Detalles sobre el primer ensayo clínico con terapia génica

UniQure da detalles clave de su prueba para evaluar la seguridad y la capacidad de la terapia génica AMT-130 para reducir la problemática proteína huntingtina utilizando un sistema de administración de virus de "inyección única".

Por Dr Anna Pfalzer | 22 de marzo de 2020 | Editado por Professor Ed Wild | Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 17 de julio de 2019

En la reciente Convención anual de la Huntington's Disease Society of America en Boston, UniQure anunció detalles cruciales de su ensayo clínico con su terapia experimental, AMT-130. Anteriormente escribimos sobre AMT-130 aquí, por lo que este artículo cubre los conceptos básicos y lo que se acaba de anunciar.

Terapia génica reductora de Huntingtin en pocas palabras

AMT-130 es un tratamiento reductor de la huntingtina, porque busca reducir la producción de la proteína mutada que es dañina para las neuronas y es la causa de la enfermedad de Huntington.

Se usa un virus para administrar AMT-130 al cerebro. Una vez allí, el virus programa las

neuronas con nuevas instrucciones para hacer una molécula reductora de la huntingtina.

Sin embargo, AMT-130 difiere en varias formas importantes de los ensayos de oligonucleótidos antisentido (ASO) que están actualmente en curso, ejecutados por Roche y Wave Life Sciences.

AMT-130 es una **terapia génica**, lo que significa que busca cambiar la composición genética del paciente tratado de manera *permanente*. AMT130 no intenta eliminar la mutación EH, eso es mucho más difícil de lograr de lo que piensas. En cambio, AMT130 utiliza un virus inofensivo conocido como virus adenoasociado (AAV) para **agregar** una pequeña pieza adicional de código genético a las neuronas. Ese código es un conjunto de instrucciones para hacer un medicamento para reducir la huntingtina.

Una vez que una neurona se trata con AMT-130, fabricará continuamente copias adicionales de la nueva molécula reductora de huntingtina. Entonces, aunque la neurona aún contiene el gen dañino de la EH, y aún envía mensajes para producir la proteína mutada huntingtina, **al mismo tiempo** producirá un nuevo conjunto de instrucciones para **eliminar** el mensaje huntingtina. El resultado debería ser una producción reducida de la proteína dañina, con un efecto de muy larga duración, posiblemente de por vida.

¿Qué pasa con el estudio?

UniQure anunció algunos detalles preliminares pero importantes sobre su prueba en una declaración a la comunidad de EH. Esto es lo que sabemos hasta ahora.

La primera prueba está enfocada a la **seguridad** y la **tolerabilidad**: averiguar si hay algún efecto nocivo o desagradable al recibir el tratamiento con AMT-130.

UniQure también incluye la **eficacia** en los objetivos establecidos del estudio: eso significa tener una idea de si el tratamiento está haciendo lo que se supone que debe hacer. En el sentido más amplio, eso significa retrasar la progresión de la enfermedad de Huntington. Es teóricamente posible, pero muy poco probable, que este pequeño primer ensayo muestre evidencia de una progresión más lenta. Un objetivo más factible es probar si el tratamiento reduce la producción de huntingtina, que ahora podemos medir utilizando las técnicas que hemos descrito en HDBuzz aquí.

El ensayo AMT-130 se basará en clínicas de EH **en los Estados Unidos**. Todavía no sabemos qué sitios ni cuántos. Estos serán anunciados públicamente en internet. UniQure espera comenzar a incluir pacientes **antes de finales de 2019**.

El ensayo incluirá solo **26 pacientes** con síntomas iniciales de la enfermedad de Huntington. Eso significa personas con movimientos anormales, dentro de los primeros años después de que el diagnóstico sea “oficialmente” confirmado por un neurólogo. El rango de edad es de **25 a 65 años de edad**.

Inusualmente, uniQure ha establecido un límite de **44 repeticiones CAG** o más en el gen de la EH. Alrededor del 50% de las personas con una prueba genética positiva para la EH tienen entre 40 y 45 repeticiones, por lo que este límite puede excluir a algunas personas. Es probable que uniQure establezca este límite para sesgar el estudio hacia las personas que probablemente progresen más rápidamente, de modo que puedan tener una mejor oportunidad de demostrar que AMT-130 ralentiza la progresión.

