Conferencia sobre Terapia para la Enfermedad de Huntington 2025 - Día 2

HDBuzz informó actualizaciones en vivo sobre Bluesky desde la Conferencia sobre Terapia para la Enfermedad de Huntington 2025. Continúe leyendo para ver la cobertura del Día 2. #CHDI2025

Sarah Hernandez Rachel Harding Por la Dra. Sarah Hernandez, la Dra. Rachel Harding y la Dra. Tamara Maiuri

2 de marzo de 2025

Editado por la Dra. Sarah Hernandez y la Dra. Rachel Harding Publicado originalmente el 28 de febrero de 2025

¡Regresamos para el segundo día de la Conferencia sobre Terapia para la Enfermedad de Huntington del CHDI! Comenzamos con charlas interesantes sobre modificadores genéticos y cómo podemos avanzar hacia la terapia para la EH.

Avances en los modificadores genéticos hacia la medicina

La sesión de hoy se centra en los modificadores genéticos (genes que contribuyen a la edad de aparición de la enfermedad), descubiertos mediante estudios genéticos masivos que analizaron los niveles de cada gen en personas con el gen de la EH. Esto permitió a los investigadores identificar genes correlacionados con la aparición temprana o tardía de la EH. Los genes relacionados con la inestabilidad somática se identificaron como modificadores en amplios estudios genéticos, llamados GWAS (estudios de asociación del genoma completo). Los investigadores están avanzando los datos de los GWAS hacia la terapia. Esto no sería posible sin la colaboración entre científicos y la comunidad de la EH. ¡Súper emocionante!

Seung Kwak: No todo se trata de inestabilidad somática

Nuestro primer ponente en esta sesión es Seung Kwak, del CHDI, quien hablará sobre modificadores genéticos no relacionados con la inestabilidad somática. Estos modificadores pueden cambiar la aparición de la enfermedad entre 7 y 10 años (¡mucho!), pero no parecen afectar la inestabilidad somática.

Seung y otros investigadores están desarrollando un proceso para identificar más modificadores no relacionados con la inestabilidad somática y descubrir cómo alteran el inicio de los síntomas. Esto ayudará a identificar nuevas vías en la EH, diversificando

las posibles moléculas a las que los investigadores podrían dirigirse con nuevas terapias.

Una vez identificados estos genes, intentarán determinar qué características de la EH controlan, como la velocidad de progresión de la enfermedad o la aparición de los síntomas motores. Seung cree que diferentes modificadores podrían actuar a lo largo de la evolución de la EH, contribuyendo a diversos aspectos de su aparición. Al analizar qué genes podrían contribuir a qué momentos de la progresión de la EH, tendremos una mejor idea de cuándo podríamos o deberíamos intervenir con terapias dirigidas a cada paso.

Seung afirma que "no estamos solos", destacando que otras enfermedades son similares a la EH, como la SCA1, otra enfermedad neurológica también causada por la expansión de los CAG. Destaca la importancia de aprender de estas enfermedades, lo que puede ayudar a avanzar en nuestro conocimiento sobre la EH.

"Curiosamente, los modificadores de reparación sin desajustes parecen influir en la enfermedad de forma más temprana. Esto significa que si pudiéramos encontrar una manera de dirigirnos a estos "otros" modificadores, podríamos encontrar maneras de intervenir en etapas muy tempranas de la enfermedad".

Al aprovechar lo que sabemos sobre la EH para identificar modificadores (por ejemplo, las neuronas estriatales son las células más afectadas en la EH), podemos diversificar la forma en que identificamos modificadores y diversificar nuestro aprendizaje, así como los tipos de terapias que podríamos desarrollar. Esto podría ayudar a determinar si un enfoque combinatorio será la mejor opción.

Marcy MacDonald: Efectos de los "Otros" Modificadores

A continuación, Marcy MacDonald, miembro clave del equipo que identificó la mutación genética que causa la EH en 1993, ha dedicado su carrera a comprender mejor la EH para acercarnos a un tratamiento. Compartirá el trabajo de su equipo sobre los modificadores genéticos de la EH. Comienza destacando GeM-HD, un estudio genético masivo que definió por primera vez algunos de los modificadores genéticos de la EH. Marcy comentó que el estudio GeM-HD no habría sido posible sin la increíble colaboración que tenemos entre los investigadores de la EH y la comunidad de la EH.

Nos recuerda que los síntomas de la EH son el resultado de eventos complejos a nivel molecular. Apenas hemos comenzado a descubrir qué influye en la aparición de los síntomas, ¡y algunos genes ya están siendo atacados! Pero aún quedan descubrimientos por hacer a medida que obtenemos más datos.

