

Analizando las recientes noticias sobre terapia génica

Voyager Therapeutics se inclina hacia una nueva tecnología para administrar terapia génica y abandona un ensayo clínico planificado para la EH. Esto podría traer fármacos menos invasivos a largo plazo y otras empresas trabajan en terapias génicas.

Por [Dr Leora Fox](#) y [Dr Sarah Hernandez](#) | 17 de agosto de 2021

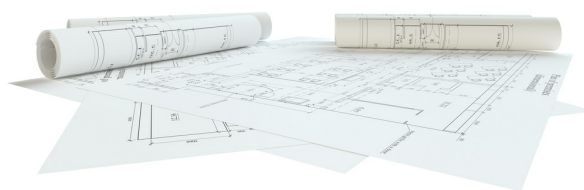
Editado por [Dr Jeff Carroll](#) | Traducido por [Asunción Martínez](#)

Publicado originalmente el 16 de agosto de 2021

Un anuncio reciente de Voyager Therapeutics describió un cambio en la estrategia de la compañía hacia una nueva y emocionante tecnología para la administración de terapia génica. Desafortunadamente, esto también significa que, a corto plazo, han abandonado los planes anteriores de probar una terapia genética para la EH en personas con Huntington. Si bien esta noticia es decepcionante, la decisión de adoptar un enfoque novedoso ahora podría conducir a una terapia para la EH más segura, precisa y menos invasiva a largo plazo.

Esta noticia brinda la oportunidad al equipo de HDBuzz para que hable más sobre el panorama actual y comparta las últimas noticias del proceso de terapia génica.

Un breve resumen sobre genética



El ADN es como un plan único de sus células, que contiene todas las instrucciones genéticas necesarias. Los enfoques de terapia génica introducen material genético para alterar su funcionamiento sin cambiarlo directamente.

Antes de entrar en el proceso de la terapia génica de la EH, revisemos algunos aspectos genéticos básicos. Con la llegada de las vacunas COVID basadas en ARN, todos hemos escuchado mucho sobre el ARN. Pero, ¿en qué se diferencia el ARN del ADN y qué significa si modificamos cualquiera de ellos?

Podemos ver al ADN como un modelo: es el plan maestro a nivel genético para cada célula de tu cuerpo. Para garantizar que el plan maestro se mantenga en perfectas condiciones, las células hacen copias de ADN para trabajar y para producir proteínas. Esa copia del ADN es el ARN. Debido a que el ARN es solo una copia, puede usarse adecuadamente aunque no se haga con mucho cuidado si se estropea un poco. Si lo hace, la célula puede simplemente hacer otra copia de ARN del modelo de ADN, ¡y listo! La célula tiene una nueva copia de ARN que se puede utilizar para producir más proteínas.

Los científicos han aprovechado esta característica para encontrar formas inteligentes de hacer que las células produzcan más o menos proteínas que les interesan.

Aplicando esto a la disminución de la huntingtina

En el caso de la enfermedad de Huntington, estamos interesados en reducir la producción de la proteína huntingtina que daña las células, lo que se conoce como disminución de la huntingtina. Eso se puede hacer de 2 formas:

1) Destruyendo las copias de ARN a medida que se produzcan, pero dejando intacto el ADN. Esta es la estrategia detrás de los oligonucleótidos antisentido (ASO), como los que se estaban probando en los ensayos de Roche y Wave.

2) Modificando el mensaje del ADN, para que no se pueda copiar en ARN o contenga nuevas instrucciones para ayudar a destruir el ARN. Este enfoque es a lo que nos referimos cuando decimos “terapia génica”: cambia lo que se hace a partir del ADN sin alterarlo.

Si bien ambas estrategias anteriores finalmente reducen la producción de la proteína huntingtina, son diferentes por varias razones. La principal diferencia es que destruir solo la copia de ARN requiere repetir el proceso. Debido a que la célula todavía tiene el modelo de ADN original para la proteína huntingtina, continuará produciendo más copias de ARN. Entonces, a menos que la copia se destruya constantemente, la proteína huntingtina se seguirá produciendo. Si bien el repetir el proceso puede parecer una molestia, este tipo de enfoque significa que el efecto de cualquier medicamento que se dirija solo al ARN eventualmente desaparecerá, un beneficio de seguridad adicional.

