

Avances en la terapia génica para la enfermedad de Huntington

La inyección simple de un nuevo tratamiento reduce la actividad del gen responsable de la enfermedad de Huntington durante varios meses en un ensayo con ratones.

La enfermedad de Huntington es un desorden genético que afecta a una de cada 10.000 personas aproximadamente y que afecta a las células nerviosas del cerebro. Los principales síntomas neurológicos de esta enfermedad afectan al movimiento, la cognición y el comportamiento.

La mayoría de síntomas se muestran durante la edad adulta y actualmente no existe ninguna cura o tratamiento para ralentizar la progresión de la enfermedad. Los síntomas acostumbran a progresar a lo largo de 10 a 25 años, hasta que la persona afectada finalmente muere.

Ahora, un equipo liderado por el Dr. Mark Isalan, antiguo jefe de grupo en el Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona y actualmente investigador en el Imperial College de Londres, ha diseñado una proteína terapéutica llamada “dedo de zinc”.

La enfermedad de Huntington está causada por la mutación de un gen. El dedo de zinc es una proteína que apunta hacia las copias mutantes del gen de Huntington y reprime su capacidad para generar proteínas dañinas.

En un nuevo estudio llevado a cabo con ratones y que acaba de publicar la revista *Molecular Neurodegeneration*, se muestra cómo la inyección de dedos de zinc consigue reprimir las copias mutantes del gen, al menos, durante seis meses.

En un trabajo anterior, el equipo de Isalan ya había conseguido frenar la actividad del gen mutante durante unas semanas y mostraba retroceso de los síntomas dañinos en los animales afectados por esta enfermedad. Al modificar los ingredientes de los dedos de zinc, los científicos han sido capaces de ampliar estos efectos a diversos meses reprimiendo el gen causante de la enfermedad todo este tiempo y sin observar ningún efecto secundario dañino. Ello ha sido posible al hacer el dedo de zinc tan visible para el sistema inmune como sea posible.

Resultados prometedores con vistas a tratar la enfermedad de Huntington

El Dr. Mark Isalan, líder del proyecto que actualmente se encuentra en el Departamento de Ciencias de la Vida en el Imperial College de Londres y antiguo miembro del CRG, comentó “estamos absolutamente emocionados por nuestros resultados recientes, que apuntan a ser prometedores para el tratamiento de la enfermedad de Huntington”.

“Sin embargo, mientras estos alentadores resultados en ratón muestran que los dedos de zinc podrían ser buenos candidatos para avanzar hacia un ensayo con humanos, todavía necesitamos trabajar mucho para responder cuestiones importantes sobre la seguridad de su intervención, la efectividad del tratamiento de forma repetida, sobre si existen efectos secundarios a medio y largo plazo, y sobre si se podrían ampliar e incrementar los beneficios del tratamiento más allá de los seis meses”, explica Isalan.

“En este estudio no nos hemos centrado en observar si la represión de la actividad del gen de Huntington afecta a los síntomas de la enfermedad y ésta es obviamente una cuestión muy importante. Sin embargo, tenemos motivos para confiar en su funcionamiento, pues nuestros estudios previos mostraron que al reprimir este gen se reducían los síntomas de forma significativa.”

Esta investigación es el resultado de un viaje que empezó con el trabajo del equipo de Mark Isalan en el Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona hasta llegar a los resultados obtenidos ahora en el Imperial College de Londres. “Si todo va bien y conseguimos más resultados positivos, nos gustaría empezar un ensayo clínico en los próximos cinco años para ver hasta que punto este tratamiento puede ser efectivo y seguro en humanos. Estamos buscando financiación y socios en la industria para llevarlo a cabo”, añade Isalan. Además de ser el punto de partida para esta investigación, el CRG cuenta también con la propiedad de las patentes principales para proteger esta tecnología y está comprometido con su transición desde el laboratorio hasta la sociedad en forma de beneficio real.

¿Cómo funcionan los dedos de zinc?

Se sabe que la mutación en el gen de Huntington causa niveles tóxicos de la proteína que se agrega en el cerebro. Prevenir la actividad de este gen podría, teóricamente, parar la enfermedad pero ello es difícil de conseguir.

El gen está presente en muchos tipos celulares diferentes del cerebro y ello hace que sea muy difícil de abordar. Además, cada paciente cuenta con una copia no mutante de dicho gen y los científicos deben evitar actuar sobre esta copia para no causar efectos secundarios indeseados.

Los dedos de zinc se pegan a la secuencia del ADN en el gen de Huntington y “apagan” la expresión de dicho gen. “No sabemos exactamente cómo la mutación del gen de Huntington causa la enfermedad, pero sí que sabemos que al inhibir la mutación de este gen cortamos el problema desde su base – sin darle oportunidad a actuar,” comenta el Dr. Isalan.

Al dirigir el tratamiento hacia el ADN de este gen, la terapia con dedos de zinc permite actuar desde el inicio y reducir así la necesidad de tratamientos frecuentes como sucede con otras terapias potenciales para esta enfermedad.

En el estudio, los investigadores inyectaron dedos de zinc a 12 ratones con enfermedad de Huntington. Tras examinar los cerebros de los ratones después de la inyección inicial en diferentes intervalos, los investigadores observaron que el 77% había reprimido la expresión dañina y errónea al cabo de tres semanas, el 61% a las seis semanas, y el 48% a las doce semanas.

Tras 24 semanas después de la inyección inicial, todavía había un 23% de represión, lo cual todavía se considera útil a nivel terapéutico. El equipo de Isalan está trabajando ahora en encontrar vías para alargar el periodo de represión incluso más tiempo.

Referencia: Carmen Agustín-Pavon, Michael Mielcarek, Mireia Garriga-Canut, and Mark Isalan. “Deimmunization for gene therapy: host matching of synthetic zinc finger constructs enables long-term mutant Huntingtin repression in mice” *Molecular Neurodegeneration*. 2016. DOI: [10.1186/s13024-016-0128-x](https://doi.org/10.1186/s13024-016-0128-x)

Para más información y entrevistas:

Centro de Regulación Genómica (CRG) – Oficina de prensa - Laia Cendrós.
laia.cendros@crg.eu - Tel +34 93 316 0237 - Móvil +34 607 611 798