



Desempaquetando la prensa sobre terapia génica reciente

Voyager Therapeutics está cambiando hacia una nueva tecnología para administrar la terapia génica y se aleja de un ensayo clínico previsto para la EH. Pero esto podría conducir a fármacos menos invasivos a largo plazo, y muchas otras empresas están trabajando en terapias genéticas para la EH.

Por la Dra. Leora Fox y la Dra. Sarah Hernandez 16 de agosto de 2021 Editado por el Dr. Jeff Carroll

Un reciente anuncio de Voyager Therapeutics esbozó un cambio en la estrategia de la empresa hacia una nueva y emocionante tecnología para la administración de la terapia génica. Desafortunadamente esto también significa que a corto plazo han abandonado los planes anteriores de probar una terapia génica para la EH en personas con EH. Si bien esta noticia es decepcionante, la decisión de adoptar un nuevo enfoque ahora podría conducir potencialmente a un tratamiento de EH más seguro, más preciso y menos invasivo a largo plazo.

Esta noticia brinda una oportunidad para que el equipo de HDBuzz hable más sobre el panorama actual y compartir las últimas noticias del proceso de terapia génica.

Una breve recapitulación genética

Antes de entrar en el proceso de la terapia génica de la EH, repasemos algunos aspectos genéticos básicos. Con la llegada de las vacunas COVID basadas en ARN, todos hemos escuchado mucho sobre el ARN. Pero, ¿en qué se diferencia el ARN del ADN y qué significa si modificamos cualquiera de estos?



El ADN es como un plano para sus células, que contiene todas las instrucciones genéticas necesarias. Los enfoques de terapia génica introducen material genético para alterar el resultado de ese plano sin cambiarlo directamente.

Puedes pensar en el ADN como un plano: es el plan maestro a nivel genético para cada célula de tu cuerpo. Para garantizar que el plan maestro se mantenga en perfectas condiciones, las células hacen copias de ADN para trabajar cuando producen proteínas. Esa copia del ADN es ARN. Debido a que el ARN es solo una copia, puede usarse bien, sin mucho cuidado, si se estropea un poco. Si lo hace, la célula puede hacer otra copia de ARN a partir del plano de ADN, y ¡Voilà! La célula tiene una nueva copia de ARN que puede utilizar para producir más proteínas.

Los científicos han aprovechado este conocimiento para encontrar formas inteligentes de hacer que las células produzcan más o menos cantidad de las proteínas que les interesan.

Aplicando esto a la reducción de la huntingtina

En el caso de la enfermedad de Huntington, estamos interesados en reducir la producción de la proteína huntingtina que daña las células, lo que se conoce como reducción de la huntingtina. Eso se puede hacer de 2 formas:

- 1) Destruir las copias de ARN a medida que se producen, pero dejar intacto el plano del ADN. Esta es la estrategia detrás de los oligonucleótidos antisentido (ASO), como los que se estaban probando en los ensayos de Roche y Wave.
- 2) Modificar el mensaje del plano de ADN, para que no pueda ser copiado en ARN o contenga nuevas instrucciones que ayuden a destruir el ARN. Este enfoque es a lo que nos referimos cuando decimos "terapia génica": cambia lo que se hace a partir del plano sin alterarlo.

Aunque las dos estrategias anteriores, en última instancia, acaban reduciendo la producción de proteína huntingtina, son diferentes por varias razones. La principal diferencia es que destruir solo la copia de ARN requiere dosis repetidas. Debido a que la célula todavía tiene el modelo de ADN original para la proteína huntingtina, continuará produciendo más copias de ARN. Entonces, a menos que la copia se destruya constantemente, la proteína huntingtina se seguirá produciendo. Si bien las dosis repetidas pueden parecer una molestia, este tipo de enfoque significa que el efecto de cualquier medicamento que se dirija solo al ARN eventualmente desaparecerá, un beneficio de seguridad adicional.