Los enfoques de terapia génica para reducir la huntingtina, como los que están siguiendo uniQure y Voyager, reducen la huntingtina dando sólo una vez instrucciones genéticas a las células del cerebro. Estas instrucciones luego le dicen a las células que produzcan continuamente moléculas de ARN que pueden interferir con la producción de huntingtina, lo que lleva a niveles más bajos de proteínas. Este es un tipo de enfoque único: no se necesita repetir el proceso. Pero algo a considerar es que este enfoque también significa que si hay otros efectos debido a la disminución de la huntingtina, no hay vuelta atrás.

«El anuncio tiene mucha información corporativa y financiera, pero el contenido

científico se centró en un sistema mejorado de administración de terapia génica y una plataforma de descubrimiento patentada, que en combinación podría permitir a Voyager desarrollar métodos menos invasivos para administrar terapias génicas para enfermedades raras como la EH. »

Es importante tener en cuenta que, aunque se trabaja sobre el ADN en estos enfoques de terapia génica, el ADN de una persona no se edita. Esto significa que, si bien la terapia génica tendrá beneficios en la persona que está siendo tratada, no se transmitirá a las generaciones futuras. Eso requeriría una estrategia de * edición * de genes como CRISPR.

Las estrategias actuales de terapia génica para enfermedades cerebrales como la EH requerirían cirugía cerebral, ya que estos fármacos que alteran el ADN no pueden traspasar la barrera del cerebro. Esta gran limitación es algo que Voyager quería evitar.

¿Qué compartió Voyager?

El 9 de agosto de 2021, Voyager Therapeutics emitió un comunicado de prensa sobre sus finanzas, las recientes transiciones de liderazgo y, lo que es más importante, un cambio importante en su canal científico. El anuncio tenía mucha información corporativa y de inversores, pero el contenido científico se centró en un sistema mejorado de administración de terapia génica y una plataforma de descubrimiento patentada, que en combinación podría permitir a Voyager desarrollar métodos menos invasivos para administrar terapias génicas para enfermedades raras como la EH.

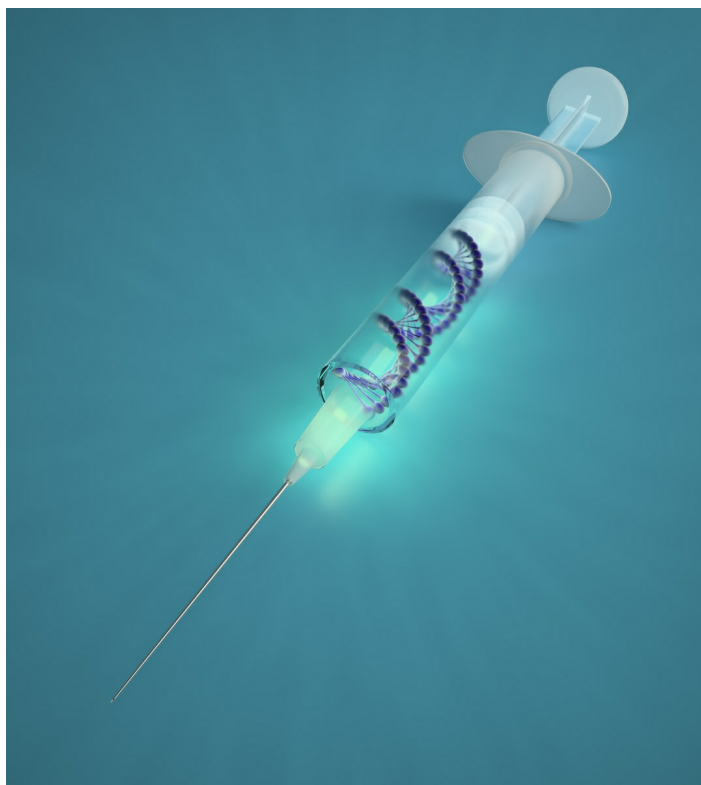
Al igual que las terapias genéticas anteriores desarrolladas por Voyager (y otras compañías, como uniQure), la entrega implica empaquetar medicamentos genéticos dentro de un virus inofensivo llamado AAV. En el campo de la terapia génica de la EH, los AAVs se utilizan para entregar instrucciones genéticas que hacen que las células desvíen una pequeña parte de su maquinaria hacia la producción de un "antídoto" genético para el gen expandido de la EH.