Muchos de los modificadores que ya hemos mencionado en esta conferencia participan en la reparación de errores de apareamiento, un proceso importante para el cuidado de nuestro ADN. Estos son los mismos genes que participan en la inestabilidad somática.

Sin embargo, existe casi la misma cantidad de modificadores con una biología completamente diferente, que justifican un estudio más profundo para determinar cómo influyen en el inicio de los síntomas de la EH.

Marcy comparte datos que extraen modificadores en diferentes etapas de la enfermedad. Curiosamente, los modificadores de reparación sin desajustes parecen influir en la enfermedad en una etapa más temprana. Esto significa que si pudiéramos encontrar una manera de abordar estos "otros" modificadores, podríamos encontrar maneras de intervenir en etapas muy tempranas de la enfermedad.

También comparó modificadores genéticos en diferentes conjuntos de datos. Si bien existe cierta superposición, algunos modificadores son únicos para cada conjunto de datos. Sin embargo, varios conjuntos de datos muestran que los genes de reparación del ADN son comunes. Destaca que es importante comprender estas diferencias. Algunos modificadores influyen en los síntomas de movimiento de la EH, mientras que otros parecen afectar los síntomas de pensamiento. Quizás esto signifique que los modificadores subyacen a diferentes aspectos de la biología de la EH.

Dirigirse a estos modificadores específicos de cada aspecto podría ayudar a los científicos a desarrollar futuros tratamientos adaptados para tratar diferentes tipos de síntomas de la EH en diferentes momentos de la enfermedad. Esto podría brindar a los médicos especialistas en EH la opción de enfoques de medicina de precisión para tratar a los pacientes en el futuro. Marcy sugiere que podría haber modificadores específicos para diversos procesos biológicos, como el inicio de la expansión, la tasa de expansión, los efectos celulares específicos, la toxicidad celular y la respuesta a la pérdida neuronal. ¡Sería fantástico tener dianas para cada uno de estos aspectos únicos de la EH!

Además, insta a la comunidad a no pensar solo en qué células se pierden con el tiempo en la EH, sino también en los circuitos a los que corresponden. En su opinión, la pérdida de circuitos específicos es la causa subyacente de los diferentes síntomas de la EH.

Ahora está profundizando en modificadores específicos de la reparación no relacionada con el ADN, comenzando con uno llamado Lig1. Se han creado ratones que modelan los cambios genéticos en Lig1 mediante GWAS para que los investigadores puedan estudiar en profundidad cómo este gen influye en la EH.

“Algunos modificadores influyen en los síntomas de movimiento de la EH, mientras que otros parecen afectar los síntomas de pensamiento. Quizás esto signifique que los modificadores subyacen a diferentes aspectos de la biología de la EH.”

Otro modificador que mencionó es RRM2B, que está más involucrado en los síntomas motores y menos en los cognitivos. RRM2B ayuda a mantener las mitocondrias (el motor de la célula) sanas en condiciones de estrés. Marcy comparte muchos detalles

sobre los cambios genéticos exactos que se encontraron en estos GWAS. Destaca que se necesitaron 12,000 personas para observar estos cambios relacionados con RRM2B. ¡Resalta la importancia de que las familias con EH contribuyan a la investigación!

El siguiente modificador en la lista de Marcy es la secuencia CAA, que a veces interrumpe el tramo de repetición CAG dentro del gen huntingtina. Las investigaciones indican que este es el modificador más potente de la edad de inicio de los síntomas, lo que puede retrasar la aparición de los síntomas de la EH hasta 10 años. Destaca que la interrupción de la CAA no parece influir en la inestabilidad de la CAG, pero sí en los síntomas de la EH.

¿Cómo lo hace? No lo sabemos con certeza. Marcy cree que podría actuar indirectamente para afectar la inestabilidad o actuar directamente sobre ciertos tipos de neuronas, influyendo en su vulnerabilidad.

En esta charla magistral, Marcy concluye resumiendo que los diferentes síntomas se presentan en distintos momentos de la EH. Los modificadores genéticos identificados en los GWAS pueden ayudarnos a comprender mejor por qué ocurre esto y a desarrollar intervenciones para ayudar a modificar los signos y síntomas clínicos de la EH.

Margaux Hujoel: Lecciones sobre inestabilidad somática de 700.000 personas

Nuestra siguiente ponente es Margaux Hujoel, de la Universidad de Harvard. Su charla abordará lo que ha aprendido sobre las causas y consecuencias de la inestabilidad somática a partir de datos genéticos de 700.000 personas que donaron muestras, como sangre o líquido cefalorraquídeo, para la investigación.

