., Anne V. Smith, Ph.D., C. Frank Bennett, Ph.D., and Roger M. Lane, M.D.

Este documento, publicado hoy, describe los resultados de un estudio de seguridad con un ASO de reducción de Huntingtina

Aunque los síntomas de la EH sean complejos, su estructura genética es bastante simple. En general, si se hereda una única copia mutada del gen de la EH (de su madre o de su padre), desarrollará la EH. Sabiendo que se tiene que heredar un gen mutado para desarrollar síntomas, ¿se podría interferir en el proceso de producción de la proteína de la huntingtina mutada? En tal caso, ¿se retardaría o evitaría la progresión de la enfermedad de Huntington?

La **reducción de la huntingtina** ha sido una de las cuestiones más importantes para los investigadores de la EH durante años, y varias empresas están detrás de este objetivo. En concreto, Ionis y Roche Pharma, están ejecutando el programa más avanzado hasta la fecha, en colaboración con varios investigadores académicos de todo el mundo bajo la dirección de la Prof. Sarah Tabrizi, del University College London.

Anteriormente hemos discutido los resultados iniciales del primer estudio en humanos realizado por Ionis y Roche [aquí](#), actualizado [aquí](#) y [aquí](#).

Hoy se ha publicado el primer manuscrito oficial donde se describe el trabajo detrás de la reducción de la huntingtina en pacientes con EH, y proporciona nuevos datos sobre los primeros ensayos. Este ensayo se centra en comprender si es seguro tratar a los pacientes con un fármaco reductor de huntingtina llamado **oligonucleótido antisentido** o **OAS**.

Objetivos

Como en cualquier ensayo clínico, este estudio incluyó una serie de *objetivos*. Los objetivos son la meta que desea que logre su estudio. En el futuro, los objetivos podrían centrarse en mejorar el movimiento o la capacidad de pensar. Sin embargo, el objetivo en medicamentos que nunca han sido probados en personas siempre es averiguar si son seguros.

De manera oficial, los investigadores afirman que **principal objetivo** es la seguridad del estudio. Lo que significa que este será el único criterio para juzgar si es un éxito o un fracaso. Si el medicamento no resulta seguro, el ensayo falla. Si no hay problemas de seguridad, el estudio es un éxito.

Obviamente lo ideal sería saber si un medicamento es seguro y ayuda a prevenir los síntomas de la EH. Por desgracia, se necesitan otros estudios con muchos más participantes para saber si un medicamento influye en los síntomas de la EH. Mientras que, para un estudio seguro, queremos reducir el número de personas expuestas al riesgo de probar un medicamento por primera vez.

En general, los ensayos suelen tener un criterio de valoración principal, y otros **objetivos secundarios**. Aunque el objetivo principal sea determinar si el fármaco es seguro, los investigadores también intentarán averiguar si hay algún tipo de efecto secundario.

Este estudio incluyó una gran cantidad de objetivos secundarios. Investigaron los síntomas de la EH en los participantes, llevaron a cabo escáneres cerebrales y pruebas de laboratorio para medir marcadores específicos en sangre y en el líquido cefalorraquídeo. El nuevo

manuscrito nos da esperanzas, ya que es la primera oportunidad que hemos tenido de analizar los datos en bruto del estudio. A continuación, discutiremos los resultados más interesantes de algunos objetivos secundarios.

No hay efectos secundarios graves

«Sabiendo que se tiene que heredar un gen mutado para desarrollar síntomas de la EH, ¿se podría interferir en el proceso de producción de la proteína de la huntingtina mutada? En tal caso, ¿se retardaría o evitaría la progresión de la enfermedad de Huntington? »

En general los datos publicados en este nuevo artículo respaldan la seguridad del medicamento Htt-Rx en pacientes con EH. Podemos determinar si un fármaco es seguro gracias a una lista de **efectos secundarios**. Dentro de los efectos secundarios, consideramos cualquier molestia, desde una aflicción leve (un dolor de cabeza que se resuelve a los pocos días sin tratamiento) hasta una enfermedad grave (un ataque al corazón o un intento de suicidio).