Voyager ha desarrollado un nuevo AAV patentado y ha recopilado evidencia en monos de que estos AAVs se pueden administrar con mayor seguridad, potencia y precisión. También han invertido en un nuevo sistema de descubrimiento para identificar y mejorar los AAVs para enfermedades adicionales y objetivos farmacológicos.

¿Qué significa esto para la terapia génica de la EH?

Mientras que la administración de AAV para el tratamiento de la EH ha requerido hasta ahora una cirugía cerebral, los medicamentos desarrollados con la nueva plataforma de Voyager pueden diseñarse para ser administrados mediante una inyección en la sangre, por lo que existe la posibilidad de una administración menos invasiva al cerebro.

El comunicado de prensa que compartió Voyager cambiará su enfoque de las nuevas tecnologías y se alejará de las existentes más antiguas. La ventaja es la tecnología de próxima generación; la desventaja es que esto significa que Voyager ya no seguirá la terapia que habían desarrollado anteriormente para la EH. Este medicamento, VY-HTT01, estaba destinado a ser el foco de un ensayo de seguridad clínica planificado llamado VYTAL, que habría comenzado a finales de este año. Aún no se había reclutado a ningún participante; todavía se encontraba en las primeras etapas de planificación.



El nuevo enfoque de Voyager explorará una terapia génica para la EH que se puede administrar por vía intravenosa y aun así llegar al cerebro, un nuevo y emocionante avance.

Aunque la pérdida de una terapia génica que se acercaba a la clínica es un revés significativo a corto plazo, el cambio de enfoque de Voyager para adaptarse a un nuevo desarrollo científico proporciona una vía terapéutica nueva y potencialmente mejor para la EH.

Otras terapias genéticas en desarrollo

Afortunadamente, hay otras empresas que trabajan en enfoques de terapia génica, que también han proporcionado actualizaciones públicas recientes sobre sus ensayos en curso o futuros para la enfermedad de Huntington. A continuación, proporcionamos breves resúmenes de cada uno de ellos; Estén atentos para actualizaciones adicionales a medida que avanzan estos esfuerzos.

La primera empresa en utilizar la terapia génica de la EH fue uniQure, que está desarrollando una terapia viral conocida como * AMT-130 *, que tiene el objetivo de entregar instrucciones a las células cerebrales para la producción de un tipo especial de

ARN que encontrará y destruirá el ARN del gen de la huntingtina. De esta manera, la terapia génica se puede utilizar para inducir permanentemente la disminución de la huntingtina. Después de muchos años de trabajo cuidadoso en animales, uniQure lanzó su estudio de seguridad y, a partir de este verano, han podido completar con entusiasmo las cirugías para 12 de los 26 pacientes planificados. Un horario estrictamente regulado ha permitido al equipo monitorizar cuidadosamente cualquier problema de seguridad, y hasta ahora no ha surgido ninguno.

Otras compañías en las etapas preclínicas de desarrollo de terapias génicas reductoras de la huntingtina basadas en virus incluyen Spark, Sanofi y AskBio.

Otro enfoque de terapia génica para reducir la huntingtina se basa en una nueva herramienta conocida como Zinc Finger. Hemos estado [escribiendo sobre este enfoque en HDBuzz desde 2012](#), y más recientemente (2019) sobre [un estudio a gran escala de las herramientas en ratones EH](#). Recientemente, la compañía farmacéutica japonesa Takeda se hizo cargo del programa de EH de Sangamo Therapeutics, quien inicialmente desarrolló los medicamentos. Un beneficio clave del enfoque Zinc Finger para la reducción de la huntingtina es que permite el silenciamiento selectivo solo del gen de la huntingtina mutada, al tiempo que evita la copia normal que tienen casi todos los pacientes con EH.

