Actualizaciones de la reunión de EHDN 2021

El mes pasado, HDBuzz asistió a la reunión "on-line" del Grupo Europeo de la Enfermedad de Huntington (EHDN). Lea nuestro resumen de las últimas actualizaciones de ensayos clínicos.

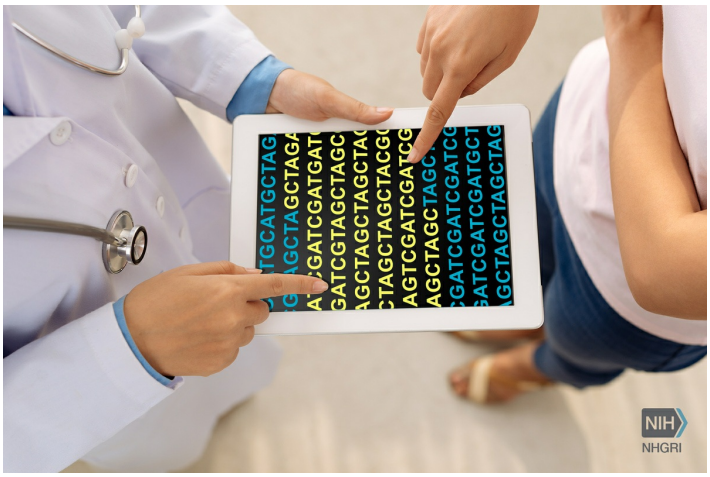
Por Dr Rachel Harding | 08 de diciembre de 2021 | Editado por Dr Jeff Carroll | Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 28 de octubre de 2021

El mes pasado, la comunidad de investigación de la enfermedad de Huntington (EH), los pacientes y otras partes interesadas se reunieron “on-line” en la conferencia del Grupo Europeo de la Enfermedad de Huntington (EHDN). A pesar de la pandemia mundial en curso, se está realizando una enorme cantidad de trabajo en laboratorios y clínicas de todo el mundo a medida que los investigadores continúan entendiendo mejor la EH y cuál es la mejor forma de tratarla. Aunque 2021 ha sido un año de noticias decepcionantes en algunos aspectos para la comunidad de pacientes con EH, hay muchas razones para tener esperanzas a medida que aprendemos de los ensayos clínicos pasados y utilizamos esa información para desarrollar nuevas ideas sobre medicamentos que ahora estamos comenzando a probar en el laboratorio y la clínica. A continuación, ofrecemos una descripción general de las actualizaciones de los ensayos clínicos.

Scott Schobel de **Roche** hizo una actualización sobre el fármaco reductor de la huntingtina tominersen y el ensayo clínico GENERATION-HD1. La decisión de detener la dosificación en este ensayo se tomó a principios de este año siguiendo el consejo del Comité Independiente de Monitorización de Datos (iDMC), una organización neutral cuyo trabajo es revisar los datos momentos establecidos a lo largo del ensayo. A raíz de este anuncio, fue necesario enviar más de 40.000 muestras de todo el mundo a laboratorios designados para su análisis. Las muestras deben analizarse utilizando procedimientos predefinidos y en relativamente pocos lotes para garantizar que los datos obtenidos de las muestras sean de la más alta calidad. Tener datos de buena calidad del ensayo debería ayudar a los científicos a analizar mejor exactamente lo que sucedió. Esta es una operación logística enorme, pero el análisis de los datos ya está en marcha y Roche espera comenzar a compartir algunos de sus hallazgos para fines de este año y que el análisis completo se publique a principios del próximo año. Esto puede parecer lento y frustrante, pero Roche quiere evitar la divulgación de información parcial que pueda dar lugar a información errónea o expectativas poco realistas que serían extremadamente injustas para la comunidad de pacientes con EH. Quedan muchas preguntas abiertas: ¿la etapa de la EH en la que se encuentra un paciente influye en lo bien que podría funcionar el tominersen? ¿se administraron demasiadas dosis del fármaco en el ensayo? ¿qué factores del paciente

predicen la respuesta al fármaco? Con suerte, pronto tendremos respuestas a estas preguntas. Si desea saber más sobre la suspensión de GENERATION-HD1, recientemente escribimos una detallada Q y A con Roche sobre la suspensión de esta prueba y los próximos pasos para Roche en HDBuzz.

Maurice Zauderer de **Vaccinex** proporcionó una actualización sobre el pepinemab que se investigó en el ensayo SIGNAL. Pepinemab es una terapia con anticuerpos que se dirige específicamente a una proteína de nuestro cuerpo llamada SEMA4D. SEMA4D tiene un trabajo importante en la inflamación, una respuesta que es fundamental para la forma en que nuestro sistema inmunológico lidia con las infecciones y algunas enfermedades. El año pasado, informamos (https://en.hdbuzz.net/292) que, lamentablemente, el pepinemab no mejoró los síntomas en los pacientes con EH y que el ensayo no cumplió con sus criterios de valoración principales: objetivos clínicos decididos antes de que comience el ensayo. Sin embargo, desde el anuncio del año pasado, los científicos involucrados en el ensayo han estado volviendo a analizar los datos para ver si podrían obtener alguna información adicional sobre la utilidad del pepinemab. En este análisis "post-hoc", parece que el pepinemab podría ser beneficioso en pacientes con EH en etapa temprana para mejorar ciertos comportamientos como la apatía. Sin embargo, es importante recordar que esto no es para lo que se diseñó el ensayo, por lo que estos hallazgos deben tratarse con precaución.



