

# Avenços en la teràpia gènica per la malaltia de Huntington

**La injecció simple d'un nou tractament redueix l'activitat del gen responsable de la malaltia de Huntington durant diversos mesos en un assaig amb ratolins.**

La malaltia de Huntington és un desordre genètic que afecta una de cada 10.000 persones aproximadament i que afecta a les cèl·lules nervioses del cervell. Els principals símptomes neurològics d'aquesta malaltia afecten al moviment, la cognició i el comportament.

La majoria de símptomes es mostren durant l'edat adulta i actualment no existeix cap cura o tractament per alentir la progressió de la malaltia. Els símptomes acostumen a progressar al llarg de 10 a 25 anys, fins que la persona afectada finalment mor.

Ara, un equip liderat pel Dr. Mark Isalan, antic cap de grup al Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona i actualment investigador a l'Imperial College de Londres, ha dissenyat una proteïna terapèutica anomenada "dit de zinc".

La malaltia de Huntington està causada per la mutació d'un gen. El dit de zinc és una proteïna que apunta cap a les còpies mutants del gen de Huntington i reprimeix la seva capacitat per generar proteïnes nocives.

En un nou estudi dut a terme amb ratolins i que acaba de publicar la revista *Molecular Neurodegeneration*, es mostra com la injecció de dits de zinc aconsegueix reprimir les còpies mutants del gen, almenys, durant sis mesos.

En un treball anterior, l'equip de Isalan ja havia aconseguit frenar l'activitat del gen mutant durant unes setmanes i es mostrava retrocés dels símptomes nocius en els animals afectats per aquesta malaltia. En modificar els ingredients dels dits de zinc, els científics han estat capaços d'ampliar aquests efectes a diversos mesos reprimint el gen causant de la malaltia tot aquest temps i sense observar cap efecte secundari nociu. Això ha estat possible fent el dit de zinc tan visible per al sistema immunitari com sigui possible.

## Resultats prometedors de cara a tractar la malaltia de Huntington

El Dr Mark Isalan, líder del projecte, que actualment es troba en el Departament de Ciències de la Vida a l'Imperial College de Londres i antic cap de grup al CRG, comenta "estem absolutament emocionats pels nostres resultats recents, que apunten a ser prometedors per al tractament de la malaltia de Huntington".

"No obstant això, mentre aquests encoratjadors resultats en ratolí mostren que els dits de zinc podrien ser bons candidats per avançar cap a un assaig clínic amb humans, encara necessitem treballar molt per respondre qüestions importants sobre la seguretat de la seva intervenció, l'efectivitat del tractament de forma repetida, sobre si hi ha efectes secundaris a mig i llarg termini, i sobre si es podrien ampliar i incrementar els beneficis del tractament més enllà dels sis mesos", explica Isalan.

"En aquest estudi no ens hem centrat a observar si la repressió de l'activitat del gen de Huntington afecta els símptomes de la malaltia i, aquesta, és òbviament una qüestió molt important. No obstant això, tenim motius per confiar en el seu funcionament, ja que els nostres estudis previs van mostrar que en reprimir aquest gen es reduïen els símptomes de manera significativa."

Aquesta investigació és el resultat d'un viatge que va començar amb el treball de l'equip de Mark Isalan al Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona fins arribar als resultats obtinguts ara a l'Imperial College de Londres. "Si tot va bé i aconseguim més resultats positius, ens agradaria començar un assaig clínic en els propers cinc anys per veure fins a quin punt aquest tractament pot ser efectiu i segur en humans. Estem buscant finançament i socis en la indústria per poder dir-ho a terme", afegeix Isalan. A més de ser el punt de partida per a aquesta investigació, el CRG compta també amb la propietat de les patents principals per protegir aquesta tecnologia i està compromès amb la seva transició des del laboratori fins a la societat, en forma de benefici real per a la salut.

### **Com funcionen els dits de zinc?**

Se sap que la mutació al gen de Huntington causa nivells tòxics de la proteïna que s'agrega al cervell. Prevenir l'activitat d'aquest gen podria, teòricament, aturar la malaltia però això és difícil d'aconseguir.

El gen està present en molts tipus cel·lulars diferents del cervell i això fa que sigui molt difícil d'abordar. A més, cada pacient té una còpia no mutant d'aquest gen i els científics han d'evitar actuar sobre aquesta còpia per no causar efectes secundaris indesitjats.

Els dits de zinc s'enganxen a la seqüència de l'ADN al gen de Huntington i "apaguen" l'expressió d'aquest gen. "No sabem exactament com la mutació del gen de Huntington causa la malaltia, però sí que sabem que en inhibir la mutació d'aquest gen tallem el problema des de la base - sense donar-li oportunitat a actuar," comenta el Dr Isalan.

En dirigir el tractament cap a l'ADN d'aquest gen, la teràpia amb dits de zinc permet actuar des de l'inici i reduir així la necessitat de tractaments freqüents, com succeeix amb altres teràpies potencials per a aquesta malaltia.

En l'estudi, els investigadors van injectar dits de zinc a 12 ratolins amb malaltia de Huntington. En examinar els cervells dels ratolins després de la injecció inicial en diferents intervals, els investigadors van observar que el 77% havia reprimat l'expressió nociva i errònia al cap de tres setmanes, el 61% a les sis setmanes, i el 48% a les dotze setmanes. Després de 24 setmanes després de la injecció inicial, encara hi havia un 23% de repressió, la qual cosa es considera útil a nivell terapèutic. L'equip d'Isalan està treballant ara en trobar vies per allargar el període de repressió encara més temps.

**Referència:** 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)

### **Per a més informació i entrevistes:**

Centre de Regulació Genòmica (CRG) – Oficina de premsa - Laia Cendrós.  
[laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu) - Tel +34 93 316 0237 - Mòbil +34 607 611 798