Para comprender las variaciones genéticas en la EH y otras enfermedades, necesitamos conjuntos de datos masivos de miles de personas para garantizar la fiabilidad de los hallazgos. Gracias a los avances drásticos en las tecnologías de secuenciación genómica en las últimas décadas, ahora tenemos acceso a conjuntos de datos enormes, lo cual es muy prometedor.

Comienza resumiendo el concepto de que la EH se debe a la inestabilidad somática, la expansión constante de la repetición CAG causante de la enfermedad. Sin embargo, los investigadores aún no comprenden los detalles de por qué la inestabilidad es tan importante en la EH.

Margaux se aleja del gen huntingtina y estudia cómo se produce la inestabilidad somática a lo largo de todo el código genético (genoma) para ver qué lecciones se

pueden extraer desde una perspectiva más amplia. Otras enfermedades son causadas por repeticiones expandidas, por lo que podríamos aprender más sobre la EH estudiándolas.

Dos de estas enfermedades son la distrofia miotónica y la distrofia corneal de Fuchs, una enfermedad ocular. Las investigaciones sobre estas enfermedades muestran que los nuevos casos surgen debido a la inestabilidad de las repeticiones, que extiende una secuencia repetitiva de ADN a una longitud que causa la enfermedad, de forma muy similar a lo que ocurre en la EH.

En todo el mundo existen diversos biobancos: lugares que recolectan tejidos y fluidos donados por personas que viven con enfermedades. Utilizando muestras de estos biobancos, Margaux y su equipo están aprendiendo más sobre la inestabilidad somática, que tiene relevancia en diversas enfermedades.

“Hay 18 lugares diferentes en el genoma humano sensibles a la inestabilidad somática del CAG, 9 de los cuales se sabe que causan enfermedades.”

El análisis de repeticiones largas en el ADN presenta algunos desafíos técnicos, pero el equipo de Margaux ha encontrado una solución alternativa y ha descubierto que la gran mayoría de las expansiones ocurren solo en unos pocos genes, lo que ayuda a delimitar en qué debemos centrarnos.

Hay 18 lugares diferentes en el genoma humano sensibles a la inestabilidad somática del CAG, 9 de los cuales se sabe que causan enfermedades. Las muestras del biobanco de personas relacionadas permiten a Margaux y a su equipo mapear los cambios genéticos en el genoma a lo largo de varias generaciones. Descubrió que las expansiones del CAG tienden a expandirse con más frecuencia que a contraerse, y que las expansiones ocurren con mayor frecuencia con repeticiones de CAG más largas. Esto no es nuevo para los investigadores de la EH, pero nos interesa saber que este fenómeno no es exclusivo de la EH y que ocurre en todo el genoma.

También analizaron cómo las expansiones diferían entre distintos tipos de tejido, como el tejido sanguíneo y el cerebral. Esto es importante, ya que necesitamos saber qué biofluidos o tejidos podrían ser los más adecuados para rastrear la expansión y medir los cambios en la misma en próximos ensayos clínicos que buscan frenarla.

Margaux presentó datos de diversas enfermedades donde las expansiones repetidas eran más probables en la línea germinal (óvulos y espermatozoides) que en la sangre, y viceversa. Esto sugiere que las diferencias específicas del tipo celular en las enfermedades con repeticiones CAG podrían no ser las mismas, pero la especificidad del tipo celular parece ser una característica común.

Otra característica común en estas enfermedades es que genes similares contribuyen a la inestabilidad de las repeticiones, como los modificadores relacionados con la

reparación del ADN, como MSH3, PMS2 y FAN1; todos genes que se están analizando exhaustivamente en la EH por su papel en la inestabilidad somática.

Margaux sugiere que podemos aplicar parte de su investigación a la EH, advirtiendo que la expansión somática en sangre podría no coincidir con lo que ocurre en el cerebro, pero aun así podría ser un biomarcador interesante para terapias dirigidas a controlar la expansión. El campo está trabajando arduamente para encontrar biomarcadores que rastreen la expansión somática a medida que los tratamientos potenciales avanzan hacia la práctica clínica. Sin embargo, no podemos tomar muestras cerebrales durante los ensayos clínicos, por lo que la sangre podría ser una forma de comprobar si dichos tratamientos están teniendo el efecto deseado.

Si las muestras de sangre resultan no ser un buen indicador para dichas terapias, quizás tengamos que replantear nuestra estrategia. Esto desafía los enfoques actuales en la investigación de la EH, ¡pero de eso se tratan las conferencias! Cuestionar lo que sabemos, lograr que la gente piense las cosas de manera diferente y avanzar en la investigación de la EH con una perspectiva amplia.

