

# Conferencia sobre Terapia para la Enfermedad de Huntington 2025 - Día 1

HDBuzz informó sobre actualizaciones en vivo de Bluesky desde la Conferencia sobre Terapia para la Enfermedad de Huntington 2025. Continúe leyendo para ver la cobertura del Día 1. [#CHDI2025](#)

Rachel Harding, Sarah Hernandez. Por la Dra. Rachel Harding, la Dra. Tamara Maiuri y la Dra. Sarah Hernandez. 2 de marzo de 2025.

Editado por la Dra. Sarah Hernandez. Publicado originalmente el 27 de febrero de 2025.

¡Hola desde Palm Springs! El equipo de HDBuzz está aquí, listo para informar sobre toda la emocionante ciencia que escucharemos durante los próximos 3 días de la mano de expertos en EH que han viajado de todo el mundo para asistir a la 20.<sup>a</sup> Conferencia Anual de Terapéutica de la Enfermedad de Huntington del CHDI. ¡Prepárense para seguir la emocionante investigación sobre la enfermedad de Huntington durante los próximos 3 días!

## Actualización de los ensayos clínicos

Nuestro primer conjunto de charlas son actualizaciones de compañías farmacéuticas que tienen ensayos clínicos en curso.

### PTC Therapeutics - Prueba PIVOT-HD con Votoplam

Amy-Lee Breadlau, de PTC Therapeutics, nos presenta una actualización sobre Votoplam, anteriormente PTC-518. Votoplam es un fármaco que reduce la HTT y se administra en forma de comprimidos. La idea es que, al reducir la proteína causante de la enfermedad, se reduzcan los signos y síntomas de la EH.

Amy-Lee comenzó compartiendo la fantástica noticia de que PTC ha establecido una nueva y emocionante colaboración con Novartis, una importante empresa farmacéutica. PTC completará el ensayo PIVOT-HD en curso, pero Novartis se encargará de todos los ensayos clínicos futuros, como el de Fase 3 planificado.

Hasta ahora, los participantes del ensayo PIVOT-HD han estado tomando Votoplam durante 12 meses. Estaban muy interesados en saber si quienes han tomado el fármaco durante tanto tiempo presentan cambios positivos en los biomarcadores

(métricas biológicas que rastrean la progresión de la EH). El biomarcador más fiable que tenemos actualmente es el neurofilamento ligero (NFL). Sabemos que los niveles de NfL aumentan a medida que progresa la EH. Resulta emocionante que Amy haya demostrado que los niveles de NfL se mantienen estables en personas que han tomado Votoplam durante 12 meses.

Ahora presenta datos sumamente prometedores que sugieren una mejora en los parámetros clínicos en personas que han tomado el fármaco durante un año. En definitiva, ¡esto es justo lo que buscamos! ¡Un fármaco que mejora los signos clínicos de la EH es un fármaco que funciona contra la EH!

Se espera que los resultados finales de PIVOT-HD se publiquen este verano. ¡Les mantendremos informados a medida que sepamos más!

## Roche - GENERATION-HD2: Pruebas de Tominersen

A continuación, Peter McColgan, de Roche, comparte una actualización sobre su portafolio de productos para la enfermedad de Huntington. Su ensayo más grande fue el GENERATION-HD1, con Tominersen, un fármaco que reduce la HTT. Si bien este ensayo no tuvo éxito, proporcionó los datos para el ensayo GENERATION-HD2, que está en curso y que está probando Tominersen en un grupo más específico de personas con EH.

La gran noticia que Peter comparte hoy es que el GENERATION-HD2 ya ha completado la inscripción. Están activos en 15 países en 70 centros y esperan completar el ensayo para finales de 2026. Durante la duración del estudio, un comité de seguridad independiente revisará periódicamente los datos para determinar si deben continuar, modificar o detener el estudio.

Roche colabora con el Consorcio Científico Regulatorio de la EH para compartir datos de sus estudios previos, los datos de la historia natural y los datos del ensayo GENERATION-HD1 de personas que no tomaron el fármaco. Este tipo de datos permite a los investigadores comprender cómo progresa normalmente la EH a medida que las personas viven su vida diaria y envejecen. Esta valiosa información estará disponible para los investigadores y nos ayudará a diseñar mejores ensayos.

