

# Impulso hacia adelante para Roche y Wave según las últimas noticias sobre ensayos para reducir la huntingtina

Dos compañías que desarrollan medicamentos para la enfermedad de Huntington anunciaron noticias sobre sus medicamentos para reducir la huntingtina. Hablemos de la historia y las advertencias que rodean estas noticias esperanzadoras.



Por [Dr Jeff Carroll](#) y [Dr Leora Fox](#) 1 de octubre de 2022

Editado por [Dr Rachel Harding](#) Traducido por [Asunción Martínez](#)  
Publicado originalmente el 30 de septiembre de 2022

**A**proximadamente la semana pasada, durante y después de una gran conferencia de investigación sobre la EH, dos compañías que desarrollan medicamentos para la enfermedad de Huntington anunciaron noticias sobre sus medicamentos para reducir la huntingtina. Primero, la compañía farmacéutica Roche anunció planes para un nuevo ensayo clínico con tominersen. Luego, la compañía de medicinas genéticas Wave Life Sciences compartió los primeros datos que muestran que su medicamento WVE-003 parece estar dando en el blanco correcto en los primeros participantes del ensayo en humanos. Ambos medicamentos se administran mediante inyección espinal y se conocen como ASO. Hablemos de la historia y las advertencias que rodean estas noticias esperanzadoras.

## Actualizaciones de Roche

Primero, recapitemos el trabajo de Roche en la investigación de la EH en los últimos años. Roche había estado realizando un ensayo clínico global, GENERATION-HD1, a partir de 2019, para probar un medicamento llamado tominersen en personas con EH. Este fue un ensayo de Fase 3, un gran estudio diseñado para determinar si un medicamento puede retardar o detener la progresión de los síntomas de la EH. Un ensayo anterior más breve, realizado por Ionis Pharmaceuticals, ya había demostrado que el tominersen parecía seguro y que podía reducir la cantidad de proteína huntingtina en el líquido cefalorraquídeo de las personas con EH.



*Roche ha estado ocupado analizando los datos de GENERATION-HD1, para tratar de comprender qué salió mal y si podría haber un futuro para tominersen en la EH.*

Los 800 participantes con EH en GENERATION-HD1 procedían de todo el mundo y se dividieron en tres grupos, conocidos como cohortes. Un grupo recibió tominersen mediante inyección espinal cada 8 semanas, uno cada 16 semanas y el otro recibió placebo (inyecciones espinales pero sin fármaco). Se planificó que su participación durara dos años, con la opción de continuar en lo que se conoce como un ensayo en “fase abierta”, en el que cada participante podía optar por recibir tominersen regularmente después de completar su período de dos años en GENERATION-HD1.

En marzo de 2021, Roche dejó de administrar a las personas en el ensayo porque los datos comenzaban a revelar posibles problemas de seguridad. Tominsersen no solo no tuvo un beneficio general para las personas con EH, sino que las personas en el grupo de 8 semanas parecían estar peor, sintomáticamente, que las de otros grupos. Todavía no está completamente claro por qué es así, pero podría deberse a la alta dosis de tominersen (120 mg) y la dosificación frecuente que provocó una reacción inmunitaria que fue problemática durante largos períodos de tiempo. Esto anularía el beneficio potencial de reducir la huntingtina.

### **Espera, entonces, ¿por qué otra prueba?**

En el transcurso de los últimos 18 meses desde que llegó la dura noticia sobre GENERATION-HD1, Roche ha estado ocupado analizando (y compartiendo) datos del ensayo, para tratar de comprender qué salió mal y si podría haber un futuro para tominersen en la EH. Un rayo de esperanza llegó a finales de 2021 cuando un nuevo análisis mostró que algunos participantes en el ensayo podrían haberse beneficiado con tominersen. Específicamente, las personas más jóvenes que comenzaron el ensayo en etapas más tempranas de la EH no parecieron experimentar un empeoramiento de los síntomas durante el transcurso de su participación.

Este hallazgo viene con muchas advertencias porque el ensayo no fue diseñado para dividir a las personas en grupos de análisis más pequeños, por lo que no está claro cuán significativo es este hallazgo o si será válido para un grupo más grande de personas. Sin

embargo, Roche creía que los datos eran lo suficientemente esperanzadores como para volver a probar el tominersen, esta vez en personas más jóvenes con signos y síntomas iniciales de la EH. Teniendo en cuenta todos los datos junto con los aportes de la comunidad y los expertos, ahora han anunciado cómo será la nueva prueba. Esto sucedió en una presentación y declaración de la comunidad publicada durante la reciente conferencia del Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington (EHDN) en Bolonia, Italia.

### **El nuevo ensayo de tominersen**

Este nuevo ensayo de tominersen se llamará GENERATION-HD2 y, si todo sale según lo planeado, comenzará a inscribir a personas con EH a principios de 2023. Este es un estudio de fase 2 que analiza tanto la seguridad como la forma en que se reducen los niveles de huntingtina con diferentes dosis de tominersen. También involucrará a tres cohortes de participantes, todos recibiendo inyecciones espinales cada 4 meses durante 16 meses. Un grupo recibirá una dosis más baja (60 mg) de tominersen, otro recibirá una dosis más alta (100 mg) y el otro recibirá un placebo (inyección sin medicamento). Su objetivo es reclutar a unas 360 personas en 15 países.