Aaron Gitler: Lecciones sobre modificadores de otras enfermedades

A continuación, Aaron Gitler, quien trabaja en ELA (enfermedad de Lou Gehrig), compartirá hallazgos de su propio trabajo que considera relevantes para la EH. En concreto, se trata de su trabajo sobre modificadores genéticos.

La ELA puede estar causada por alteraciones en un gen llamado TDP-43. Al igual que la huntingtina, este gen puede provocar la acumulación de grumos de proteínas asociados con la enfermedad. Curiosamente, este gen también se ha relacionado recientemente con la EH.

Aaron descubrió un gen, llamado ATXN2, que suprime los agregados proteicos de TDP-43. Si bien ATXN2 parece ser un modificador de la ELA, también causa una enfermedad llamada ataxia espinocerebelosa tipo 2. Descubrió que, en algunos casos de ELA, se produce una expansión genética de las repeticiones CAG en el gen ATXN2. Curiosamente, descubrió que diferentes longitudes de repeticiones CAG en ATXN2 causan diferentes características de la enfermedad en distintas células. ¡Un sistema bastante complejo!

En ratones que simulan ELA, cuando Aaron reduce los niveles de ATXN2, los ratones viven vidas mucho más largas y las características de la enfermedad en las células cerebrales parecen desaparecer. Esto sugiere que ATXN2 podría ser un buen objetivo para la terapia contra la ELA.

Su trabajo sugiere que existen fragmentos de información genética presentes en las proteínas cuando las personas padecen enfermedades, que no se encuentran en

quienes no las padecen. La inclusión o exclusión de estos fragmentos de información genética se produce mediante un proceso llamado empalme.

Gracias a este trabajo, es posible que haya identificado una causa genética de la enfermedad por TDP-43 que podría ser objeto de tratamiento terapéutico. Sugiere que mecanismos biológicos similares podrían estar involucrados en la EH, en particular dada la asociación recientemente publicada entre la EH y el TDP-43.

Julien Marnet: En busca del interruptor maestro en la EH

Nuestro último ponente del día es Julien Mamet, quien trabaja en Core Biotherapeutics, una empresa dedicada al desarrollo de terapias dirigidas a genes llamados "factores de transcripción": genes que actúan como reguladores maestros para controlar los niveles de muchos otros genes.

Julien analiza grandes conjuntos de datos, mapeando cómo los genes dentro de ciertos tipos de células se conectan de forma jerárquica para regularse mutuamente. Hacer esto en células con y sin EH le permite identificar diferencias y determinar cómo dirigirse a los reguladores maestros dentro de estas redes jerárquicas. Julien nos recuerda que no todos los factores de transcripción son iguales, por lo que se dedica un gran esfuerzo a comprender cuáles de estos reguladores maestros pueden ser dominantes. Los llaman los componentes "centrales" de la red. En las enfermedades, se cree que estos genes reguladores maestros "centrales" son los que impulsan la enfermedad.

Están trabajando para integrar numerosos conjuntos de datos diferentes para construir una biblioteca de redes e identificar núcleos dentro de ellas. Esto les ayudará a identificar dianas terapéuticas contra las que diseñar terapias que, según creen, podrían mejorar los signos y síntomas de la enfermedad. En el caso de la EH, están comenzando a construir estas redes utilizando conjuntos de datos de varios tipos de células cerebrales. A partir de estas redes, han identificado genes centrales llamados "HOX". Los genes HOX son particularmente fuertes en neuronas vulnerables a la EH.

En la EH, estos genes HOX parecen alterar miles de genes necesarios para el correcto funcionamiento de las células cerebrales. Julien descubre que estos genes HOX son centrales dentro de las redes de las etapas tempranas y tardías de la EH. Julien sugiere que, dado que los genes HOX no se modifican en las células cerebrales que no se ven afectadas en gran medida por la EH, debería ser seguro dirigirlos con terapias. Curiosamente, observan algo similar en otras enfermedades causadas por repeticiones CAG, lo que sugiere que una posible terapia dirigida a HOX podría ser eficaz para otras enfermedades además de la EH.

¡Eso es todo por hoy! ¡Estén atentos a las actualizaciones del último día de la Conferencia de Terapéutica para conocer más novedades interesantes sobre la investigación de la enfermedad de Huntington!

Sarah Hernandez es empleada de la Fundación de Enfermedades Hereditarias y ha brindado apoyo financiero a investigadores cuyo trabajo se describe en este artículo o que forman parte del Consejo Asesor Científico. Tam Maiuri trabaja para la Sociedad Americana de la Enfermedad de Huntington, que mantiene relaciones con muchas de las empresas que asistieron a esta reunión o fueron mencionadas en artículos relacionados con esta conferencia. Para obtener más información sobre nuestra política de divulgación, consulte nuestras preguntas frecuentes.