



Se han detectado efectos secundarios graves en algunas personas tratadas con el fármaco reductor de la huntingtina AMT-130, actualmente en ensayos clínicos.

Tras recibir una dosis alta de la terapia génica de uniQure para la EH, algunos pacientes experimentaron efectos secundarios graves, y ya se están recuperando. HDBuzz explora lo que esto significa para el fármaco experimental reductor de HTT AMT-130.

Por [Dr Sarah Hernandez](#) y [Dr Rachel Harding](#) | 25 de marzo de 2023

Editado por [Dr Rachel Harding](#) | Traducido por [Laura Medialdea Marcos](#)

Publicado originalmente el 29 de agosto de 2022

El mes pasado, transmitimos noticias positivas de la prueba de prueba de uniQure AMT-130, una terapia génica administrada mediante cirugía cerebral para reducir la huntingtina (HTT). Los datos publicados por uniQure en junio sugirieron que AMT-130 era seguro y bien tolerado en el pequeño grupo de personas que fueron tratadas con una dosis baja del medicamento. Ahora regresamos para brindar una actualización sobre los hallazgos del grupo de personas tratadas con una dosis más alta de AMT-130. Este nuevo conjunto de datos muestra que la dosis más alta del medicamento puede estar causando efectos secundarios graves. Esto no significa necesariamente que AMT-130 no funcione y no avance, pero sí significa que debemos hacer una pausa, analizar realmente lo que nos dicen los datos y elaborar un plan de actuación seguro para las personas que están siendo tratadas con la droga.

A pesar de los contratiempos, muchos investigadores aún consideran que la reducción de HTT es una estrategia atractiva

Una ventaja que tenemos los investigadores que estudiamos la enfermedad de Huntington (EH) es que sabemos exactamente qué causa la HD: una expansión en el gen HTT. El gen HTT expandido produce un mensaje HTT expandido que luego se procesa en una forma expandida de la proteína HTT que causa daño en las células cerebrales. Entonces, en teoría, reducir la presencia de esa proteína HTT expandida podría aliviar los síntomas asociados con la EH porque ataca directamente la causa raíz de la enfermedad. Esto significa que, a

pesar de los reveses recientes de varios ensayos clínicos diseñados para reducir los niveles de HTT, muchos investigadores todavía consideran que la reducción de HTT es una estrategia atractiva para la terapia de la EH.



Las noticias de uniQure son decepcionantes, pero tenemos la esperanza de que esto sea solo un bache en el camino.

Hay varias formas diferentes en que los investigadores están tratando de reducir el HTT. La primera apuesta para la reducción de HTT fueron los oligonucleótidos antisentido (ASO). Estas son secuencias cortas que se unen a un mensaje específico para posteriormente hacer que se degrade. Sin el mensaje, no se puede producir ninguna proteína. De este modo, mientras el gen permanece intacto, la proteína nunca se produce. Roche está explorando este tipo de tecnología de reducción de HTT con su medicamento tominersen que dio un paso atrás para encontrar la dosis y la población de pacientes correctas. Wave Life Sciences también está utilizando ASO para reducir selectivamente la copia ampliada de HTT con su ensayo de fase I/II en curso para WVE-003, SELECT-HD.

Otra forma de reducir el HTT que se está probando en ensayos clínicos es a través de “moduladores de unión”. Estos son medicamentos que cambian la forma en que se edita el mensaje genético. Como una historia, cada gen tiene un principio, un medio y un final. El final es una secuencia específica que le dice a las moléculas en la célula que dejen de leer el código de ese gen. Los moduladores de unión funcionan editando el mensaje para mover ese código final hacia arriba, confundiendo la secuencia de ese gen. Entonces, en lugar de un principio, un medio y un final, la historia es solo un principio y un final. La célula reconoce que esto no tiene sentido y deja de producir esa proteína.

HDBuzz escribió recientemente sobre el modulador de unión branaplam, que Novartis está probando en el estudio VIBRANT-HD, cuya dosificación se suspendió debido a problemas de seguridad. PTC Therapeutics está probando otro modulador de empalme, el PTC-518. Aunque PTC-518 funciona de manera similar a branaplam, una comparación directa de estos medicamentos sugiere que en realidad son bastante diferentes. Entonces, malas noticias para uno no significa necesariamente que habrá malas noticias para el otro. ¡Seguimos esperando ansiosamente noticias sobre la prueba de PTC-518!

AMT-130 es un enfoque de terapia génica de una sola aplicación para reducir la HTT

«Los científicos de uniQure creen que la dosis más alta del fármaco no necesariamente reducirá aún más la HTT en cada célula, sino que más fármaco significará que más células cerebrales verán reducidos sus niveles de HTT en la misma cantidad. »

Una tercera forma de reducir el HTT es a través de la terapia génica, que es la tecnología que uniQure utiliza con AMT-130. Este medicamento funciona mediante el uso de un virus inofensivo para entregar instrucciones de ADN que destruirán el mensaje HTT. El gen HTT aún existe en su forma original, pero ahora la célula contiene un nuevo mensaje que impedirá la producción de la proteína HTT. Debido a que las células infectadas con el virus inofensivo contienen las instrucciones genéticas, pueden hacer el mensaje de reducción de HTT por sí mismas. Esto significa que AMT-130 supone un enfoque único: administrar la terapia a través de un solo procedimiento, y así las células continuarán dando las instrucciones que les permitirán reducir la HTT. Esto es a la vez emocionante y angustioso. Si bien significa que solo se necesita un tratamiento, también significa que cualquier cambio probablemente sea permanente.