Los enfoques de terapia génica para la reducción de la huntingtina, como los que están siguiendo uniQure y Voyager, apuntan a la huntingtina con una entrega única de instrucciones genéticas a las células del cerebro. Estas instrucciones indican a las células que produzcan continuamente moléculas de ARN que pueden interferir con la producción de huntingtina, lo que conlleva una disminución de los niveles de la proteína. Este es un tipo de enfoque único: no es necesario repetir las dosis. Pero algo a considerar es que este enfoque también significa que si hay otros efectos debido a la disminución de la huntingtina, no hay vuelta atrás.

Es importante tener en cuenta que, aunque se añada ADN en estos enfoques de terapia génica, el ADN de una persona no se edita. Esto significa que, si bien la terapia génica tendrá beneficios en la persona que está siendo tratada, no se transmitirá a las generaciones futuras. Eso requeriría una estrategia de edición de genes como CRISPR.

"El anuncio contenía mucha información corporativa y de inversores, pero el contenido científico se centraba en un sistema mejorado de administración de terapia génica y en una plataforma de descubrimiento patentada, que en combinación podrían permitir Voyager desarrollar métodos menos invasivos para administrar terapias génicas para enfermedades raras como la EH. "

Las estrategias actuales de terapia génica para enfermedades cerebrales como la EH requerirían una cirugía cerebral,

ya que estos fármacos que alteran el ADN no pueden atravesar la barrera del cerebro. Esta importante limitación es algo que la Voyager quería evitar.

¿Qué compartió Voyager?

El 9 de agosto de 2021, Voyager Therapeutics emitió un comunicado de prensa sobre sus finanzas, las recientes transiciones de liderazgo y, lo que es más importante, un cambio importante en su canal científico. El anuncio contenía mucha información corporativa y de inversores, pero el contenido científico se centraba en un sistema mejorado de administración de terapia génica y una plataforma de descubrimiento patentada, que en combinación podrían permitir a Voyager desarrollar métodos menos invasivos para administrar terapias génicas para enfermedades raras como la EH.

Al igual que las terapias genéticas anteriores desarrolladas por Voyager (y otras compañías, como uniQure), la entrega implica el empaquetamiento de fármacos genéticos dentro de un virus inofensivo llamado AAV. En el campo de la terapia génica de la EH, los VAA se utilizan para suministrar instrucciones genéticas que hacen que las células desvíen un ala diminuta de su maquinaria hacia la producción de un "antídoto" genético para el gen expandido de la EH.

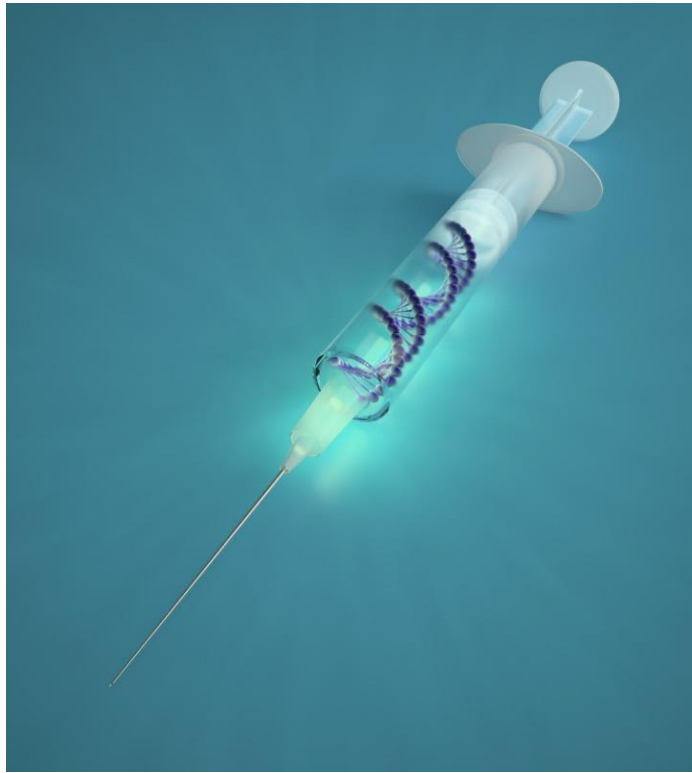
Voyager ha desarrollado un nuevo empaque de AAV patentado y ha recopilado evidencia de monos de que estos AAV pueden administrarse con mayor seguridad, potencia y precisión. También han invertido en un nuevo sistema de descubrimiento para identificar y mejorar los AAV para otras enfermedades y objetivos farmacológicos.