**«Este nuevo ensayo de tominersen se llamará GENERATION-HD2 y, si todo sale según lo planeado, comenzará a incluir a personas con EH a principios de 2023.»**

Estamos esperando más información sobre las ubicaciones y las pautas exactas para la elegibilidad, pero en este momento lo que sabemos es que el ensayo reclutará a personas de 25 a 50 años, con signos muy tempranos de EH o síntomas tempranos de movimiento. GENERATION-HD1 y la fase de extensión abierta ya terminaron, pero las personas que participaron anteriormente en estos ensayos de tominersen no serán elegibles para GENERATION-HD2.

Al igual que con GENERATION-HD1, un comité de monitoreo de datos independiente (iDMC) revisará los datos a medida que avanza la prueba. Los científicos de Roche esperan que dosis más bajas y menos frecuentes y un tratamiento más temprano puedan ayudar a superar los problemas de seguridad y revelar algunos de los beneficios potenciales de la reducción de la huntingtina con tominersen.

## **Actualizaciones de Wave**

Casi al mismo tiempo que recibimos noticias de Roche sobre el lanzamiento de GENERATION-HD2, surgió otra noticia sobre la reducción de la huntingtina. Esto vino de Wave Life Sciences, que también está usando medicamentos ASO para intentar mejorar los síntomas de la EH.

Antes de que podamos hablar sobre las noticias de Wave, debemos recordar algo de biología básica de la EH. Cada ser humano tiene dos copias del gen de la EH: una de mamá y otra de papá. En la gran mayoría de los casos, los pacientes con EH solo tienen una copia

mutada (expandida) del gen de la EH, la que heredaron de sus padres con EH. Su otra copia no tiene el cambio genético necesario para impulsar el desarrollo de la EH.

El enfoque de Wave para reducir la huntingtina es un poco diferente al adoptado por Roche e Ionis. En lugar de intentar usar un ASO para silenciar ambas copias del gen de la EH en los pacientes tratados, Wave solo se dirige a la copia expandida del gen de la EH.

Hemos cubierto las ideas detrás del enfoque de Wave anteriormente en HDbuzz, pero básicamente el concepto es que preservar los niveles de la proteína huntingtina normal podría ser importante. Aunque los investigadores aún no entienden todo lo que hace el gen de la EH, sabemos que es muy importante, por lo que mantener un poco de proteína saludable podría resultar beneficioso.



*Roche y Wave tienen diferentes objetivos para sus ASO reductores de la huntingtina. Mientras que Roche apunta más ampliamente a ambas copias de la huntingtina, Wave solo apunta a la copia expandida. La esperanza es que mantener la proteína huntingtina no afectada sea beneficioso.*

### **Un enfoque selectivo para tratar la EH**

Lo difícil de este enfoque selectivo es que, hasta el momento, no tenemos ASO efectivos que se dirijan a la mutación real de la EH. Así que Wave ha ideado una forma inteligente de apuntar solo a la copia expandida del gen de la EH, aprovechando otros pequeños cambios ortográficos en el gen de la EH.

Si bien esta tecnología teóricamente solo le permite reducir la copia mutada de la EH, tiene la limitación de que una persona determinada debe tener los pequeños cambios ortográficos correctos para que funcione el fármaco de Wave. Por lo tanto, no todos los pacientes con EH podrían usar cualquiera de los ASO que Wave está probando actualmente en ensayos clínicos.

Una versión anterior de su ASO fracasó en los ensayos clínicos; no fue dañino, pero simplemente no redujo la huntingtina. Wave volvió a la mesa de dibujo e hizo un nuevo ASO con una química diferente que esperan que funcione mejor. Wave ahora está ejecutando un ensayo llamado SELECT-HD para evaluar si este nuevo fármaco ASO selectivo puede reducir la proteína huntingtina mutada y si eso tiene un beneficio para los pacientes con EH.

Este es un ensayo relativamente pequeño: hasta la fecha se han inscrito 18 participantes y esperan alrededor de 36 en total. Cada participante recibe un placebo o una de varias dosis del ASO selectivo de Wave.

El objetivo del estudio de Wave es ver si el medicamento es seguro y tratar de determinar con anticipación qué dosis del medicamento son efectivas para reducir los niveles de la proteína huntingtina en el líquido cefalorraquídeo. Este ensayo intencionalmente no incluye suficientes personas para determinar si el medicamento tiene un impacto en los síntomas de la EH, como vimos con el ensayo GENERATION-HD1, que requiere muchos cientos de participantes. Exponer a tantas personas a un medicamento en esta etapa inicial no sería ético, por lo que Wave administrará el medicamento a un grupo más pequeño de voluntarios para establecer su seguridad.