Roche también colabora con CHDI para comprender mejor el biomarcador NfL. Su objetivo es comprender si el NfL es más que un biomarcador y podría utilizarse como prueba diagnóstica para la EH. Utilizar el NfL como prueba diagnóstica podría proporcionarnos información sobre en qué etapa de la progresión de la enfermedad se encuentran las personas. Esto podría ayudar a adaptar futuros medicamentos y a personalizar los planes de atención según el estadio de la enfermedad.

**“A todos los que participan en estos estudios observacionales: ¡GRACIAS! ¡Están realmente transformando la investigación de la EH! Con su contribución, los científicos**

**especializados en EH aprenden más sobre esta enfermedad cada día y obtienen respuestas a preguntas que nos permitirán encontrar un tratamiento”.**

Están utilizando múltiples conjuntos de datos, como Enroll-HD, HD-Clarity, Track-HD y Track-On, para observar cómo cambia el NfL con el tiempo. En conjunto, estos conjuntos de datos les proporcionan muestras de casi 7000 personas que viven con la EH.

No podemos exagerar la importancia de estos conjuntos de datos para la comunidad científica de la EH. Así que a todos los que participan en estos estudios observacionales: ¡GRACIAS! ¡Están realmente transformando la investigación de la EH! Con su contribución, los científicos especializados en la EH aprenden más sobre esta enfermedad cada día y obtienen respuestas a preguntas que nos llevarán a un tratamiento. Si les interesa obtener más información o contribuir a la investigación de la EH, pueden visitar el sitio web de Enroll-HD.

### Wave Life Sciences - Pruebas de SELECT-HD con WVE-003

A continuación, Wave Life Sciences presenta una actualización sobre su fármaco reductor de HTT, WVE-003, que se está probando en su ensayo SELECT-HD. Este fármaco es único porque se dirige específicamente a la copia expandida de HTT que causa la HD. Dirigirse específicamente a esta copia expandida ofrece ventajas.

Wave también cree que dirigirse a la copia expandida influirá en la inestabilidad somática, es decir, la expansión constante de la repetición CAG dentro del gen HTT. Si bien esto sería fantástico, aún no disponemos de datos que demuestren que WVE-003 pueda realmente afectar la inestabilidad somática.

Wave demostró que se produce una ralentización de la atrofia cerebral en las personas que toman WVE-003. Esperan utilizar esta medida en futuros ensayos clínicos como indicador de los resultados clínicos.

Sin embargo, tendremos que interpretar cuidadosamente los datos sobre atrofia cerebral en el contexto de los biomarcadores. Analizar solo la atrofia cerebral no nos permite saber si la EH está mejorando, ya que otros factores podrían influir, como la inflamación cerebral. Si un fármaco causa inflamación cerebral, podría parecer que el cerebro se está reduciendo, pero no significa necesariamente que el fármaco tenga un efecto positivo.

Pero si existen biomarcadores que también sugieran que el fármaco está mejorando las medidas biológicas de la EH, ¡sería fantástico! Tendremos que interpretar con cuidado cualquier dato sobre la atrofia cerebral a medida que aprendamos más y a medida que WVE-003 avance en la fase de ensayos clínicos. Wave espera avanzar con un estudio de fase 2/3 para finales de este año. ¡Les mantendremos informados a medida que sepamos más!

## UniQure - Pruebas de AMT-130

Nuestro último ponente en esta sesión es David Margolin de uniQure, quien comparte una actualización sobre AMT-130, una terapia génica que reduce la HTT administrada mediante cirugía cerebral. Hoy se centra en su reciente acuerdo con la FDA para acelerar la aprobación de AMT-130.

AMT-130 es un fármaco administrado mediante cirugía cerebral que reduce tanto la forma regular como la tóxica de huntingtina. Su fármaco actúa justo al inicio de la molécula mensajera de huntingtina, lo que significa que también esperan que se reduzca la forma tóxica de la huntingtina.

