

Los científicos identifican con precisión cómo funciona la pridopidina en modelos de la enfermedad de Huntington

Nuevos estudios señalan con precisión cómo actúa el fármaco pridopidina en modelos de enfermedad de Huntington

Por la Dra. Rachel Harding

12 de junio de 2021

Editado por la Dra. Leora Fox

La pridopidina es un fármaco desarrollado para tratar la enfermedad de Huntington (EH) y ahora los científicos tienen una comprensión más clara de cómo funciona en el cuerpo y el cerebro. En una serie de artículos académicos, los investigadores descubrieron que la pridopidina está funcionando dirigiéndose a una proteína receptora particular llamada S1R. Con este nuevo entendimiento, los investigadores creen que la pridopidina podría ser un medicamento eficaz para ayudar a tratar enfermedades neurodegenerativas como la EH.

¿La pridopidina te suena familiar?

El fármaco pridopidina ha sido investigado por investigadores durante mucho tiempo para intentar comprender cómo podría usarse para tratar enfermedades neurodegenerativas y específicamente la EH. Durante este tiempo, se le han llamado algunas cosas diferentes, incluidos ACR16 y Huntexil, pero nos quedaremos con su nombre actual en este artículo, pridopidina.



Los científicos han estado ocupados en el laboratorio trabajando con pridopidina para intentar comprender mejor exactamente cómo podría estar funcionando

La pridopidina se descubrió originalmente como un medicamento que podría ayudar a tratar los síntomas motores de la EH y se pensaba que regulaba una sustancia química llamada dopamina. Debido a que la dopamina es tan importante para la forma en que nuestro cerebro controla el movimiento y la motivación, lapridopidina se probó en algunos ensayos clínicos diferentes para ver

si podría mejorar la función motora en personas con EH. Estos estudios incluyeron HART, MermaiHD y PRIDE-HD, y todos demostraron que la prídopidina era un fármaco seguro. También observaron si la prídopidina mejoraba los síntomas del movimiento en cientos de personas con EH, pero desafortunadamente no se observó una mejora significativa.

Quizás se pregunte por qué todavía hay interés en este medicamento si hasta ahora los ensayos clínicos no alcanzaron sus objetivos clave. Bueno, una de las razones es que aunque la prídopidina no mejoró significativamente la función motora en personas con EH, el estudio PRIDE-HD sí indicó que una medida llamada Capacidad Funcional Total o TFC se mantuvo mejor en personas con EH. Los puntajes de TFC miden qué tan bien las personas pueden desempeñarse en tareas como administrar sus hogares y sus finanzas, la capacidad para trabajar, conducir, cocinar y realizar otras actividades cotidianas. Se encontraron resultados de TFC similares y prometedores en las extensiones de etiqueta abierta de los ensayos HART y PRIDE donde los pacientes del ensayo original continuaron tomando prídopidina durante un período de tiempo más largo.

Hubo cierta controversia entre los científicos cuando esto se publicó originalmente en cuanto a si esto significaba que la prídopidina todavía era prometedora como un medicamento que podría ralentizar la progresión de los síntomas de la EH, lo que a menudo se denomina terapia modificadora de la enfermedad.

Identificar los detalles precisos de cómo funciona la prídopidina

A fines de 2020, la compañía Prilenia comenzó un gran ensayo clínico de fase III llamado PROOFHD para probar la prídopidina en un grupo más grande de personas con EH durante mucho más tiempo, en busca de pruebas concluyentes de una mejor TFC. Este ensayo aún está en proceso de reclutar 480 pacientes y se extenderá hasta mediados de 2023.

Al mismo tiempo que se desarrolla esta serie de ensayos, los científicos han estado ocupados en el laboratorio trabajando en la prídopidina para tratar de comprender mejor exactamente cómo podría estar funcionando. Este tipo de experimentos esperan descubrir el mecanismo de acción de la prídopidina, un término utilizado por los científicos para describir los detalles esenciales de cómo la toma de un medicamento produce el cambio en los síntomas que esperamos que proporcione a los pacientes.

Una cosa que surgió de estos estudios de mecanismo de acción es que, aunque la prídopidina afecta la dopamina química del cerebro, en realidad estaba teniendo un efecto mucho más fuerte en un aspecto totalmente diferente de la biología de la EH, a través de un receptor químico llamado receptor sigma-1.

Los primeros conocimientos sobre estas nuevas ideas sobre cómo funciona la pridopidina se presentaron el año pasado en la reunión del Huntington Study Group y la conferencia EHDN, pero ahora se publican formalmente en revistas científicas revisadas por pares. Los autores de estos artículos provienen de instituciones académicas de todo el mundo, así como de Prilenia, y argumentan que estos nuevos datos respaldan la idea de que tratar a las personas con EH con pridopidina debería ralentizar el curso de la EH.

¿Qué hace la pridopidina cuando la toma como medicamento?

