



Un fármaco oral puede cambiar la historia de la reducción de la huntingtina

Los investigadores de PTC Therapeutics publicaron recientemente nuevos y emocionantes hallazgos: un nuevo y prometedor fármaco reductor de la huntingtina que se puede tomar en forma de píldora. ¿Cambiará esto la forma en que avanzamos con la reducción de la huntingtina?

Por la [Dra. Sarah Hernández](#) y el [Dr. Jeff Carroll](#) 01 de febrero de 2022 Editado por la [Dra. Rachel Harding](#)

La reducción de la huntingtina ha ganado mucha atención en la investigación de la EH, y por una buena razón. Fue el primer tratamiento potencial diseñado para atacar directamente la causa de la EH: la proteína huntingtina. Pero existen limitaciones para los enfoques actuales de reducción de la huntingtina: requieren la administración al líquido cefalorraquídeo o cirugía cerebral para la administración, pueden mostrar una distribución limitada dentro del cerebro y no cruzan la barrera hematoencefálica (razón por la cual requieren una punción lumbar o cirugía cerebral). Tampoco reducen la huntingtina fuera del cerebro en el tejido "periférico".

Científicos de PTC Therapeutics publicaron recientemente su trabajo en la prestigiosa revista Nature Communications en el que describen una serie de moléculas de fármacos que reducen la huntingtina, que se pueden tomar por vía oral y que se distribuyen por todo el cerebro y el cuerpo. Estos son resultados que habrían sonado como ciencia ficción incluso hace 5 años. Pero en un mundo posterior a 2020, ¡las maravillas nunca

cesan! Así que profundicemos en lo que muestran sus datos y lo que significa para la reducción de la huntingtina.

Aguja en un pajar

PTC comenzó analizando una enorme biblioteca de moléculas: ¡alrededor de 300 000 diferentes! Probaron cada una de estas moléculas en células derivadas de pacientes con EH. Este es un primer paso prometedor para identificar moléculas de interés porque analiza las moléculas en busca de los efectos que tendrán en las células de los humanos. A menudo, los medicamentos no funcionan de la forma en que los científicos pensaban que lo harían si los estudios solo se realizan en modelos animales antes de probarlos en personas. La primera observación en las células humanas sugiere que las moléculas del fármaco tendrán el efecto deseado en el único organismo que más nos interesa: las personas.



Encontrar HTT-C2 fue como encontrar una aguja en un pajar. HTT-C2 no solo es capaz de reducir la huntingtina, sino que también se puede tomar como una píldora y cruza la barrera hematoencefálica, características que hacen que este medicamento parezca demasiado bueno para ser verdad.

Cambiando el mensaje



De esas 300 000 moléculas, los científicos de PTC se concentraron en dos moléculas prometedoras que podían reducir la huntingtina en las células humanas. Ambas moléculas son "moduladores de empalme", lo que significa que pueden reducir los niveles de huntingtina al cambiar la forma en que se lee el mensaje que produce la proteína huntingtina . Los científicos de PTC analizaron estas moléculas en diferentes experimentos y también observaron una molécula muy similar a la que llamaron HTT -C2.

Puedes pensar en cada gen como un libro de cuentos. Cuando la secuencia del gen, o la historia, termina, la parte final dice "El fin" para indicarle a la célula que la secuencia de ese gen está completa. Estos moduladores de empalme funcionan moviendo la última página hacia arriba, por lo que la historia dice "El final" antes del final de la secuencia. Como la historia ya no tiene sentido, la célula destruye ese mensaje y no produce la proteína asociada. Al igual que tirarías un libro que no tiene sentido con un final prematuro y leerías, "Érase una vez, el final".

Orientación selectiva de la huntingtina

Una desventaja de los medicamentos moduladores de corte y empalme como los identificados por PTC, sobre otros enfoques que están diseñados específicamente para apuntar solo a la secuencia de la huntingtina, son los "efectos fuera del objetivo". Los medicamentos como HTT -C2 también pueden cambiar el lugar donde se coloca "The End" en otros genes. Pero la buena noticia es que HTT -C2 parece afectar principalmente a la huntingtina sobre otros genes en dosis bajas. Cuando se realizaron experimentos para examinar todos los genes en las células tratadas, no se observaron efectos generalizados, incluso a niveles de dosis mucho más altos que los que se usarían



jamás. Esto sugiere que HTT -C2 es sorprendentemente capaz de discriminar entre solo el gen de la huntingtina, a pesar del potencial para alterar los niveles de otros genes.

Los efectos son ajustables y reversibles.

Pero todos los experimentos anteriores se realizaron con células en un plato. ¿Qué sucede cuando le das HTT -C2 a un organismo completo? ¿Tiene el mismo efecto? ¿Puede reducir la huntingtina en el cerebro? Para responder a esas preguntas, los investigadores de PTC recurrieron a modelos de ratón de HD.

“ Este nuevo tipo de enfoque, que logra la reducción de la huntingtina con una píldora, podría cambiar las reglas del juego para los pacientes que han dudado acerca de los tipos de enfoques más invasivos. ”

Los ratones fueron alimentados con HTT -C2 todos los días. Sí, leyó correctamente: a los ratones se les administró este medicamento por vía oral. ¡Esta es una gran diferencia con respecto a las terapias anteriores para reducir la huntingtina! Para aquellos que han seguido el campo de reducción de la huntingtina, las terapias anteriores han requerido una punción lumbar o una cirugía cerebral, ninguna de las cuales es ideal. Este nuevo tipo de enfoque, que logra la reducción de la huntingtina con una píldora, podría cambiar las reglas del juego para los pacientes que han dudado sobre tratamientos más invasivos.