UniQure solicitó a la FDA la Designación RMAT (Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa). ¡La solicitud fue exitosa! Esto es importante porque reduce en varios años el tiempo que podría tardar el AMT-130 en comercializarse. ¡Obviamente, esto es muy importante para todas las familias con EH! UniQure continúa en conversaciones con la FDA sobre qué datos necesitarán para que su medicamento sea aprobado de forma acelerada.

UniQure planea usar datos de la historia natural para determinar la eficacia de su medicamento. Esto significa que compararán a los participantes de su estudio con el promedio esperado para personas con EH de la misma edad, pero que no recibieron el medicamento. Esto es un poco diferente a tener un grupo de control con placebo, que es lo que las compañías suelen usar.

Uno de los puntos clave en los que la FDA y uniQure coincidieron es el uso de la cUHDRS como métrica para evaluar la eficacia de su fármaco. La cUHDRS combina diversas medidas para evaluar diversos signos y síntomas de la EH. Se considera más eficaz que usar una sola medida, ya que cada una presenta diversas limitaciones. Sin embargo, al combinarlas, estas limitaciones se pueden descartar y determinar rápidamente si el fármaco realmente funciona.

Además, la FDA también acordó considerar los niveles de NfL en el líquido cefalorraquídeo como evidencia de que el AMT-130 funciona. El NfL suele aumentar con el tiempo en personas con EH. Por lo tanto, que los niveles de NfL disminuyan o se mantengan estables es una buena noticia para la salud cerebral de las personas con EH.

La excelente noticia es que ahora la FDA y las empresas que buscan fármacos para la EH han llegado a un acuerdo sobre qué métricas y medidas se espera que demuestren que un fármaco funciona lo suficientemente bien y es lo suficientemente seguro como para que la FDA lo apruebe.

## Conectando los Puntos: Biología HTT Del Laboratorio a la Clínica

Nuestra próxima sesión se centra en lo que estamos aprendiendo en el laboratorio sobre la biología de la EH para fundamentar ensayos clínicos.

### Longzhi Tan: Arquitectura Genética

Primero, Longzhi Tan, de la Universidad de Stanford, comparte su trabajo sobre la arquitectura del material genético y cómo la EH influye en su forma y su ubicación dentro de la célula. ¡La arquitectura genética suena genial! Pero, ¿qué es exactamente?

Tenemos una gran cantidad de material genético que nos hace únicos, y su ubicación dentro de la célula es importante. ¡El ADN dentro de cada célula de nuestro cuerpo mide 2 metros de largo! Para caber dentro de cada diminuta célula, debe plegarse y comprimirse. Tan está interesado en estudiar exactamente cómo se organiza el ADN en las células y dónde se puede encontrar cada gen.

Sorprendentemente, Tan puede determinar diferentes tipos de células simplemente por la ubicación del ADN dentro de la célula. La organización del ADN y su ubicación dentro de la célula cambian a lo largo de la vida.

**La fantástica noticia es que ahora tenemos un acuerdo entre la FDA y las empresas que buscan fármacos para la EH sobre qué métricas y medidas se esperan para demostrar que un fármaco funciona lo suficientemente bien y es lo suficientemente seguro como para que la FDA lo apruebe.**

Ahora, Tan analiza cómo la EH afecta la arquitectura del material genético en ratones que simulan la enfermedad. Muestra al público el primer mapa 3D del aspecto del material genético en células de ratones con EH. La EH causa cambios drásticos, específicamente en las células vulnerables a la EH. Tan comparte su opinión de que estos cambios están provocando una pérdida de la "identidad" celular: los genes que definen ciertos tipos de células.

Tan también analiza cómo los genes que controlan la inestabilidad somática podrían afectar la arquitectura genética. En concreto, analizó el gen modificador Msh3. Cuando se reducen los niveles de Msh3 en ratones con EH, parece corregir los cambios en la arquitectura genética causados por la EH. ¡Qué ingenioso!

La conclusión es que la selección de Msh3 en diferentes modelos de EH podría ser beneficiosa para restaurar muchas de las características distintivas de la EH a la normalidad. Este tipo de análisis tan detallado respalda que Msh3 es una buena diana en la que los científicos pueden trabajar para desarrollar nuevos medicamentos.

