

Analizando el anuncio de Wave de un estudio de reducción de la huntingtina: PRECISION-HD2

Wave Life Sciences anuncia que su fármaco antisentido WVE-120102 ha reducido la proteína mutada huntingtina en el líquido cefalorraquídeo, pero los inversores parecen decepcionados. Bastante confuso: ¿qué sabemos con certeza?



Por [Dr Jeff Carroll](#)

25 de marzo de 2020

Editado por [Professor Ed Wild](#)

Traducido por [Asunción Martínez](#)

Publicado originalmente el 3 de enero de 2020

Las sustancias basadas en el ADN llamadas oligonucleótidos antisentido, o ASO, se están utilizando ahora en múltiples ensayos clínicos para la enfermedad de Huntington, con el objetivo de reducir la producción de la proteína mutada huntingtina, dañina en el cerebro. Wave Life Sciences ha estado realizando estudios paralelos con dos nuevos medicamentos ASO, administrados mediante inyección en la columna vertebral. Justo antes del año nuevo, Wave anunció que la sustancia en el ensayo llamado PRECISION-HD2 había reducido con éxito la concentración de huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo. La reducción fue bastante modesta, 12%, por lo que la compañía agregará un grupo con dosis más alta a ambos ensayos. Si bien los inversores parecen decepcionados de que se necesite otro brazo de estudio, y todavía necesitamos conocer la totalidad de los resultados, para nosotros es una buena noticia que ahora haya múltiples sustancias reductoras de la huntingtinas en el mundo.

Bajando la huntingtina

La mutación genética que causa la enfermedad de Huntington daña el cerebro al decirle a las células que produzcan una proteína dañina, la huntingtina mutada. La reducción de la producción de esta proteína, o **Reducción de Huntingtina**, es el principal objetivo del desarrollo de fármacos en la EH.

Una sustancia llamada HTTRx hizo mucho ruido hace un par de años cuando se informó que había reducido con éxito la producción de huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EH. Esa sustancia ha cambiado su nombre a RG6042 y ahora Roche/Genentech la está probando en el ensayo GENERATION-HD1, que con suerte nos dirá si la disminución de la producción de huntingtina ralentiza la progresión de la enfermedad.

RG6042 es una sustancia hecha de ADN que interrumpe la cadena de producción de proteínas. Las sustancias de ADN como esa se llaman oligonucleótidos antisentido o **ASOs**.

Wave Life Sciences fue la segunda compañía en comenzar a probar medicamentos ASO para la enfermedad de Huntington. Wave quiere lograr el mismo objetivo: reducir la huntingtina mutada, pero de otro modo.

Cada persona tiene dos copias del gen de la huntingtina: una heredada de mamá y otra de papá. Una copia anormal es suficiente para causar la EH al hacer que las células produzcan la proteína mutada. Pero esas células también producen la versión normal o saludable de la proteína. Los científicos llaman a esta versión sana de un gen o proteína "wild" porque es la más comúnmente vista "en la naturaleza".

El RG6042 de Roche actúa tanto sobre la versión mutada como sobre la sana de la huntingtina: no puede distinguir entre las dos líneas de producción y se espera que reduzca la huntingtina mutada y la wild por igual.

Las sustancias ASOs de Wave actúan sólo sobre la versión mutada de la proteína huntingtina, dejando la producción de tipo wild relativamente inalterada.

Esto es mucho más difícil de hacer, por lo que Wave tuvo que diseñar dos sustancias diferentes, cada una dirigida a pequeñas diferencias de ortografía genética de una sola letra que a veces se transmiten junto con la mutación que causa la EH. Estas diferencias ortográficas no hacen nada en sí mismas, pero se pueden usar para dirigir la sustancia hacia el lado mutado de la línea de producción de proteínas, en personas que tienen los marcadores genéticos correctos en el lugar correcto. Wave estima que aproximadamente dos tercios de la población con EH tendrán uno u otro de los marcadores genéticos necesarios para que sean adecuados para el tratamiento con un de sus dos sustancias.

Los dos estudios de Wave se lanzaron en 2017. Se llamaron PRECISION-HD1 y PRECISION-HD2, y probaron sustancias llamadas WVE-120101 y WVE-120102, respectivamente. Dentro de cada ensayo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con la sustancia o el placebo (inyección sin ninguna sustancia). Se probaron cuatro dosis diferentes de la sustancia a medida que avanzaba el ensayo, lo cual es importante recordar al observar los resultados de este estudio. Los ensayos fueron cortos: aproximadamente cinco meses de tratamiento por paciente.

Los titulares

El [último comunicado de prensa] de Wave (<https://ir.wavelifesciences.com/news-releases/news-release-details/wave-life-sciences-announces-topline-data-and-addition-higher>) revela los primeros resultados del ensayo PRECISION-HD2. El comunicado anuncia que WVE-120102 **redujo con éxito la huntingtina mutada** en el líquido cefalorraquídeo,

cuando todos los brazos de tratamiento activo se examinaron juntos y se compararon con el grupo placebo. El anuncio de Wave da una cifra de aproximadamente el **12%** para el grado de reducción de la huntingtina mutada.