A pesar de que la pandemia de COVID-19 ha interrumpido gran parte de nuestras vidas, los científicos y los médicos han seguido estando extremadamente ocupados con sus investigaciones. En EHDN escuchamos muchas actualizaciones y discusiones sobre los diferentes programas clínicos de la enfermedad de Huntington en curso o por comenzar.

Imagen por: Darryl Leja, NHGRI

Vissia Viglietta de **Wave Life Sciences** hizo una actualización sobre el último ensayo clínico en el que están trabajando y que probará WVE-003 en un ensayo clínico llamado SELECT-HD. El enfoque de Wave es reducir selectivamente la forma tóxica de la proteína huntingtina mientras se conserva la proteína huntingtina normal. Esta aproximación se basa en una gran cantidad de datos que muestran que la proteína huntingtina normal es muy importante para la función cerebral, especialmente en el contexto de diferentes tipos de estrés. Wave

puede lograr esta selectividad al dirigirse a una firma específica del código de ADN que sólo se encuentra en el gen tóxico de la huntingtina. Aunque los ensayos clínicos anteriores de Wave tuvieron resultados decepcionantes, son optimistas de que este nuevo fármaco funcionará mejor, ya que han cambiado las decoraciones químicas del fármaco, lo que debería hacerlo más potente, dura más en el cuerpo y se propaga más fácilmente a las regiones del cerebro donde hace falta. Han estado haciendo mucho trabajo en el laboratorio, probando esta última versión de su medicamento en células en un plato, ratones y monos, todo lo cual ha tenido resultados alentadores.

David Cooper de **Uniqure** hizo una actualización sobre su enfoque de terapia génica para tratar la EH, actualmente en curso en ensayos llamados HD-GeneTRX-1 y HD-GeneTRX-2. El fármaco de Uniqure, llamado AMT-130, es un tratamiento de una sola inyección administrada mediante cirugía cerebral. AMT-130 proporciona al cuerpo la receta para realizar la terapia que reducirá los niveles de la proteína huntingtina. Uniqure ha estado ocupado con muchos experimentos de prueba de concepto en diferentes modelos de EH. Han probado AMT-130 en células en un plato, ratones y ratas con EH, así como en animales más grandes como monos. Uniqure también ha probado su fármaco en cerdos con EH donde han probado los efectos a largo plazo del tratamiento, un experimento importante ya que este tratamiento es un procedimiento irreversible. Hasta la fecha, los datos de Uniqure sugieren que el fármaco es seguro a largo plazo en estos modelos animales. El ensayo HD-GeneTRX-1 tiene como objetivo probar la seguridad de AMT-130 en humanos, cuánto tiempo permanece el fármaco en el cuerpo y cómo AMT-130 afecta a los diferentes marcadores de progresión de la EH. El ensayo incluirá a 26 pacientes con EH en etapa temprana en 12 centros de estudio de EH diferentes en los EE. UU. Y tendrá una duración de 1 año con un seguimiento de 5 años más. Debido a que el fármaco se administra mediante cirugía cerebral, se evalúa la anatomía del cerebro de cada participante potencial para garantizar que sean buenos candidatos para el ensayo. Un estudio similar, HD-GeneTRX-2, se ejecutará en Europa con 15 participantes en 3 centros diferentes.

Irina Antonijevic de **Triplet Therapeutics** hizo una actualización sobre su medicamento TTX-3360. El enfoque de Triplet para tratar la EH es reducir los niveles de una proteína de reparación del ADN clave identificada en los pacientes con EH. En estudios anteriores, los científicos han buscado rasgos genéticos que influyen en la edad a la que alguien con la mutación de la EH experimenta por primera vez los síntomas. Sabemos desde hace mucho tiempo que los pacientes con el mismo número de CAG pueden tener síntomas que comienzan a edades muy diferentes, por lo que los científicos sospecharon que otros genes podrían estar “modificando” la edad de aparición. El gen objetivo de Triplet, MSH3, se identificó como uno de estos genes “modificadores”. El fármaco de Triplet reducirá los niveles de MSH3, con el objetivo de retrasar la aparición de los síntomas de la enfermedad en los pacientes con EH. Reducir los niveles de MSH3 es seguro en modelos de ratón y mono, por lo que Triplet tiene la esperanza de que el fármaco también sea seguro en humanos. Llevar el fármaco a las partes correctas del cerebro humano es un desafío, por lo que Triplet ha decidido optar por un método de administración novedoso para su fármaco,

en comparación con otros fármacos ASO probados en la EH hasta ahora. Este enfoque permitirá que un catéter implantado administre el fármaco de Triplet a las estructuras cerebrales profundas que creemos que son importantes para los síntomas de la EH. Triplet espera comenzar su ensayo clínico para TTX-3360 el próximo año, ¡así que esté atento a este espacio!