## Kejia Wu: Proteínas Diseñadas por Computadora

A continuación, presentamos a Kejia Wu, de la Universidad de Washington en Seattle. Recientemente se graduó de doctor en el laboratorio de David Baker, Premio Nobel 2024. Su investigación busca diseñar nuevos tipos de proteínas para funciones específicas. Este trabajo utiliza diversas herramientas especializadas de aprendizaje profundo y guiadas por IA para intentar idear nuevos diseños.

A Kejia le interesa identificar las partes flexibles de las moléculas de proteína. Resulta que estas regiones flexibles son muy importantes para la biología, pero tradicionalmente se consideraban ineficaces. Espera identificar estas regiones flexibles con proteínas de nuevo diseño que sus métodos informáticos guiados por IA revelan.

La proteína huntingtina posee muchas de estas regiones flexibles, que los científicos especializados en la EH han demostrado que son importantes para determinar a dónde ir en la célula y con qué proteínas unirse. Kejia está aplicando su tecnología a la huntingtina para intentar diseñar nuevas proteínas que se dirijan a la larga cadena de glutaminas que se encuentra al inicio de la proteína causante de la enfermedad. Existe una cadena similar de glutaminas en la proteína huntingtina regular, pero es mucho más corta. Sin embargo, la diferencia es sutil, por lo que encontrar algo selectivo es difícil.

La comunidad de la EH tiene la suerte de contar con tantos expertos en tecnología como Kejia y Tan interesados en trabajar para comprender la EH y ayudarnos a encontrar nuevas maneras de diseñar medicamentos para el futuro.

## Gill Bates: Fragmento tóxico HTT1a

Nuestro siguiente ponente es Gill Bates, del University College de Londres. Su grupo se centra en un tipo de proteína huntingtina llamada HTT1a. Se trata de un pequeño fragmento de la proteína huntingtina que forma grumos tóxicos en las células.

El equipo de Gill está analizando la cantidad de HTT1a que se produce en diferentes modelos de EH. Resulta que cuanto mayor es la longitud de repetición de la mutación de EH, mayor es la producción de HTT1a. Al mismo tiempo, disminuyen los niveles de la forma completa de huntingtina.

A continuación, el equipo de Gill analizó si había cambios en la cantidad de proteína que formaba grumos tóxicos. Creen que la HTT1a podría ser el catalizador que desencadena la agregación de la proteína huntingtina. Para intentar determinarlo, utilizaron un modelo murino especial de EH, incapaz de producir HTT1a. Estos ratones presentan muchas menos agregaciones que los ratones con EH normales, y estas se forman más lentamente.

Se cree que estas agregaciones de proteínas, también conocidas como cúmulos, son tóxicas para las células de diversas maneras. Una de las más estudiadas es cómo las agregaciones en los núcleos celulares, donde se almacena el material genético, pueden afectar la activación o desactivación de los genes. Gill y su equipo analizaron cómo las agregaciones en el núcleo se relacionaban con estos cambios genéticos. Cuantos más cúmulos observaban, más cambios genéticos detectaban.

Los científicos especializados en EH aún intentan determinar con exactitud en qué medida cada tipo de proteína huntingtina es responsable de la enfermedad en la EH. Gill y sus colegas utilizan herramientas genéticas dirigidas a un solo tipo de proteína huntingtina para determinar qué está sucediendo. Al analizar los niveles de agregados y qué genes se activan y desactivan, descubrieron que la reducción de las cantidades de HTT1a y la huntingtina expandida tuvo el mayor efecto. Sin embargo, no observaron un efecto significativo al reducir otros tipos de huntingtina en los modelos murinos utilizados. Esto es importante para este campo, ya que existen diversas terapias clínicas para reducir la huntingtina, cada una con un funcionamiento ligeramente diferente y que reduce diferentes formas de la proteína huntingtina presentes en la célula. Aún no sabemos cuál funcionará mejor en personas, así que cuanto más comprendamos a este nivel molecular detallado, mejor.

Gill colabora con el laboratorio Khvorova en EE. UU. para diseñar nuevas herramientas para reducir los niveles de HTT1a. Están desarrollando ARNip que se dirigen a las moléculas mensajeras de huntingtina y reducen los niveles de la proteína HTT1a. ¡Más herramientas para nuestra EH!