Por supuesto, en cualquier seguimiento de varios meses de duración, es probable que los participantes presenten algunos efectos secundarios. Por esta razón es importante tener algunos participantes que se sometan al **placebo** (o tratamiento ficticio). Al comparar la velocidad a la que las personas en el ensayo experimentan efectos secundarios, podemos medir si ocurren con más frecuencia en personas a las que se les administró un fármaco real, o en los que recibieron las inyecciones de placebo.

No hubo reacciones secundarias graves en ninguno de los grupos del ensayo y ninguno de los participantes se retiró del estudio; lo que sugiere que las personas en el ensayo se sintieron capaces de manejar las constantes inyecciones espinales, entre otras pruebas.

Por otro lado, sí que hubo efectos secundarios leves durante el estudio, pero ambos grupos tenían las mismas probabilidades de experimentarlos. Es decir, estos efectos podrían deberse al procedimiento de inyecciones de líquido cefalorraquídeo, o simplemente a la mala suerte, en vez de al fármaco en sí. El efecto secundario más común fue un dolor de cabeza posterior al tratamiento, bastante común en personas que acaban de someterse a una inyección de líquido cefalorraquídeo.

Cambios en los niveles de NfL

En este estudio se realizaron varias pruebas de reciente desarrollo que plantearon algunos riesgos de seguridad. Primero, el equipo midió los niveles de un marcador llamado **neurofilamento ligero**, o NfL, que se encuentra en el líquido espinal. Las células cerebrales (o **neuronas**) enfermas y dañadas segregan el NfL. Los investigadores han demostrado previamente que éste aumenta de forma lenta y predecible en los portadores de la mutación de la EH (tratado en HDBuzz [aquí](#)).

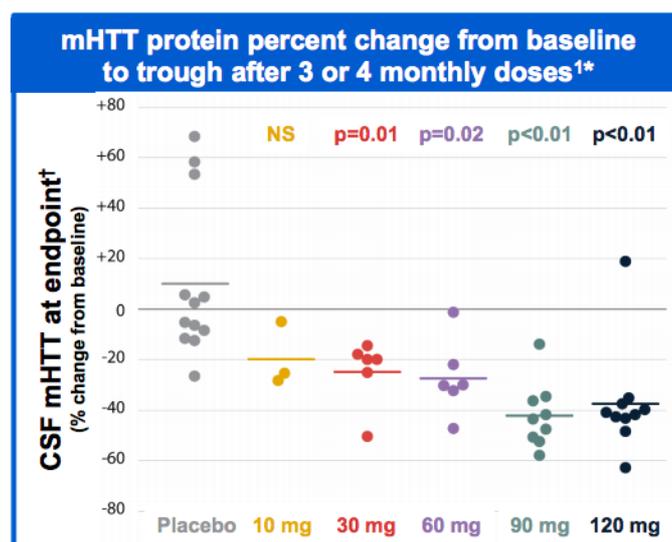
Para sorpresa de los investigadores, los pacientes que recibieron dosis más altas de OAS experimentaron un breve *aumento* en los niveles de NfL, lo que sugiere algún tipo de estrés en las neuronas después de administrar una dosis alta de fármaco. Según los datos, este aumento de NfL volvió a la normalidad durante el curso del estudio, a pesar de que las personas continuaron recibiendo inyecciones del medicamento. Aunque aún no tenemos respuestas concisas sobre estos resultados, se estaba midiendo el NfL con la esperanza de ver una *reducción* en los niveles, no un aumento. De todos modos, el aumento fue relativamente pequeño y parece haber vuelto a la normalidad.

Roche continuará investigando el porqué de este aumento con más estudios exhaustivos del medicamento. Si hubiera señales de que este aumento en los niveles de NfL provoca efectos secundarios en la función cerebral, ya lo sabríamos.

Escáneres cerebrales

Surgió otro hallazgo interesante de las **imágenes de resonancia magnética** o **IRM**. Este tipo de exploración cerebral utiliza grandes imanes para tomar una imagen de la forma del cerebro de los participantes. Después de años de investigación, hemos podido determinar con precisión los cambios cerebrales a medida que la EH avanza. Uno de estos cambios es un aumento progresivo en el tamaño de los **ventrículos** del cerebro (espacios llenos de líquido dentro del tejido cerebral). Durante el desarrollo de la EH, estos espacios parecen aumentar, ya que el tejido que los rodea se contrae.