Para obtener AMT-130 directamente donde más se necesita, el cerebro, se administra mediante cirugía cerebral. Debido a que la cirugía cerebral siempre es riesgosa, este ensayo se implementó muy lentamente para ser lo más cuidadoso posible. Después de completar las dos primeras cirugías se observó a los participantes para asegurarse de que no hubiera efectos negativos inmediatos. Cuando todo salió bien, se continuó con la cirugía para el resto de los participantes del estudio.

El ensayo que prueba AMT-130, HD-Gene-TRX1, es una Fase I/II diseñada para probar la seguridad y la tolerabilidad del fármaco, así como para encontrar la dosis correcta que funcionará para las personas con EH. Debido a que uno de los objetivos principales de este estudio fue encontrar la dosis correcta que funcionara mejor para las personas con EH, se probaron 2 grupos: un grupo con una dosis baja y un grupo con dosis alta. Los científicos de uniQure creen que la dosis más alta del fármaco no necesariamente reducirá aún más la HTT en cada célula, sino que más fármaco significará que más células cerebrales verán reducidos sus niveles de HTT en la misma cantidad.

36 personas en total se inscribieron en el estudio AMT-130 de uniQure: 10 que recibieron una cirugía de imitación que actuará como grupo de control, una parte fundamental de cualquier estudio, y 26 personas en el grupo de tratamiento. De los 26 en el grupo de tratamiento, 12 fueron tratados con una dosis baja de AMT-130 y 14 estaban en el grupo de dosis alta. Hasta el momento, 12 de esos 14 han sido operados.



Si bien la comunidad ha recibido recientemente muchas noticias decepcionantes de los ensayos de reducción de HTT, todavía hay una razón científica para explorar esta vía. Debemos proceder con precaución, pero los investigadores creen que la reducción de HTT es un enfoque terapéutico prometedor.

En junio recibimos una actualización de uniQure sobre personas que fueron tratadas con la dosis baja de AMT-130 12 meses después de sus cirugías, sobre lo cual escribió HDBuzz. En ese grupo, las cirugías y el fármaco fueron bien tolerados y no se informaron problemas importantes de seguridad. uniQure compartió los datos preliminares que indican que la HTT parecía estar más baja en el grupo tratado con AMT-130 que en el grupo de control. Si bien esta es una noticia emocionante porque significa que AMT-130 parece estar haciendo lo que queremos que haga, reducir el HTT, esto se informó en un grupo muy pequeño de solo 4 participantes.

Algunos participantes en el estudio AMT-130 han sufrido efectos secundarios graves

A principios de agosto, uniQure hizo un anuncio sobre los participantes del grupo de dosis alta en el estudio AMT-130. Un comité de revisión de seguridad independiente encontró que tres participantes (de 14) de este brazo del estudio tenían reacciones adversas graves. Dos personas que se sometieron a cirugía en Europa informaron hinchazón y una tercera persona, tratada en un centro de EE. UU., informó un dolor de cabeza intenso y síntomas relacionados poco después de la cirugía. Si bien esta es una noticia muy inquietante y decepcionante, es importante destacar que los tres pacientes se han recuperado total o sustancialmente y ya han sido dados de alta del hospital.

¿Qué sigue para AMT-130?

«Si bien esta es una noticia muy inquietante y decepcionante, es importante destacar que los tres pacientes se han recuperado total o sustancialmente y ya han sido dados de alta del hospital. »

Existen muchas teorías sobre por qué estos pacientes sufrieron estos efectos secundarios, incluida alguna forma de respuesta inmunitaria. Sin embargo, todavía no hay explicaciones claras o definitivas y debemos esperar más información antes de sacar conclusiones.

Si bien el comité de revisión de seguridad no sospecha que los efectos observados en el grupo de dosis alta del ensayo se deban al fármaco en sí, las cirugías de los 2 participantes restantes en este brazo del estudio se han detenido por ahora. El brazo de dosis baja está procediendo según lo planeado y todos los participantes del ensayo, tanto en el grupo de dosis baja como en el de dosis alta, seguirán siendo seguidos durante la duración del ensayo. uniQure aún espera informar los datos de la prueba de acuerdo con el cronograma planeado originalmente y escucharemos más actualizaciones de la compañía sobre esta prueba a principios de 2023.

¿Qué significa esto para la reducción de HTT como enfoque para tratar la EH?

La comunidad de la EH ha recibido noticias decepcionantes de muchos de los ensayos de reducción de HTT ahora y es fácil sentir que tal vez esta no sea una buena estrategia para seguir tratando de tratar a las personas con EH. Sin embargo, es importante tener en cuenta algunas cosas, ya que todavía no está todo perdido. Todos estos ensayos han sufrido problemas muy diferentes y realmente solo tenemos teorías de por qué no han resultado como esperábamos, todo lo cual podría no estar relacionado con la reducción de HTT. Todos estos ensayos también están tratando a personas con EH que ya muestran síntomas y quizás estas personas sean más vulnerables a los posibles efectos secundarios de estos medicamentos. Es importante tener en cuenta que ninguno de estos ensayos nos ha dado una respuesta definitiva sobre si la reducción de HTT en personas con EH mejorará los síntomas o cambiará el curso de la enfermedad. A medida que continúa la prueba de uniQure, esperamos que la próxima publicación de datos pueda arrojar algo de luz sobre esta importante pregunta.

Rachel Harding no tiene ningún conflicto de intereses que declarar. Sarah Hernandez trabaja en Hereditary Disease Foundation, que ha recibido fondos de patrocinio de las empresas mencionadas en este artículo. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

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

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 16 de enero de 2024— Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/329>

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.