Estrategias dirigidas a la copia de ARN

Mencionamos la estrategia de entrega múltiple que utilizaron Roche y Wave en los ensayos que concluyeron sin éxito esta primavera. A pesar de estos contratiempos, los ASO y otras estrategias basadas en ARN todavía se están desarrollando activamente como terapias de la EH.

Wave Life Sciences ha rediseñado la química de sus medicamentos ASO, lo que podría conducir a una mejor potencia y la capacidad de usar dosis más bajas en personas con EH. Han anunciado planes para lanzar una prueba de seguridad de un nuevo ASO para fines de 2021. El medicamento se llama WVE-003 y se dirige a la forma expandida de la huntingtina.

«Los esfuerzos de otras compañías en terapia génica y otros temas sugieren que se están aplicando muchas estrategias realmente interesantes al problema de la EH. »

Novartis y PTC Therapeutics están desarrollando medicamentos llamados moduladores de empalme que también se dirigen al ARN de la huntingtina, pero que pueden administrarse por vía oral. Cubrimos la droga de Novartis, [branaplam](#), [en un artículo reciente](#); Está previsto que un ensayo en pacientes con EH comience a finales de 2021.

NeuBase Therapeutics está desarrollando un fármaco ASO llamado NT0100 que también tiene como objetivo apuntar solo a la forma expandida de huntingtina.

A finales de julio, una empresa llamada Vico Therapeutics recibió un estado terapéutico especial para enfermedades raras, conocido como Orphan Drug Designation, para desarrollar su ASO para la EH, conocido como VO659.

Empresas como Atalanta y Alnylam / Regeneron están desarrollando formas de reducir la huntingtina a través de la interferencia de ARN (ARNi) que, al igual que los ASO, se dirigen a copias de ARN y requerirían múltiples entregas.

Incluso más enfoques

Hay más estrategias en proceso, algunas de las cuales también se basan en la terapia génica o la destrucción de copias de ARN, como apuntar a la expansión de las repeticiones de CAG, que están siendo exploradas por compañías como Triplet Therapeutics y LoQus23 Therapeutics.

También existen muchos enfoques para el desarrollo de fármacos para la EH que difieren de la genética, pero se centran en abordar otros aspectos de la biología de la EH, como preservar o impulsar las conexiones entre neuronas, o tratar la agresión, los problemas de memoria o los problemas de movimiento. Los que ya se están probando en humanos los exploramos en un reciente [resumen de ensayos clínicos](#). Otras empresas tienen programas preclínicos dirigidos a estrategias como limpiar la proteína huntingtina existente que ensucia las células cerebrales, suprimir la inflamación en el cerebro de la EH y más: ¡los recién llegados a la investigación de la EH son bastante frecuentes (y muy bienvenidos)!

Llevar el mensaje a casa

La terapia génica para las enfermedades cerebrales se encuentra entre los enfoques más innovadores para tratar de combatir la EH. Al igual que con cualquier campo nuevo, es probable que haya muchos altibajos en el camino hacia un tratamiento. La reciente actualización de Voyager es un buen ejemplo de esto; si bien es decepcionante que no ejecuten la prueba planificada a finales de este año, es muy emocionante que hayan desarrollado estas nuevas tecnologías y quieran aplicarlas para ayudar a las familias con EH. Los extensos esfuerzos de otras compañías en el espacio de la terapia génica y más allá sugieren que se están aplicando muchas estrategias realmente interesantes al problema de la EH.

Leora Fox trabaja para Huntington's Disease Society of America, que tiene relaciones y acuerdos de no divulgación con algunas de las empresas mencionadas en este artículo, incluidas Voyager, Roche, Wave, uniQure, Spark, Sanofi, Novartis y Triplet. Sarah Hernández y Jeff Carroll no tienen ningún conflicto de intereses que declarar. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

inflamación Activación del sistema inmune, que se cree que está implicado en el proceso de la EH

terapias tratamientos

empalme el proceso de cortar los mensajes de ARN, eliminando las regiones no codificantes y uniendo las regiones codificantes.

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

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.

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 21 de enero de 2024 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/310>

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.