El tratamiento con AMT-130 requiere una cirugía cerebral importante, que conlleva sus propios riesgos. Esto es cierto para todos los tratamientos de 'terapia génica' diseñados actualmente.

Los 26 pacientes se dividirán al azar en dos grupos. 16 pacientes recibirán **tratamiento activo** con AMT-130, en dosis bajas o altas. 10 pacientes se someterán a **tratamiento de "imitación"**, que también podría denominarse tratamiento "placebo" o "simulado".

El beneficio potencialmente grande del tratamiento con AMT-130 es que solo se realiza una vez por participante, pero es un gran problema. Se trata de **cirugía cerebral**, realizada bajo **anestesia general**. Se perforarán de dos a seis pequeños agujeros en el cráneo, y se insertarán en el cerebro tubos delgados llamados catéteres. A continuación se inyecta el cóctel AMT-130 por los tubos en el cerebro.

Los pacientes asignados al **tratamiento de imitación** se someterán a anestesia general, y se perforarán agujeros poco profundos en la capa externa del cráneo, pero no penetrarán en él. No hay tubos o inyecciones involucradas.

El propósito del grupo de imitación es ayudar a determinar si los efectos observados en el ensayo, ya sean beneficiosos o dañinos, son causados por la terapia AMT-130 en sí, el efecto placebo (el impulso psicológico que proviene de participar en un ensayo clínico), o los efectos de someterse a anestesia y cirugía.

Los pacientes recibirán un seguimiento intensivo durante 18 meses, con mediciones que incluyen imágenes de resonancia magnética y punciones lumbares (punciones espinales). A los pacientes del grupo activo se les pedirá que regresen para visitas anuales durante 5 años.

El equipo de neurocirugía sabrá qué pacientes están en qué grupo, pero el paciente y el equipo investigador no lo sabrán. Esto significa que el estudio es **doble ciego** y ayuda a minimizar el efecto placebo, permitiendo que el ensayo cumpla con su objetivo científico de determinar si el medicamento es seguro y si funciona.

La ventaja para los pacientes asignados al grupo de imitación es que 18 meses después de su mini-operación, si una revisión independiente de los datos del ensayo es satisfactoria, serán invitados a someterse a un tratamiento completo con AMT-130 en una segunda operación más grande.

Riesgo y recompensa

La principal ventaja potencial de AMT-130 es también su mayor inconveniente potencial . Es una terapia génica, por lo que se espera que un solo tratamiento sea permanente.

Si todo funciona según lo planeado, será un tratamiento que podría administrarse temprano después de un resultado positivo de la prueba genética, que tendrá beneficios duraderos y posiblemente de por vida. Podría retrasar la progresión o incluso retrasar el inicio de la EH sin requerir dosis repetidas.

AMT-130 se inyectará en una parte profunda del cerebro llamada estriado, que se muestra aquí en naranja. El cuerpo estriado se ve afectado en el inicio de la EH, pero ¿el virus extenderá el tratamiento reductor de la huntingtina lo suficiente como para producir beneficios para los pacientes?

Sin embargo, si el tratamiento tiene efectos secundarios dañinos, estos también podrían ser duraderos, y no hay forma de suspender el tratamiento una vez que se ha administrado. Un ejemplo puramente ficticio, ¿qué pasa si el tratamiento por alguna razón causa un empeoramiento del control del movimiento, una aceleración de la enfermedad de

Huntington de la persona o una sensación permanente de náuseas? Los pacientes pueden quedar con síntomas importantes o incluso discapacidades. El equipo médico haría todo lo posible para mejorar las cosas, pero eliminar el tratamiento o desactivarlo no será una opción.