¿Qué significa esto para la terapia génica de la EH?

Mientras que la administración de terapias de EH con AAV ha requerido hasta ahora una cirugía cerebral, los fármacos desarrollados con la nueva plataforma de Voyager pueden diseñarse para administrarse mediante una inyección en la sangre, por lo que existe la posibilidad de una administración menos invasiva al cerebro.

El comunicado de prensa compartió que Voyager cambiará su enfoque hacia las nuevas tecnologías y se alejará de antiguas existentes. La ventaja es la tecnología de nueva generación; la desventaja es que esto significa que Voyager ya no seguirá con la terapia que habían desarrollado anteriormente para la EH. Este fármaco, el VY-HTT01, estaba destinado a ser el foco de un ensayo de seguridad clínica planificado llamado VYTAL, que habría comenzado a finales de este año. Aún no se había reclutado a ningún participante; ya que aún se encontraba en las primeras fases de planificación.

Aunque la pérdida de una terapia génica que se acercaba a la clínica es un revés significativo a corto plazo, el cambio de enfoque de Voyager ahora, para adaptarse a un nuevo desarrollo científico, ofrece una nueva y potencialmente mejor vía terapéutica para la EH.



El nuevo enfoque de Voyager explorará una terapia génica para la EH que puede administrarse por vía intravenosa y aún llegar al cerebro: un nuevo y emocionante avance.

Otras terapias genéticas en proceso

Afortunadamente, hay otras compañías que trabajan en enfoques de terapia génica, que también han proporcionado actualizaciones públicas recientes sobre sus ensayos en curso o futuros para la enfermedad de Huntington. A continuación, proporcionamos breves resúmenes de cada uno de ellos; estén atentos para obtener actualizaciones adicionales a medida que avanzan estos esfuerzos.

La primera compañía en salir de la puerta de la terapia génica de la EH fue uniQure, que está desarrollando una terapia vírica conocida como *AMT-130*, cuyo objetivo es proporcionar instrucciones a las células cerebrales para la fabricación de un tipo especial de ARN que encuentre y destruya el ARN del gen de la huntingtina. De esta manera, la terapia génica se puede utilizar para inducir permanentemente la disminución de la huntingtina. Después de muchos años de trabajo cuidadoso en animales, uniQure lanzó su estudio de seguridad y, a partir de este verano, han podido completar con entusiasmo las cirugías para 12 de los 26 pacientes planificados. Un calendario estrictamente regulado ha permitido al equipo monitorear cuidadosamente cualquier problema de seguridad, y hasta ahora no ha surgido ninguno.

Otras compañías que se encuentran en las fases preclínicas de desarrollo de terapias génicas basadas en virus para reducir la huntingtina incluyen a Spark, Sanofi y AskBio.

Otro enfoque de terapia génica para la reducción de la huntingtina se basa en una nueva herramienta conocida como Dedo de Zinc. Hemos estado escribiendo sobre este enfoque en HDBuzz desde 2012, y más recientemente (2019) sobre un estudio a gran escala de las herramientas en ratones con EH. Recientemente, la compañía farmacéutica japonesa Takeda se ha hecho cargo del programa de EH de Sangamo Therapeutics, que

inicialmente desarrolló los fármacos. Una de las principales ventajas del método Dedo de Zinc para reducir la huntingtina es que permite el silenciamiento selectivo solo del gen de la huntingtina mutante, al tiempo que evita la copia normal que tienen casi todos los pacientes con EH.

Estrategias dirigidas a la copia del ARN

Mencionamos la estrategia de entrega múltiple que utilizaron Roche y Wave en los ensayos que concluyeron sin éxito esta primavera. A pesar de estos contratiempos, los ASO y otras estrategias basadas en ARN todavía se están desarrollando activamente como terapias de EH.

Wave Life Sciences ha rediseñado la química de sus fármacos ASO, lo que podría conducir a una mejor potencia y la capacidad de utilizar dosis más bajas en personas con EH. Han anunciado planes para lanzar un ensayo de seguridad de un nuevo ASO para fines de 2021. El fármaco se llama WVE-003 y se dirige a la forma expandida de la huntingtina.