Si un medicamento está funcionando, esperamos que dosis más altas produzcan un efecto mayor. Esto se llama una **respuesta dependiente de la dosis**, y si puede mostrarlo en un ensayo clínico, fortalece el caso de que su sustancia está haciendo lo que pretendía. Sin dar muchos detalles, el anuncio de Wave afirma que la reducción de la huntingtina mostró una respuesta dependiente de la dosis a las dosis más altas probadas cuando se analizan todos los grupos de tratamiento juntos.

Para ser claros: Wave aún no ha publicado suficiente información para que comprendamos exactamente cómo la cantidad de Huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo se relaciona con la dosis de la sustancia administrada en el estudio PRECISION-HD2.

Esperamos que, como sucede comúnmente con estos pequeños ensayos iniciales, pronto habrá más datos disponibles y podremos evaluar esta relación.

Importante pero fácil de pasar por alto es la razón principal detrás del estudio: la seguridad. Según la información que tenemos, la seguridad a corto plazo se ve bien. Los “efectos adversos” no fueron más frecuentes en pacientes tratados con la sustancia que en aquéllos que recibieron el placebo. En sí mismo, ese es un resultado muy sólido de esta primera prueba en humanos.

¿Manzanas y naranjas?

La primera persona en escalar una montaña tiene un trabajo difícil, pero recibe muchos aplausos. A la segunda persona en llegar a la cumbre le puede resultar más fácil, gracias a la primera persona que traza una ruta, pero es probable que se le hagan preguntas como “¿cómo se comparan sus esfuerzos?” cuando lleguen.

Con los fármacos es parecido. El RG6042 de Roche fue la primera sustancia ASO en reducir la huntingtina, y dos años después, tenemos muchos más detalles sobre cómo lo hicieron y se han publicado los resultados completos del ensayo. Es inevitable que los resultados de Wave se analicen en comparación con los de Roche. Tales comparaciones pueden no ser terriblemente útiles, debido a las importantes diferencias entre las sustancias de Wave y las de Roche, pero hagámoslo de todos modos y veamos qué podemos aprender.

¿Cómo se compara la reducción del 12% de Wave en la huntingtina mutada? Bueno, RG6042 redujo la huntingtina mutada en aproximadamente un 40 a 60% en pacientes con dosis más altas. 12% es menos que el 40%, lo que significa que la sustancia de Wave es menos buena, ¿verdad? No tan rápido...

Fundamentalmente, todavía no se ha demostrado que ningún medicamento disminuya la progresión de la EH, por lo que **no sabemos qué es lo óptimo en la reducción de la huntingtina mutada**. Además, aún no sabemos si reducir sólo huntingtina mutada, como

Wave está tratando de hacer, será más beneficioso y más seguro que RG6042, que se dirige a ambas formas de Huntingtina. Por eso hacemos estos estudios, para que podamos determinar qué enfoque es más seguro y tiene el mayor impacto en los síntomas de la EH.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que las dosis de medicamento utilizadas en los dos ensayos fueron muy diferentes: la dosis más alta en el estudio RG6042 fue de 120 miligramos y la dosis más alta probada en el estudio PRECISION-HD2 fue de 16 miligramos, eso es una gran ¡diferencia!

En base a estos resultados que muestran que su sustancia era segura a dosis más bajas, Wave ya ha anunciado que ahora agregará un brazo de dosificación adicional al ensayo PRECISION-HD2, para probar dosis más altas: 32 miligramos por inyección. Eso es el doble de la cantidad probada con la dosis más alta en este ensayo. Por lo tanto, la reducción del 12% de huntingtina mutada que informan puede ser un paso hacia una mayor reducción con una dosis más alta.

Agregar brazos de dosificación adicionales como este es una estrategia bastante común en el desarrollo de fármacos, donde puede ser muy difícil predecir qué dosis será ideal, incluso si se realiza un trabajo muy detallado en animales antes de pasar a humanos. A veces es necesario seguir aumentando la dosis, guiado por alguna medida de éxito, hasta que se vea algún indicio de un problema, luego retroceder a la dosis anterior y probar eso en un estudio más grande.

Probar una dosis más alta ayudará a Wave a determinar si se pueden lograr mayores reducciones en la huntingtina mutada y si hacerlo es seguro. Puede ser necesario subir aún más, dependiendo de lo que muestren los resultados de la nueva dosis de 32 miligramos.

Wave también ha agregado una dosis de 32 miligramos a su otro ensayo, PRECISION-HD1. Debido a esto, **los resultados finales de ambos ensayos llegarán ahora más tarde de lo inicialmente planeado, a fines de 2020.**

Mutada, wild y total

Hay otra complicación para comprender estos resultados: recuerde que la sustancia de Wave está tratando de reducir la forma mutada de la proteína sin reducir la forma wild, mientras que se espera que la sustancia de Roche los reduzca a ambos por igual.