## Won-Seok Lee: Influencia de los agregados de proteínas en la inestabilidad somática

A continuación, Won-Seok Lee, del laboratorio McCarroll de la Facultad de Medicina de Harvard.

Recientemente, el laboratorio McCarroll publicó un artículo que muestra que las células vulnerables en la EH presentan expansión somática, donde el número de CAG aumenta considerablemente en células específicas.

En modelos de ratones con EH, que presentan enormes repeticiones de CAG, se observan numerosos agregados. En las personas, solo unas pocas células presentan estas enormes repeticiones de CAG y se observan relativamente menos agregados. Sin embargo, desconocemos si las células con los agregados son las que presentan los números de CAG más altos.

¡El equipo de McCarroll quería resolver esto! Clasificaron muestras de cerebro humano post mortem para encontrar las células con los agregados. Descubrieron que los tipos de neuronas cerebrales que presentan los agregados son las neuronas de proyección



espinosa (las células más afectadas por la EH), que también eran las células con números de CAG muy altos.

A continuación, analizaron cómo se activaban y desactivaban los genes en estas células y observaron que presentaban características genéticas bastante irregulares: genes activados deberían haber estado desactivados, y viceversa. Esto es una gran noticia, ya que vincula la inestabilidad somática con la formación de agregados en muestras de tejido humano y con una regulación génica deficiente, una característica distintiva de la EH.

A continuación, intentaron determinar qué tipo de proteína huntingtina se encontraba en los agregados y, al parecer, se trataba principalmente del fragmento HTT1a del que Gill habló anteriormente. En conjunto, este trabajo nos ayuda a comprender cómo cada forma de huntingtina contribuye a la enfermedad, lo cual es fundamental para asegurarnos de que estamos dirigiendo la terapia a la versión correcta.

La conclusión es que dirigirse a Msh3 en diferentes modelos de EH podría ser beneficioso para restaurar muchas de las características distintivas de la EH a la normalidad. Este tipo de análisis tan detallado respalda que Msh3 es una buena diana en la que los científicos pueden trabajar para desarrollar nuevos medicamentos.

## Spark Therapeutics: Pruebas no clínicas de SPK-10001

La última charla de esta sesión corre a cargo de Liz Ramsburg, de Spark Therapeutics. Spark es una empresa de terapia génica especializada en la EH. Spark desarrolla terapias génicas que reducen los niveles de huntingtina. La terapia se presenta en un virus inocuo que puede infectar las células para liberar el mecanismo que reduce la huntingtina.

La mejor manera que Spark encontró para administrar su fármaco fue mediante inyección directa en el cerebro. Aunque parezca un enfoque bastante intimidante, el fármaco generalmente funcionó bien en los modelos animales que probaron al administrarlo de esta manera. Spark está trabajando para mejorar su procedimiento quirúrgico y reducir los efectos secundarios.

Su fármaco, SPK-10001, parece propagarse bien por el cerebro y los niveles de huntingtina disminuyen de forma dependiente de la dosis; es decir, cuanto más fármaco se administra, más se reducen los niveles de huntingtina. Spark hizo un seguimiento de los animales durante un año después de recibir el fármaco y, en general, todo parecía ir bien en cuanto a efectos secundarios, cambios en las estructuras cerebrales, etc. Los niveles de NfL también parecieron estabilizarse en un plazo razonable. Esto sugiere que el fármaco se tolera bastante bien: ¡buenas noticias! Esperamos saber más sobre el progreso de Spark en el desarrollo de SPK-10001. Liz dice que espera que pronto estén en la clínica.



# Inestabilidad Somática y Reparación de Desaparejos

## Dorothy Erie: Observando Moléculas con un Tocado de Discos Atómico

Esta tarde, Dorothy Erie nos presenta su trabajo, dedicado al estudio de las proteínas implicadas en la respuesta al daño del ADN. Su equipo de laboratorio utiliza una tecnología llamada microscopía de fuerza atómica (AFM) para comprender cómo se unen las proteínas. La AFM funciona de forma similar a un tocadiscos, con una aguja que se desliza sobre la superficie y revela la topología o los recovecos de una muestra. La AFM funciona a nivel molecular, por lo que, en lugar de que la aguja ayude a reproducir la música de un disco, nos proporciona información sobre lo que se encuentra en la superficie, en este caso, las proteínas.