Otro detalle importante es que AMT-130 está diseñado para reducir la producción de ambas formas de la proteína huntingtina, no solo la forma mutada dañina, sino su inocente hermano "normal", que los científicos llaman "wild". Una de las preocupaciones es que la reducción de la huntingtina de tipo wild en el cerebro de los adultos con EH puede tener riesgos propios, lo que podría eclipsar cualquier beneficio de la reducción de la proteína mutada. Estas preocupaciones provienen en gran medida de los experimentos llevados a cabo en ratones, que tienen diferencias importantes con los pacientes humanos, y en este momento se desconocen los efectos reales de reducir la huntingtina de tipo salvaje en los pacientes. Con suerte, se obtendrán importantes conocimientos sobre esto de los dos programas en curso de reducción de la huntingtina que involucran inyecciones de drogas en la columna vertebral: el RG6042 de Roche, que reduce ambas formas de la proteína, y el programa Precision-HD de Wave, que intenta reducir la forma mutada de forma selectiva.

AMT-130 ha sido probado en animales y no se le habría permitido proceder a un ensayo en humanos si se hubieran descubierto riesgos inaceptables. Pero solo los humanos pueden decirnos qué beneficios y daños podrían verse. Además de los riesgos de la cirugía, los pacientes que consideren ofrecerse como voluntarios en este ensayo pueden recibir un asesoramiento exhaustivo sobre los posibles riesgos, sin ninguna expectativa firme de que se beneficiarán personalmente de participar. Se les pedirá a dichos voluntarios que realicen un sacrificio significativo en nombre de otros: los que se ofrecen como voluntarios para los primeros ensayos en humanos se encuentran entre los héroes individuales más grandes de la comunidad de EH.

Un avance importante

Aquí en HDBuzz, nuestro cóctel favorito se llama **Substantive Hope**. Es a partes iguales optimismo y realismo. Después de nuestro informe anterior sobre las terapias para la reducción de la huntingtina, hemos recibido algunos comentarios de que estamos siendo demasiado positivos y algunos de que estamos siendo demasiado negativos (la palabra "HDBuzzKill" incluso se ha utilizado, y estamos bien con ese). Tal vez esto significa que lo estamos haciendo bien, pero usted debe decidir.

Alentamos a todos los lectores a obtener su información de múltiples fuentes. Nuestro [artículo 'Diez reglas de oro' (/044), publicado en 2011, podría ayudarle a cultivar una mente abierta a nuevas ideas geniales, pero escépticamente saludable ante la publicidad. Estamos descaradamente a favor de que los miembros de la familia EH se ofrezcan como voluntarios para proyectos de investigación, incluidos ensayos clínicos: esta es la única forma en que haremos un progreso real en la lucha contra la enfermedad de Huntington. Alentamos a

cualquiera que esté pensando en ofrecerse como voluntario para que evalúe los riesgos y los beneficios y busque el asesoramiento de personas inteligentes en las que confíe, antes de apuntarse.

Nuestra opinión sobre AMT-130: el primer ensayo de terapia génica para reducir la huntingtina tiene el potencial de allanar el camino para una nueva generación de medicamentos verdaderamente revolucionarios. Los participantes no son menos valientes que los astronautas que pisaron la superficie de la luna hace casi exactamente cincuenta años. Con un riesgo personal significativo, se ofrecerán como voluntarios para dar un paso no tan pequeño hacia lo desconocido, con la esperanza de producir un salto gigante para las familias con EH.

Publicaremos más actualizaciones sobre este y otros programas de reducción de la huntingtina a medida que se desarrollen.

Anna Pfalzer declara no tener ningún conflicto de intereses. Ed Wild es empleado del University College London y trabaja con varias empresas comerciales para ayudarles a desarrollar tratamientos de EH: ha realizado trabajos de consultoría y / o su equipo ha recibido fondos de investigación de Roche, Ionis, Wave Life Sciences, UniQure, Mitoconix, Triplet y Loqus23. El equipo ha llevado a cabo una colaboración de investigación no remunerada con uniQure, relacionada con este artículo. No tiene ningún interés financiero en el resultado de este programa terapéutico. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

---

GLOSARIO

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.

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

terapias tratamientos

eficacia Una medida de si un tratamiento funciona o no

Neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información

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.

salvaje lo opuesto a 'mutado'. La huntingtina salvaje, por ejemplo, es la 'normal', la proteína 'sana'.

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

AAV significa virus adeno-asociado.

© HDBuzz 2011-2024. 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 febrero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/274

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.