



Conferencia de la Fundación de Enfermedades Hereditarias (HDF) 2022 - Día 1

Lea las actualizaciones de los ensayos clínicos y la investigación científica sobre la enfermedad de Huntington del día 1 del Simposio Bienal HDF Milton Wexler 2022 #HDF2022

Por Dr Rachel Harding y Dr Sarah Hernandez | 25 de marzo de 2023

Editado por Dr Sarah Hernandez | Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 30 de agosto de 2022

iH ola y bienvenido de parte del equipo de HDBuzz que se encuentra actualmente en el Simposio Bienal Milton Wexler 2022 de la Fundación de Enfermedades Hereditarias (@hdfcures) en Boston! Es el comienzo de una nueva era emocionante para HDBuzz. Debido a nuestra nueva asociación con @hdfcures, ahora podemos twittear en vivo muchas de las ponencias de esta reunión que anteriormente estaba cerrada a las redes sociales.

Orientación sobre la enfermedad de Huntington

Dos ponencias darán inicio a la reunión esta noche, discutiendo cuándo tratar la EH y comprendiendo los efectos del tratamiento con tominersen, un fármaco reductor de la huntingtina.



Jóvenes investigadores financiados por la HDF se reunieron un día antes de la conferencia

para compartir ideas científicas, actualizaciones de investigación y disertar sobre las grandes preguntas en el campo de la investigación de la EH.

El momento ideal para tratar la EH

La primera ponencia de la reunión está a cargo de Sarah Tabrizi de UCL. Sarah nos hablará sobre cuándo sería mejor tratar a las personas con EH. Sarah comienza su charla recordándonos que podemos evaluar la EH con una prueba genética, mucho antes de que podamos ver signos y síntomas de la enfermedad en los pacientes.

Gracias a muchos estudios en los que han participado las familias de la EH, como PREDICT-HD y ENROLL-HD, sabemos mucho sobre el momento en que comienza la EH. El Estudio de Adultos Jóvenes con EH (HD-YAS) tuvo como objetivo establecer cuándo los biomarcadores de la EH se vuelven detectables por primera vez en los participantes que dieron positivo en la prueba genética de la EH pero que aún faltan muchas décadas para que presenten síntomas. [HDBuzz escribió sobre HD-YAS cuando fue publicado por primera vez por el grupo de laboratorio de la Dra. Tabrizi.](#)

Se tomaron muchas medidas diferentes de todos los participantes en este estudio, incluidos muchos tipos de escáneres cerebrales e imágenes. Los científicos del estudio observaron cómo cambiaban estas diferentes medidas con la edad de los participantes, el número de CAG y otros factores.

Muchas de las mediciones, incluidas las pruebas cognitivas y psiquiátricas, no mostraron diferencias entre los participantes sin la EH y aquéllos con la expansión del gen de la EH. De 8 regiones del cerebro, solo una parte del cerebro más afectada por la EH (llamada putamen) fue ligeramente menor en el grupo con EH en comparación con los controles.

Curiosamente, los niveles de un biomarcador llamado NfL (neurofilamento ligero) aumentaron significativamente en el grupo de EH en comparación con los controles. Sin embargo, los niveles seguían siendo muy bajos, lo que indica que probablemente todavía no había mucha neurodegeneración. Se evaluaron muchos otros biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (¡alrededor de una docena!), y solo los niveles de NfL indicaron que hubo un cambio en las personas con y sin EH.

En general, esta es una gran noticia. Las personas que nacen con la expansión del gen de la EH tienen cerebros y biomarcadores que no se pueden distinguir de las personas sin la EH. Incluso 24 años después del inicio previsto de los síntomas, no hubo cambios cognitivos evidentes, ni en el tamaño de la mayoría de las regiones del cerebro, ni en muchos biomarcadores.

PERO hubo cambios detectables en los niveles de NfL, lo que significa que los investigadores tienen un biomarcador que pueden observar durante las etapas iniciales de la EH, antes de que aparezcan los síntomas obvios. Este cambio detectable muy sutil asociado con la EH puede indicar el mejor momento para tratar y prevenir la pérdida de

células cerebrales: las personas con EH están completamente sanas en casi todos los aspectos, pero hay un biomarcador (NfL) que permite a los investigadores determinar si podrían mejorar.

«Este cambio detectable muy sutil asociado con la EH puede indicar el mejor momento para tratar y prevenir la pérdida de células cerebrales: las personas con EH están completamente sanas en casi todos los aspectos, pero hay un biomarcador (NfL) que permite a los investigadores determinar si podrían mejorar . »

A continuación, la Dra. Tabrizi habló sobre el uso del Sistema de Estadificación Integrado HD (HD-ISS) para agilizar el reclutamiento para los ensayos clínicos sobre lo que escribimos hace unos meses.