De manera alentadora, cuanto más HTT -C2 recibieron los ratones, más se redujo la huntingtina. Esta es una gran noticia porque sugiere que la dosis de HTT -C2 se puede ajustar activamente para cambiar la cantidad de huntingtina que se reduce. Todavía no sabemos cuánto se debe reducir la huntingtina total en las personas para producir efectos



beneficiosos sin ser dañinos, por lo que esta es una gran ventaja de seguridad: si la huntingtina no se reduce lo suficiente, se puede administrar más medicamento, y si se reduce la huntingtina demasiado, se puede reducir la dosis.

Otro hallazgo emocionante es que los efectos de HTT -C2 fueron rápidamente reversibles. Apenas 10 días después de la finalización del tratamiento, los niveles de huntingtina volvieron a los que se observaban antes del tratamiento. Esta es otra gran ventaja de seguridad: el "lavado" de este fármaco es muy rápido, lo que significa que el tiempo que tarda el fármaco en abandonar el sistema del paciente será relativamente rápido. Si se observa una consecuencia negativa después de administrar HTT -C2, los efectos pueden revertirse rápidamente. Sin embargo, 10 días es la línea de tiempo de lavado en ratones y esto probablemente será diferente en las personas.

Reduce la huntingtina en el cerebro y el cuerpo.

El tratamiento con HTT -C2 se dirige tanto a las copias expandidas como a las no expandidas de la huntingtina, a diferencia de los enfoques actuales basados en ASO de Wave Life Sciences que solo se enfocan en la copia expandida. Debido a que todavía se necesita la copia de la huntingtina no expandida para llevar a cabo sus funciones normales dentro de las células, es importante realizar un seguimiento de la cantidad de ambas copias que se reducen.



Los moduladores de empalme cambian la historia genética: mueven el final hacia arriba para que ya no tenga sentido para la célula. De la misma manera que tiramos un libro que dice “El Fin” a la mitad, la célula degrada el mensaje genético que ya no tiene sentido.

Cuando los investigadores observaron los cerebros de ratones con EH a los que se les administró HTT -C2, observaron una reducción de alrededor del 50 % de la huntingtina tanto expandida como no expandida en todo el cerebro. Esto se incluye en las regiones más sensibles a la EH, lo que sugiere que HTT -C2 está teniendo un efecto en las áreas donde más se necesita.

La huntingtina se expresa en todos los tipos de células del cuerpo, no solo en el cerebro. Entonces, si bien conocemos los efectos de la EH en el cerebro porque los cambios allí controlan las partes más evidentes de la enfermedad, como los cambios de humor y la corea , también hay efectos en otros tejidos, como el corazón y los músculos. Debido a esto, también puede ser beneficioso reducir la huntingtina en todos los tejidos, no solo en el cerebro.



Cuando los autores evaluaron cuánto HTT -C2 redujo la huntingtina en el tejido fuera del cerebro, descubrieron que en realidad era mucho más alto que en el cerebro: ¡se redujo en más del 90%! Si bien la investigación sugiere que se toleraría una reducción del 50 %, es probable que el 90 % sea demasiado.

Por razones de seguridad, los investigadores de PTC modificaron aún más el fármaco cambiando la estructura química, lo que resultó en otro fármaco al que llamaron HTT -D3. Cuando se administró a ratones, HTT -D3 mostró una reducción de la huntingtina tanto en el cerebro como en el cuerpo a niveles iguales de alrededor del 50 %.

“ Los moduladores de empalme, como el HTT-D3 de este artículo y el PTC-518 del programa de descubrimiento de fármacos de PTC, parecen marcar todas las casillas: reducen la huntingtina tanto dentro como fuera del cerebro, se pueden tomar por vía oral, no pasan por la sangre. barrera cerebral y son selectivos para la huntingtina. ”

¿Qué sigue para los moduladores de empalme en HD?

Los moduladores de empalme son un nuevo y emocionante enfoque para reducir la huntingtina. De manera alentadora, un medicamento similar llamado risdiplam ya recibió la aprobación de la FDA y actualmente se usa para tratar otra enfermedad neurodegenerativa , la atrofia muscular espinal. Esto fortalece la posibilidad de que se pueda usar algo similar para tratar la EH.

Si bien HTT -D3 se utilizó como fármaco de prueba de concepto en este documento, PTC Therapeutics está avanzando con un fármaco diferente descubierto utilizando su tubería. Este medicamento se llama PTC-518. El ensayo de seguridad de Fase 1 para PTC-518 en personas sin EH está en curso, pero los resultados provisionales sugieren que el ensayo va bien. Hasta el momento, el fármaco ha sido bien tolerado sin efectos



adversos. El fármaco activa la huntingtina y la expresión se reduce de manera dependiente de la dosis, de forma similar a lo que se observó en modelos de ratón. Está previsto que su ensayo de fase 2 en pacientes con EH comience a finales de 2022.

Los moduladores de empalme, como HTT -D3 de este artículo y PTC-518 del programa de descubrimiento de fármacos de PTC, parecen marcar todas las casillas: reducen la huntingtina tanto dentro como fuera del cerebro, se pueden tomar por vía oral, no pasan por el cerebro sanguíneo. barrera , y son selectivos para la huntingtina. En un año de noticias difíciles para la investigación de la EH, casi parece demasiado bueno para ser verdad. Pero en este momento, los datos parecen muy prometedores y la comunidad HD está ansiosa por recibir noticias prometedoras.