Michael Hayden de **Prilenia** hizo una actualización sobre su medicamento, pridopidina. La pridopidina actúa dirigiéndose a una proteína llamada receptor de señal 1 (S1R) que se ha demostrado que mejora los signos de la EH en diferentes modelos en el laboratorio. Una ventaja de la pridopidina es que se puede administrar en forma de píldora, no como cirugía ni punción lumbar. Sin embargo, el ensayo clínico PRIDE-HD anterior que evaluó la pridopidina en pacientes con EH no mejoró los síntomas del movimiento del paciente. Sin embargo, hubo algunos destellos de esperanza de que algunos síntomas de la EH, como por ejemplo la capacidad funcional total (TFC), podrían mejorar después del tratamiento con pridopidina, por lo que ahora Prilenia está ejecutando PROOF-HD. Este estudio evaluará a más personas (480 participantes) durante mucho más tiempo para ver si se mejora esta función de la EH. Beth Borowsky de ** Novartis ** dio una actualización sobre su medicamento, branaplam. Branaplam puede activar o desactivar diferentes genes y se ha demostrado que niveles más bajos de huntingtina. Branaplam se puede tomar en forma de píldora, por lo que supone una carga significativamente menor para los pacientes que los enfoques de punción lumbar o cirugía cerebral para reducir la huntingtina y también tratará todo el cuerpo, no solo el cerebro y las células nerviosas. Novartis ha demostrado que el branaplam funciona bien en los cerebros de los modelos de ratón con EH para reducir los niveles de HTT. Novartis también tiene muchos datos de pacientes con AME tratados con branaplam que muestran que el fármaco es seguro y bien tolerado, además de que también reduce los niveles de HTT en la sangre de estos pacientes. Sin embargo, los pacientes con AME son niños, por lo que Novartis está llevando a cabo un ensayo clínico “el primero en adultos”, tratando a 32 adultos sanos con branaplam para verificar la seguridad y determinar la dosis adecuada del medicamento para administrar a los adultos. Este estudio informó el diseño de un ensayo de fase IIb en el que se probará el branaplam en pacientes con EH en etapa temprana. El reclutamiento para esta prueba comenzará a fines de 2021 en sitios de Europa y América del Norte.

8 compañías farmacéuticas diferentes presentaron en EHDN sus enfoques para tratar la enfermedad de Huntington. Quizás algún día, uno de estos medicamentos sea un nuevo medicamento para tratar a las personas con EH.

Brian Pfister de **PTC Therapeutics** hizo una actualización sobre su medicamento, PTC518 HD. El PTC518 es otro fármaco que puede tomarse en forma de pastilla para reducir los niveles de la molécula de la receta de la proteína huntingtina, como el branaplam. PTC ha demostrado que su fármaco reduce los niveles de huntingtina tanto en la sangre como en el cerebro de modelos de ratón con EH. PTC518 puede reducir la huntingtina en muchas regiones cerebrales diferentes en estos ratones, lo que indica que el fármaco se propaga bien. En estudios con monos, PTC ha demostrado que su fármaco es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, nuevamente, lo que demuestra que PTC518 debería poder llegar a regiones importantes del cerebro después de tomarse en forma de píldora. Actualmente hay un ensayo en fase inicial en curso para PTC518 que prueba la seguridad de este fármaco en participantes sanos. Es importante destacar que los datos de este ensayo clínico muestran que cuanto más fármaco se administra a los participantes, más se reducen los niveles de huntingtina. A diferencia de los enfoques de terapia génica, la disminución de la huntingtina de PTC es reversible, por lo que si interrumpe el tratamiento, los niveles de huntingtina deberían volver a la normalidad. A finales de este año, el PTC518 entrará en un ensayo clínico de fase II, por lo que esperamos tener pronto más noticias para usted.

Es emocionante ver que tantas empresas continúan trabajando en una amplia gama de enfoques para tratar la causa y los síntomas de la EH. Esperamos poder informar sobre más actualizaciones pronto, ya que muchos de estos ensayos se ponen en marcha y comienzan a publicar sus hallazgos.

Jeff Carroll es miembro del Consejo Asesor Científico de Triplet Therapeutics. Ha realizado investigaciones patrocinadas con Triplet Therapeutics y Wave Life Sciences. Nadie de Wave o Triplet participó en este artículo. 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.

barrera hematoencefálica Una barrera natural, que consiste en refuerzo de los vasos sanguíneos, que evita que muchas sustancias químicas entren en el cerebro desde el torrente sanguíneo.

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

inflamación Activación del sistema inmune, que se cree que está implicado en el

proceso de la EH

Receptor una molécula que está en la superficie de la célula y que indica a las sustancias químicas que se unan

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

© 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 18 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/313

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.