Como muchos recordarán, la respuesta al daño del ADN es un tema candente en la EH, ya que muchos de los modificadores genéticos codifican proteínas reparadoras del daño del ADN. Comprender cómo funcionan estas máquinas moleculares podría ayudarnos a desentrañar su papel en la EH.

Mediante la AFM, Dorothy y su equipo pueden observar todas las diferentes formas que estas proteínas pueden adoptar. ¡Se mueven tanto que ella lo compara con bailar la macarena!

## Brinda Prasad: Modificadores Dirigidos

A continuación, Brinda Prasad, de la fundación CHDI, nos hablará sobre diferentes enfoques para dirigirse terapéuticamente a un complejo específico de reparación del ADN, llamado MutSBeta. Este es un objetivo farmacológico de gran interés para la EH, investigado por numerosos investigadores del ámbito académico y de diversas empresas.

MutSBeta se compone de dos proteínas diferentes: MSH2 y MSH3. Quizás recuerden MSH3, ya que es uno de los genes identificados como modificadores genéticos de la EH. Los científicos creen que si logramos desactivarla o reducir los niveles de MSH3, podríamos retrasar la aparición de la EH.

Los científicos han ideado diversas maneras de actuar sobre MutSBeta. MutSBeta interactúa con otras máquinas de reparación del ADN, por lo que Brinda y sus colegas crearon moléculas de bloqueo circular especiales que impiden que se adhiera a estas moléculas.

A continuación, Brinda y sus colegas investigaron la desactivación de la actividad de MutSBeta con moléculas pequeñas. Cuentan con una amplia gama de experimentos para evaluar estas moléculas, comprobar su eficacia y desarrollarlas para que adquieran propiedades farmacológicas deseables. Este programa de inhibidores de

MutSBeta avanza satisfactoriamente y esperan comenzar a probar algunas de sus moléculas principales en modelos animales de EH a finales de este año.

Otro programa en esta área del CHDI consiste en la creación de sustancias químicas que separan MutSBeta del ADN. Estas herramientas se adhieren irreversiblemente a MutSBeta e impiden que realice su función normal: trabajar directamente sobre la cadena de ADN para reparar el daño.

CHDI pone a disposición de la comunidad investigadora todas las herramientas y sistemas experimentales para ayudar a científicos de todo el mundo a alcanzar este objetivo farmacológico crucial y acelerar el progreso. ¡Eso es lo que nos gusta ver!

## **Britt Adamson: Editando el Código Genético**

A continuación, Britt Adamson, de la Universidad de Princeton, estudia la respuesta al daño del ADN en la EH, centrándose en las proteínas reparadoras de desajustes. Se cree que estas máquinas moleculares son responsables de la inestabilidad somática, por lo que desactivarlas es una forma en que algunos científicos piensan que podríamos tratar la EH.

Su laboratorio utiliza herramientas de edición genómica para estudiar las proteínas reparadoras de desajustes. Introducen errores deliberadamente en el genoma y luego determinan qué proteínas son importantes para su reparación y qué tipos de ediciones prefieren. Probaron muchísimas ediciones diferentes en células que carecen de diferentes proteínas reparadoras de desajustes para intentar identificar quién está haciendo qué. ¡Un recurso fantástico y un gran recurso para el campo!

El equipo de Britt ha desarrollado esta metodología en una nueva plataforma para probar inhibidores de moléculas pequeñas de MutSBeta. Pueden evaluar rápidamente la eficacia de los inhibidores, así como su especificidad para MutSBeta en comparación con otras proteínas reparadoras de desajustes. Los avances tecnológicos como este realmente ayudarán a impulsar el descubrimiento de fármacos en esta área y garantizarán que los científicos que buscan fármacos solo estén desarrollando las mejores moléculas que son específicas y selectivas para MutSBeta.