Novartis y PTC Therapeutics están desarrollando medicamentos llamados moduladores de empalme que también se dirigen al ARN de la huntingtina, pero que pueden administrarse por vía oral. Hemos hablado del fármaco de Novartis, branaplam, en un artículo reciente: está previsto iniciar un ensayo en pacientes con EH a finales de 2021.

"Los amplios esfuerzos de otras compañías en el espacio de la terapia génica, y más allá, sugieren que se están aplicando muchas estrategias realmente interesantes al problema de la EH. "

NeuBase Therapeutics está desarrollando un fármaco ASO llamado NT0100 que también tiene como objetivo apuntar solo a la forma expandida de huntingtina.

A finales de julio, una empresa llamada Vico Therapeutics recibió un estatus terapéutico especial para enfermedades raras, conocido como Designación de fármaco huérfano, para desarrollar su ASO para la EH, conocido como VO659.

Compañías como Atalanta y Alnylam/Regeneron están desarrollando formas de reducir la huntingtina a través del ARN de interferencia (ARNi) que, de forma similar a los ASO, se dirigen a las copias de ARN y requerirían múltiples entregas.

Incluso más enfoques

Hay más estrategias en proceso, algunas de las cuales también se basan en la terapia génica o la destrucción de copias de ARN, como apuntar a la expansión de las repeticiones de CAG, que están siendo exploradas por compañías como Triplet Therapeutics y LoQus23 Therapeutics.

También existen muchos enfoques para el desarrollo de fármacos para la EH que difieren de la genética, pero se centran en abordar otros aspectos de la biología de la EH, como preservar o impulsar las conexiones entre neuronas, o tratar la agresividad, los problemas de memoria o los problemas de movimiento. Esos que ya se están probando en humanos, los exploramos en un resumen reciente de ensayos clínicos. Otras compañías tienen programas preclínicos dirigidos a estrategias como limpiar la proteína huntingtina existente que ensucia las células cerebrales, suprimir la inflamación en el cerebro con la EH y más: las nuevas incorporaciones a la investigación de la EH son bastante frecuentes ¡(y muy bienvenidas)!

Mensaje para llevar a casa

La terapia genética para las enfermedades cerebrales se encuentra entre los enfoques más vanguardistas para intentar luchar contra la EH. Al igual que con cualquier campo nuevo, es probable que haya muchos altibajos en el camino hacia un tratamiento. La reciente actualización de Voyager es un buen ejemplo de ello; si bien es decepcionante que no vayan a realizar el ensayo previsto para finales de este año, es muy emocionante que hayan desarrollado estas nuevas tecnologías y quieran aplicarlas para ayudar a las familias de la EH. Los amplios esfuerzos de otras compañías en el espacio de la terapia génica, y más allá, sugieren que se están aplicando muchas estrategias realmente interesantes al problema de la EH.

Leora Fox trabaja para Huntington's Disease Society of America, que tiene relaciones y acuerdos de no divulgación con algunas de las empresas mencionadas en este artículo, incluidas Voyager, Roche, Wave, uniQure, Spark, Sanofi, Novartis y Triplet. Sarah Hernandez y Jeff Carroll no tienen ningún conflicto que revelar. Para obtener más información sobre nuestra política de divulgación, consulte nuestras preguntas frecuentes ...

GLOSARIO

ASO Un tipo de tratamiento de silenciamiento génico en el que se utilizan moléculas de ADN especialmente diseñadas para desactivar un gen.

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

Interferencia de ARN Un tipo de tratamiento de silenciamiento génico en el que se utilizan moléculas de ARN especialmente diseñadas para desactivar un gen.

inflamación Activación del sistema inmunológico, que se cree que está involucrado en el proceso de la EH
terapéuticos tratamientos

neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información.

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa.

AAV un virus que puede usarse para administrar medicamentos de terapia génica a las células. AAV significa virus adenoasociado.

ARN la sustancia química, similar al ADN, que forma las moléculas de "mensaje" que las células utilizan como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican proteínas.

© 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 16 de agosto de 2021 (descargado de <https://en.hdbuzz.net/310>)