El HD-ISS clasifica a las personas con EH de 0 a 4, de forma muy parecida a como en el campo del cáncer clasifica a los pacientes. Este nuevo sistema permitirá a los investigadores y médicos de la EH comparar los resultados entre ensayos. Es importante destacar que se espera que este nuevo sistema ayude a los investigadores de la EH a realizar ensayos clínicos en pacientes en etapas mucho más tempranas de la enfermedad.

Las personas con EH no necesitarán conocer su etapa y no influirá en la vida diaria o en su atención. Solo se utilizará entre bastidores para organizar ensayos clínicos.

Los científicos que idearon este nuevo sistema realizaron una evaluación sistemática a gran escala de los diferentes puntos de referencia que podrían medirse para indicar el estadio de la enfermedad. ¡Se analizaron más de 20.000 puntos de datos! Esto creó un conjunto de datos objetivos muy sólidos a partir del cual se creó el HD-ISS. Para una persona con un número CAG particular, los científicos pueden predecir cómo podrían progresar los signos y síntomas de la EH a lo largo de la vida de esa persona.

Actualmente, se han realizado ensayos en personas en etapas avanzadas de la EH. El sistema de estadificación HD-ISS establece un marco que se puede utilizar para reclutar ensayos diseñados para personas antes de que presenten síntomas de la EH. Si bien aún no estamos listos para los ensayos en personas con las primeras etapas de la EH, algunos pacientes con EH están deseando que esto ocurra y el HD-ISS configura el marco para permitirlo.

Sarah destaca acertadamente que este trabajo solo fue posible gracias a los participantes en la investigación de la EH y las familias que contribuyeron a los muchos estudios que permitieron el diseño de la HD-ISS.

Actualización de Roche sobre el ensayo de tominersen y futuros movimientos

El siguiente ponente es Peter McColgan de Roche. Peter nos hablará sobre el fármaco reductor de la huntingtina, tominersen, cuyo ensayo se detuvo a principios del año pasado.



El equipo de HDBuzz se divierte en primera fila

Peter nos hablará sobre algunos de los análisis adicionales que Roche ha realizado con respecto a los hallazgos del ensayo GENERATION-HD1. Agradece con razón el compromiso y la dedicación de las familias con EH que participaron en el ensayo. Sin ellos, no tendríamos datos ni conocimiento de uno de los primeros ensayos de reducción de HTT.

En este ensayo en fase III, los participantes recibieron una dosis de 120 mg de tominersen cada 8 semanas o cada 16 semanas o recibieron un placebo. Aunque el fármaco redujo los niveles de la proteína huntingtina, los pacientes no mejoraron. De hecho, en algunas medidas, los pacientes que recibieron el fármaco tuvieron peores resultados que el placebo

En el transcurso del tratamiento, los niveles de NfL no cambiaron mucho, pero de manera alarmante, los cambios en el volumen de una parte del cerebro llamada ventrículos fueron peores en los participantes que recibieron el medicamento en comparación con el placebo.

¡Ahora Peter dará nuevos datos del estudio! Roche está interesada en comprender el mecanismo involucrado en lo que sucedió. Una pregunta que les interesa explorar es si pueden mantener la reducción de HTT mientras evitan algunos de los efectos negativos que observaron.

Peter muestra nuevos datos de Roche que sugieren que existe una correlación entre la cantidad de fármaco tominersen en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la reducción de los niveles de HTT en el LCR. Sin embargo, parece que no hay correlación entre los cambios en los niveles de HTT en LCR y las medidas clínicas.

A continuación, Peter detalló los datos que observaron el aumento de NfL en CSF que vieron con la dosificación de tominersen. Descubrieron que no había relación. Recuerde que los niveles de NfL aumentan con el daño a las células cerebrales. Entonces, si no es tominersen, ¿qué está impulsando el pico temprano de NfL en CSF?

Los científicos de Roche analizaron la exposición al fármaco, es decir, cuánto fármaco hay realmente en el LCR y los niveles de NfL que observaron en el pico inicial. Los niveles más altos de exposición a tominersen tuvieron el mayor pico de NfL y la mayor cantidad de reducción de HTT.

A continuación, observaron si los aumentos en el volumen de los ventrículos influían en los resultados clínicos. Descubrieron que no había relación. Sin embargo, los científicos querían averiguar por qué esta medición del volumen cerebral cambiaba más en los pacientes que recibían el fármaco.