### **Reducción de la proteína EH**

La semana pasada, Wave nos proporcionó una actualización de su prueba. En un seguimiento planificado de la eficacia del fármaco, Wave pudo comprobar que el tratamiento con 30 o 60 mg del fármaco conducía a una reducción de los niveles de la proteína huntingtina mutada. Esta es la primera vez que se ha demostrado que los ASO HD de Wave reducen los niveles de la proteína.

**«Esta es, hasta donde sabemos, la primera vez que alguien ha reducido selectivamente solo una copia de una proteína dentro del cuerpo humano.»**

Los datos son un poco más complicados de lo que estamos acostumbrados a escuchar de Roche, porque Wave tiene el objetivo de reducir el gen mutado de la EH, pero preservando el normal. Los científicos de Wave han desarrollado una prueba que creen que les permite medir ambas cosas a partir de la misma muestra. Entonces, por primera vez, podemos ver qué impacto tiene un tratamiento en los niveles de huntingtina normal y mutada.

Wave compartió datos en su actualización que indican que su medicamento pudo reducir los niveles de huntingtina mutada en un 20-30%. Esto no pareció estar acompañado por una reducción en los niveles de huntingtina normal, que se mantuvieron más o menos iguales. Esta es, hasta donde sabemos, la primera vez que alguien ha reducido selectivamente solo una copia de una proteína dentro de un cuerpo humano.

### **¿Aumento de los niveles de neurofilamentos?**

Sin embargo, hubo algunas noticias en el comunicado de prensa que nos detuvieron. Si bien no hubo eventos adversos asociados con el tratamiento con los ASO de Wave, algunos participantes mostraron un *aumento* en los niveles de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo. Hemos discutido el neurofilamento antes en [Buzz](#) - básicamente es un marcador de daño en las células cerebrales.

En la EH y otras enfermedades cerebrales, los niveles de neurofilamento aumentan debido al daño causado a las células cerebrales en estas condiciones. Una idea atractiva es usar los niveles de neurofilamento para probar y ver si un fármaco experimental reduce los

niveles de neurofilamento a medida que se detiene o reduce el daño a las células cerebrales.

El estudio Wave no ha durado lo suficiente como para esperar ver un gran rescate de los niveles de neurofilamentos en pacientes con EH. En las muestras de líquido cefalorraquídeo de algunos de los pacientes del estudio, Wave observó un aumento inesperado en los niveles de neurofilamento. Wave no ha proporcionado información sobre por qué esto podría estar sucediendo, pero planean monitorear esto cuidadosamente.

Los lectores veteranos pueden recordar que en los primeros días del desarrollo de tominersen de Roche, sucedió algo similar. Las personas en el primer estudio humano de tominersen también vieron algunos aumentos en los neurofilamentos. En el caso de tominersen, esos aumentos desaparecieron con el tiempo, por razones que aún nadie entiende.



**WAVE**<sup>TM</sup>  
LIFE SCIENCES

*Wave compartió datos que indican que su medicamento pudo reducir los niveles de la huntingtina mutada en un 20-30 %*

*Imagen por: WAVE Life Sciences*

Podría ser que el aumento en los neurofilamentos que Wave está viendo en algunos de sus estudios SELECT-HD podría volver a la normalidad, como sucedió en los primeros estudios con tominersen, pero aún no lo sabemos. Necesitamos más datos de tratamientos más prolongados en más pacientes para comprender qué podrían significar estos aumentos a corto plazo en los neurofilamentos.

## **Conclusiones clave**

Los últimos años han sido tiempos difíciles para la comunidad de la EH. Los años de la pandemia han traído una pandemia de noticias difíciles, la más reciente con la detención del ensayo VIBRANT-HD que está realizando Novartis con otro enfoque más para reducir la huntingtina.

Es un cambio bienvenido tener más noticias positivas en este frente, y es bueno ver avances realizados por múltiples compañías, con distintos enfoques para reducir la huntingtina. Hasta que tengamos medicamentos efectivos para la EH, no sabremos qué

enfoque será el más efectivo, por lo que es fundamental que continuemos probando diferentes enfoques para este problema realmente complicado.

Dicho esto, es importante recordar que la reducción de la huntingtina sigue siendo un enfoque no probado para tratar la EH en las personas. Incluso si podemos reducir de manera segura los niveles de la huntingtina total o solo la proteína mutada de la huntingtina en las personas, aún no sabemos si esto ayudará a retrasar o detener la progresión de los síntomas. Pero es por eso que necesitamos realizar estos ensayos clínicos para probar estos enfoques y, con suerte, encontrar algo que funcione.

Seguimos siendo optimistas de que al menos uno de los enfoques que se están probando actualmente en la clínica o en el laboratorio puede resultar beneficioso para las personas con EH. Es gracias a los valientes y desinteresados voluntarios que participan en esta investigación que podemos encontrar un tratamiento. Estén atentos a HDBuzz para obtener más noticias sobre estos ensayos a medida que se desarrollan.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [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

**eficacia** Una medida de si un tratamiento funciona o no

**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.

---

© 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](https://hdbuzz.net)

Generado el 15 de mayo de 2025 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/335>