En los participantes con dosis más altas, los ventrículos aumentaron en volumen; justo el efecto opuesto que se esperaría si la droga estuviera ralentizando la contracción cerebral. Este efecto podría ser una respuesta real al tratamiento con OAS; o podría no tener nada que ver con la EH, y por ejemplo deberse a los cambios inesperados en la estructura cerebral gracias la administración de grandes dosis de OAS.



Este gráfico clave del artículo describe la relación entre la dosis de ASO administrada a los pacientes y la cantidad de Huntingtina en el líquido cefalorraquídeo.

Al igual que con los breves aumentos de NfL, el impacto de estos cambios cerebrales aún no está claro. Lo que está claro es que estos cambios no están asociados con cambios en la función cerebral, al menos hasta donde los investigadores pueden decir en este estudio inicial.

Para llegar al fondo de este posible contratiempo, necesitaríamos un mayor número de participantes que se monitorizaran durante más tiempo. Por ello, Roche e Ionis están llevando a cabo un nuevo estudio más grande denominado GENERATION-HD1, para más detalles en HDBuzz [aquí](#).

¿A dónde van los OASs?

También cabe destacar que ahora comprendemos mejor cómo los OAS se mueven alrededor del cuerpo después de inyectarse en el líquido espinal. Gracias a los numerosos estudios en animales, Ionis y Roche construyeron un programa de ordenador para predecir la cantidad de OAS que se encontrarían en el fluido espinal (y el cerebro) después de que se les inyectara a personas.

Modelos como este son realmente productivos porque ayudan a los investigadores a planificar cuánto medicamento deben inyectar y con qué frecuencia para mantener los niveles del medicamento lo suficientemente altos para que funcione. En el estudio de HTT-Rx, los investigadores midieron la cantidad de OAS en el líquido cefalorraquídeo (y en sangre, donde aparece a medida que se elimina).

Estos resultados demostraron que el programa de ordenador era preciso prediciendo cuánto OAS se adhiere al fluido espinal. Lo que confirma que la cantidad y la frecuencia de las inyecciones de OAS estaban bien fundadas. Al haber resuelto estos interrogantes, contaremos con una mayor claridad a la hora de emprender nuevos ensayos con este medicamento.

Reducción de mHTT

El objetivo general de todo este trabajo es reducir los niveles de huntingtina mutada en el cerebro. Por desgracia, aún no se ha descubierto una forma directa de medir la huntingtina mutada en el cerebro de pacientes vivos. El tejido cerebral es irremplazable, por lo que no podemos tomar muestras para medir los niveles de huntingtina mutada.

Por el lado positivo, podemos hacer una estimación midiendo los niveles de huntingtina mutada en el líquido espinal. Dicho líquido que baña el cerebro circula y entra en contacto con todo nuestro cerebro a lo largo del día.

De alguna manera, una pequeña cantidad de huntingtina mutada se queda en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EH. De momento, suponemos que esta huntingtina mutada proviene del propio cerebro. Por ello, los investigadores han desarrollado pruebas

que miden de manera precisa los niveles de huntingtina mutada en el fluido espinal, y así mismo les da una idea general de los niveles de huntingtina mutada en el cerebro.

El tratamiento con OAS produjo reducciones muy claras en los niveles de huntingtina mutada en el líquido espinal. Aunque no sea una prueba directa de la reducción de la huntingtina en el cerebro, es la mejor prueba que podemos esperar para sugerir que el medicamento ha bajado con éxito los niveles de huntingtina.

«El tratamiento con ASO produjo reducciones muy claras en los niveles de huntingtina mutada en el líquido espinal. »

¿Qué pasa con los síntomas de la EH?