«En los pacientes más jóvenes del estudio con un número de CAG más bajo, Roche cree que hay alguna esperanza para el tominersen y tal vez haya algún beneficio clínico. ... Roche está usando este análisis para guiar el diseño del nuevo estudio, que va a dirigirse a las personas con EH con síntomas menos avanzados y aquéllas que tienen repeticiones CAG más bajas. »

El aumento en el volumen de los ventrículos se correlaciona con un aumento en la cantidad de células inmunitarias, como glóbulos blancos llamados leucocitos. Curiosamente, no hay cambios en el volumen total del cerebro, a pesar de que el volumen del ventrículo está aumentando. Peter sugiere que esto significa que no hay atrofia cerebral en estos pacientes.

Según los datos que Roche tiene actualmente, no pueden asegurar que los efectos observados provienen de efectos “dentro del objetivo” y “fuera del objetivo” de tominersen, es decir, los efectos que quieren y esperan del medicamento frente a los que no. Lo que sí saben es que algunos de los cambios negativos que ven relacionados con el aumento del tamaño de los ventrículos probablemente se deban a la inflamación del cerebro.

Ahora Peter pasa al “análisis post hoc”: el análisis de los datos que se realizó después de que terminó el ensayo que dividió a las personas tratadas con tominersen en diferentes grupos para ver si el medicamento tuvo un efecto positivo en algunos. Es importante tener en cuenta que un análisis post hoc intenta hacer preguntas sobre los datos recopilados en el ensayo para las que no fue diseñado, por lo que todo esto debe tomarse con pinzas.

En los pacientes más jóvenes del ensayo con un número de CAG más bajo, Roche cree que hay alguna esperanza para el tominersen y tal vez haya algún beneficio clínico. Tenga en cuenta que estos hallazgos NO son estadísticamente significativos. Roche está usando este análisis para guiar el diseño del nuevo estudio, que están usando para dirigirse a personas con EH con síntomas que están menos avanzados y aquellas que tienen un número de repeticiones CAG más bajos.

Este nuevo estudio de fase 2 también probará una dosis más baja de tominersen para “explorar el rango terapéutico completo de tominersen”. Dado que ya tienen datos sobre los efectos de dosis más altas, esta dosis más baja llenará un vacío en sus datos. Planean solo dar a los participantes el medicamento cada 16 semanas y usarán dosis más bajas de 100 mg y 60 mg. A partir del ensayo GENERATION-HD1, Roche sabe que la dosificación cada 16 semanas fue bien tolerada en el subgrupo de pacientes al que se dirigen en el nuevo ensayo, es decir, personas más jóvenes con síntomas menos graves de la EH.

En general, Roche considera que sus datos respaldan una mayor exploración del tominersen como tratamiento para la EH. Si bien el camino para llegar a esta conclusión fue decepcionante, Roche cree que los datos sugieren que hay esperanza y respaldan los ensayos adicionales para tominersen.

Eso es un resumen de la sesión de lanzamiento de la reunión. Volveremos mañana por la mañana para obtener actualizaciones interesantes sobre varios ensayos clínicos.

¡Manténganse al tanto!

Para obtener más información sobre la Hereditary Disease Foundation, [visite su sitio web](#). Para obtener más información sobre la ciencia discutida en #HDF2022, sintonice un seminario web en vivo el 15 de septiembre al mediodía EST. [Inscríbese aquí](#). También puede seguir a HDF en Facebook, Instagram y Twitter para asegurarse de no perderse futuras actualizaciones de seminarios web.

Sarah Hernández es una empleada de la Fundación de Enfermedades Hereditarias. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

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.

biomarcador un ensayo de cualquier tipo, incluyendo análisis de sangre, ensayos de capacidad intelectual o escáner cerebral, que permite medir o predecir la progresión de una enfermedad como la EH. Los biomarcadores pueden hacer más fiables y rápidos los ensayos clínicos de nuevos fármacos.

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

proceso de la EH

Ventrículo Espacios normales llenos de líquido dentro del cerebro

fase III Fase en el desarrollo de un nuevo tratamiento donde se utilizan muchos pacientes para determinar si el tratamiento es eficaz

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.

putamen parte del estriado, una profunda región del cerebro para el control del movimiento, que es afectada muy tempranamente en el transcurso de la EH

LCR Un líquido transparente producido por el cerebro, que envuelve y rellena el cerebro y la espina dorsal.

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 03 de febrero de 2024 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/330>

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.