En estos nuevos artículos se muestra que la pridopidina se dirige a una proteína específica llamada S1R o el receptor sigma-1. Gran parte de la proteína S1R se encuentra en células y tejidos del cerebro, particularmente en regiones importantes en la EH. La proteína S1R es importante para muchos procesos diferentes que ayudan a las células nerviosas a sobrevivir bajo diferentes tipos de estrés. Las células nerviosas y cerebrales de las personas con EH están sometidas a una gran cantidad de tensiones diferentes causadas por la versión mutante de la proteína huntingtina que se produce debido a la mutación de la EH. La pridopidina puede aliviar algunas de esas tensiones al dirigirse a la proteína S1R, lo que ayuda a estas células nerviosas a sobrevivir.

En las personas con EH, sabemos que la fuente de energía de la célula, la mitocondria, no funciona correctamente, lo que genera estrés en las células del cerebro y del cuerpo. En la primera de esta serie de nuevas publicaciones académicas, los investigadores investigaron cómo la pridopidina afectaba la forma en que funcionan las mitocondrias en diferentes modelos de EH. Cuando los modelos de ratón de EH se tratan con pridopidina, se demostró que se dirige a S1R, lo que ayuda a que las mitocondrias vuelvan a funcionar con más normalidad. Los mismos efectos también se observaron en experimentos que tratan células nerviosas de pacientes con EH en una placa con pridopidina. En general, este artículo sugiere que la pridopidina restaura la función normal de las mitocondrias en diferentes modelos de EH dirigiéndose a S1R.

En el segundo artículo, los investigadores investigaron si la pridopidina alivió otra forma de estrés en las células nerviosas relacionadas con una parte de nuestra maquinaria celular llamada retículo endoplásmico o ER. Una de las principales funciones de la sala de emergencias es actuar como una fábrica y un almacén que puede producir proteínas y grasas y enviarlas por toda la célula. En la EH, el ER está estresado y deja de funcionar como debería debido a la proteína huntingtina mutante que ralentiza la producción. En este estudio se demostró que la pridopidina mejora el estrés del RE en las células de la EH en un plato. Sin embargo, si los científicos eliminaron el S1R de las células, las mejoras observadas con el tratamiento con pridopidina desaparecieron, lo que sugiere que la pridopidina actúa a través del S1R. Los científicos continuaron demostrando que apuntar a S1R era fundamental para aliviar el estrés de ER de muchas maneras diferentes,

En el artículo final, los científicos revisaron datos que muestran que el S1R puede asociarse con el colesterol, un tipo de molécula de grasa. Sugieren que cuando las células se tratan con pridopidina dirigida a la proteína S1R, esto detiene la asociación de S1R y colesterol. Como separar a un par de empleados holgazanes, cuando el S1R y el colesterol no pueden asociarse tanto, la maquinaria de la sala de emergencias funciona mejor. Esto podría ser responsable de las mejoras observadas en las células de la EH y en los ratones que recibieron pridopidina.

¿Qué sigue para la pridopidina?

Estos artículos recientes son importantes para mostrar que la pridopidina está logrando mejoras en diferentes indicadores de estrés tanto en células como en modelos animales de EH. Lo que queda por ver es si estas mejoras observadas en el laboratorio se pueden medir de manera concluyente y convincente en pacientes en un ensayo clínico. Obviamente, este es un experimento mucho más difícil de hacer, pero es de esperar que el estudio PROOF-HD nos dé algunas respuestas concretas.

Rachel Harding no tiene ningún conflicto de intereses que declarar. Para obtener más [información sobre nuestra política de divulgación](#), consulte nuestras [Preguntas frecuentes](#) ...

GLOSARIO

Capacidad funcional total Una escala de calificación estandarizada para la función en HD, utilizada para evaluar la capacidad para trabajar, manejar las finanzas, realizar tareas domésticas y tareas de autocuidado.

Reticulo endoplásmico parte de la célula que, entre otras cosas, almacena el exceso de calcio

proteína huntingtina La proteína producida por el gen de la EH.

neurodegenerativo Una enfermedad causada por el mal funcionamiento progresivo y la muerte de las células cerebrales (neuronas).

ensayo clínico Experimentos cuidadosamente planeados diseñados para responder preguntas específicas sobre cómo una droga afecta a los seres humanos.

mitocondrias diminutas máquinas dentro de nuestras células que procesan el combustible en energía, lo que permite que las células funcionen

fase III La fase en el desarrollo de un nuevo tratamiento en la que se realizan ensayos clínicos con muchos pacientes para determinar si el tratamiento es eficaz.

dopamina Un químico de señalización (neurotransmisor) involucrado en el control del movimiento, el estado de ánimo y la motivación.

Receptor una molécula en la superficie de una célula a la que se adhieren los químicos de señalización

© HDBuzz 2011–2021. El contenido de HDBuzz es gratuito para compartir, bajo una atribución de Creative Commons–ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz no es una fuente de asesoramiento médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 13 de junio de 2021 —Descargado de <https://en.hdbuzz.net/307>