Por último, los investigadores examinaron la relación entre el tratamiento con Htt-Rx y los síntomas de la EH. Cabe recordar que la duración y la cantidad de personas en este estudio es intencionalmente baja para minimizar el riesgo asociado a probar un nuevo medicamento en personas por primera vez. Eso significa que no había suficientes participantes, ni un gran seguimiento, para determinar cambios concluyentes en los síntomas. Y, de hecho, tampoco hubo una gran diferencia en los síntomas de la EH durante este breve estudio.

Gracias a las nuevas pruebas para medir la huntingtina mutada en el líquido espinal, tenemos una idea general de los niveles de reducción de huntingtina mutada en cada paciente. De manera superficial, los investigadores compararon la relación entre la cantidad de huntingtina mutada que se había reducido con la gravedad de los síntomas de la EH.

Se observaron algunas correlaciones intrigantes, en particular, las personas con la mayor reducción de la huntingtina mutada también tendían a tener mejores síntomas. Aunque sea alentador, los investigadores señalan que estos resultados deben tomarse con cautela hasta que se observe un mayor grupo de personas durante más tiempo.

Llevar el mensaje a casa

El estudio descrito en este nuevo manuscrito representa una gran inversión de tiempo, esfuerzo y esperanza por parte de todos los involucrados. Los 46 voluntarios y sus familias merecen un gran reconocimiento de parte de la comunidad de la EH, ya que asumieron cierto riesgo al probar un medicamento con el potencial de abordar la causa subyacente de la EH. Los médicos e investigadores en los laboratorios académicos, en Roche y especialmente en Ionis, también merecen un enorme crédito por el desarrollo de estos medicamentos y llevarlos a los pacientes para su análisis.

¿Qué aprendimos como resultado de todo este arduo trabajo? En primer lugar, que es posible reducir la huntingtina mutada en el sistema nervioso de los pacientes con EH. Esta es la primera vez que hemos intentado y conseguido reducir los niveles de la proteína que

causa la EH. Por otra parte, aprendimos muchísimo sobre cómo funcionan los OAS en el cuerpo: cuánto tiempo permanecen en el fluido espinal y en la sangre, lo que nos ayudará a diseñar nuevos estudios con un suministro más específico de fármacos.

Además, pudimos cumplir el criterio de valoración principal del ensayo, determinar si este medicamento era seguro. No hubo efectos secundarios graves asociados con la administración del OAS en el líquido espinal de los pacientes con EH. Hubo algunas pruebas de laboratorio, incluyendo el NfL y el tamaño del ventrículo cerebral, que sí plantearon algunas preguntas que deberán abordarse en otros estudios. Por suerte, los resultados de estas pruebas de laboratorio no se asociaron con cambios en la función cerebral que podemos medir.

En resumen, los resultados del primer estudio con un medicamento para abordar la causa fundamental de la EH son un gran avance para la comunidad. Estos indican procedimientos más precisos que debemos tener en cuenta a medida que probemos el medicamento en un mayor grupo de pacientes con EH durante más tiempo. De hecho, los próximos estudios con este medicamento ya están en curso, lo que plantea que todos estamos trabajando hacia un objetivo en común, determinar lo más rápido posible si estos medicamentos son seguros y efectivos contra la EH.

El Dr. Carroll ha colaborado con Ionis Pharmaceuticals en estudios con ratones de ASO dirigidos a Huntingtin. El personal de Ionis no participó en la decisión de escribir este artículo o su contenido. El Dr. Wild, cofundador de HDBuzz, fue un investigador en el estudio Htt-Rx descrito. El Dr. Wild no participó en la decisión de escribir este artículo o su contenido. El Dr. Maiuri, editor de este artículo, no tiene conflictos que declarar. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Objetivos secundarios Más preguntas en un ensayo clínico que ayudan a los científicos a examinar a los pacientes tan ampliamente como sea posible para determinar los efectos del fármaco

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Resonancia magnética Técnica que utiliza campos magnéticos potentes para producir imágenes detalladas del cerebro humano y animal.

Objetivo principal La pregunta fundamental en un ensayo clínico

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

Ventrículo Espacios normales llenos de líquido dentro del cerebro

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.

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

© 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

Generado el 15 de mayo de 2025 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/273>