Entonces, incluso si ambas sustancias lograron el mismo grado de reducción de la huntingtina mutada, están sucediendo más cosas detrás de escena que el titular de porcentaje de 'huntingtina mutada' no nos dice. Todavía no tenemos una idea clara de si reducir la huntingtina wild junto con la forma mutada significa alguna diferencia, y hasta que se complete la gran prueba de Roche, es poco probable que lo descubramos.

Para nosotros, esta es otra razón para estar cautelosamente complacidos de que se haya informado una reducción en la huntingtina mutada, y esperar con la mayor paciencia posible para obtener más información.

Hablando de huntingtina wild: ¿qué podemos decir acerca de si la sustancia de Wave logró dejarla inalterada al tiempo que redujo la versión mutada? Hasta ahora, ¡no mucho!

Por razones relacionadas con lo incómoda que es la proteína, podemos medir el nivel de huntingtina mutada con bastante precisión, pero no hay una forma directa de medir la cantidad de huntingtina wild presente en el líquido cefalorraquídeo. **Podemos** medir la cantidad **total** de huntingtina en el líquido cefalorraquídeo; es decir la suma de la mutada y la wild. Cuando Wave hizo eso, descubrieron que la sustancia no lo había alterado.

Eso puede parecer extraño: si redujeron la huntingtina mutada en un 12% y no cambiaron el nivel de la huntingtina wild, ¿entonces seguramente el nivel total de proteína debería caer en un 6%? Posiblemente, pero cada medición tiene un error, y suposiciones simples como esa podrían construirse sobre bases inestables.

Lo que ciertamente es cierto es que con una pequeña reducción en la huntingtina mutada, es muy difícil decir algo con certeza sobre los efectos de la sustancia sobre la proteína wild. En este punto, no creemos que se puedan sacar conclusiones en ese sentido. Necesitamos más información, de más personas, antes de que podamos comenzar a comprender la relación entre los cambios en huntingtina mutada y total en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EH en estos estudios.

La vida es complicada

Una cosa que hemos notado a raíz de este anuncio es una gran cantidad de especulaciones en las redes sociales y en las noticias. Parece haber una “sabiduría popular” entre los inversores de que estos resultados deberían ser decepcionantes para Wave.

Realmente no estamos de acuerdo con esa posición, que parece provenir de una comparación demasiado simplista de los porcentajes de titulares en la reducción de la huntingtina mutada, y la adición potencialmente costosa de un nuevo brazo de dosis más alta.

De hecho, RG6042 pasó por exactamente el mismo proceso cuando fue probado por primera vez en pacientes por Ionis Pharmaceuticals. Inicialmente, se planificaron cuatro niveles de dosificación, pero luego se agregó una quinta dosis más alta cuando el ensayo ya estaba en marcha. La principal diferencia aquí es que Wave ha anunciado sus resultados iniciales al mismo tiempo que la decisión de agregar otro brazo de dosificación.

Nuestro consejo aquí es, como siempre, tomar especulaciones en las noticias y especialmente en las redes sociales con precaución. Intente obtener su información de muchas fuentes, y si las cosas son confusas, puede ser porque nadie sabe la respuesta completa.

Como científicos impulsados por el progreso hacia tratamientos efectivos para la EH, estamos interesados sobre todo en hechos y datos. Asumiendo que el anuncio de Wave es un reflejo preciso de los datos del estudio, representa un hito importante: por primera vez,

hay múltiples sustancias en el mundo que pueden reducir la huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes. Tenemos sustancias que se dirigen a la huntingtina total, y otros que se dirigen sólo a la huntingtina mutada, lo que nos permite comparar los riesgos y beneficios de ambos enfoques, en el único lugar que importa, que son los pacientes con EH.

Muchas preguntas siguen sin respuesta, y por ahora tenemos que estar de acuerdo con eso. ¿Cuál es la mejor dosis de las sustancias de Wave? ¿Las sustancias de Wave retrasarán la progresión de la enfermedad de Huntington? ¿Cómo se compararán con otras sustancias que reducen la huntingtina? Estas preguntas llevará mucho más tiempo responderlas, y debemos ser pacientes y decididos a realizar los ensayos y esperar que surjan respuestas claras. Por ahora, estamos cautelosamente complacidos de que 2020 haya comenzado con un pequeño rayo de luz.

El Dr. Carroll ha llevado a cabo estudios preclínicos patrocinados por Wave Life Sciences, pero no tiene ningún interés económico personal en la empresa. El Dr. Wild fue asesor de Wave Life Sciences antes del lanzamiento de los estudios PRECISION-1 y -2, pero no ha desempeñado ningún papel en los estudios desde su lanzamiento y no tiene interés económico en Wave Life Sciences. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

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

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

© 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/277>