## **X. William Yang: Los modificadores genéticos impulsan la expansión de CAG y la enfermedad**

A continuación, escucharemos a X. William Yang, de la UCLA. El equipo de William utiliza modelos de ratón para estudiar la EH. Hoy, hablaremos de su trabajo en, como ya habrán adivinado, ¡proteínas reparadoras de desajustes!

**“CHDI está poniendo a disposición de la comunidad investigadora todas las herramientas y sistemas experimentales para ayudar a los científicos de todo el mundo**

**a perseguir este objetivo farmacológico crucial y acelerar el progreso. ¡Eso es lo que nos gusta ver!”**

William nos recuerda los impactantes estudios genéticos humanos a gran escala que identificaron otros genes, además de la huntingtina, que pueden afectar el inicio de los síntomas. Los genes reparadores de desajustes se identificaron gracias a ustedes, la comunidad de la EH, que se inscribieron en los estudios de historia natural.

William y su equipo están estudiando estos genes en diferentes modelos de ratón con EH. ¡Su equipo está formado por expertos mundiales en genética murina! Si bien los ratones no son iguales a los humanos, existen algunas similitudes en cuanto a qué regiones cerebrales se ven afectadas en la EH en estos modelos en comparación con los humanos. Esto les permite plantear preguntas sobre el papel de la reparación de errores de apareamiento en la progresión de la enfermedad en estos modelos.

Un hallazgo clave de este estudio es que la eliminación total de MSH3 parece ayudar a restaurar muchas de las características moleculares de la EH en el modelo murino utilizado. Los genes que se activaron o desactivaron incorrectamente en ratones con EH volvieron a sus niveles normales al eliminar MSH3. Esta es una buena noticia para quienes trabajan en el desarrollo de fármacos dirigidos a MSH3, ya que sugiere que muchas características de la EH podrían corregirse con este tipo de terapia.

Dado su papel en la reparación del ADN, no es sorprendente que la eliminación de MSH3 también haya ayudado a reducir la inestabilidad somática. También se corrigieron otras características, como las acumulaciones de proteínas que tienden a acumularse en el cerebro murino, así como algunos comportamientos asociados con los modelos murinos con EH. William nos recuerda que los modelos murinos son herramientas útiles para estudiar la EH, pero se trata de una enfermedad humana; debemos validar los hallazgos tanto en personas como en modelos basados en humanos.

## **Anastasia Khvorova: Dos dianas, un fármaco**

La última charla del día corre a cargo de Anastasia Khvorova, de la Universidad de Massachusetts. Su equipo trabaja en el desarrollo de terapias basadas en ARNi que se dirijan simultáneamente a las proteínas reparadoras de desajustes y a los niveles de huntingtina.

El grupo de Anastasia ha ampliado su repertorio de herramientas de ARNi para reducir un panel completo de proteínas reparadoras de desajustes en un modelo murino de EH. Esto nos ayuda a comprender qué proteínas serán las mejores dianas. A estas alturas del día, quizá ya hayan adivinado cuál era la más importante... Si adivinaron MSH3, ¡estaban en lo cierto!

A continuación, analizaron qué sucedía con los niveles de diferentes proteínas reparadoras de desajustes al inhibir MSH3 u otras proteínas de su panel. De esta forma, esperan identificar qué proteínas se encuentran juntas o dependen unas de otras en la célula.

Para profundizar en este tema, el grupo de Anastasia analizó la inhibición de MSH3, la propia proteína huntingtina, o ambas simultáneamente, en un modelo murino de EH. Los ratones parecieron presentar mejores signos y síntomas conductuales de EH en todos los casos. El tratamiento combinado pareció superar al tratamiento con inhibición de MSH3 o huntingtina por sí solo en cuanto a la reducción de los niveles de cúmulos proteicos tóxicos y otras lecturas moleculares.

Este trabajo aún está en curso, por lo que esperamos aprender más de Anastasia y sus colegas cuando tengan más datos para compartir con todos.

¡Eso es todo por el primer día de la 20.<sup>a</sup> Conferencia Anual sobre Terapéutica de la Enfermedad de Huntington! ¡Estén atentos al segundo día!

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...