



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

AVANCES EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

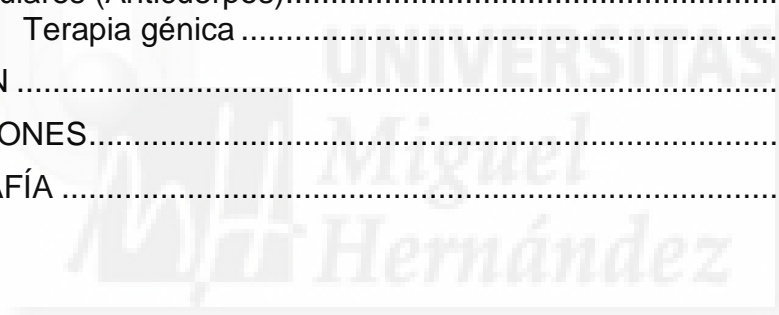
Autor: **Yesenia Asencio Alarcón**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: **Francisco Navarrete Rueda**

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| OBJETIVOS | 12 |
| METODOLOGÍA..... | 13 |
| RESULTADOS | 15 |
| 5.1. <i>Tratamientos sintomáticos de la EH</i> | 15 |
| 5.1.1. Deutetrabenazina (SD-809) | 15 |
| 5.1.2. Amantadina..... | 16 |
| 5.1.3. Riluzol. | 17 |
| 5.1.4. Cannabinoides | 18 |
| 5.1.5. Laquinimod | 18 |
| 5.1.6. Pridopidina | 20 |
| 5.1.7. Estimulación Cerebral Profunda (ECP)..... | 22 |
| 5.2. <i>Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad</i> | 23 |
| 5.2.1. Tratamientos neuroprotectores | 23 |
| 5.2.2. Estrategias para reducir los acúmulos de Huntingtina intracelulares (Anticuerpos)..... | 29 |
| 5.2.3. Terapia génica | 29 |
| DISCUSIÓN | 33 |
| CONCLUSIONES..... | 38 |
| BIBLIOGRAFÍA | 39 |



RESUMEN

La Enfermedad de Huntington(EH) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos, y demencia. Está causada por una expansión de la repetición de tripletes CAG, en el gen que codifica para la proteína Huntingtina. A día de hoy, el tratamiento está primordialmente dirigido al alivio de la sintomatología motora, siendo la tetrabenazina (TBZ) el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la corea. Sin embargo, no se dispone de terapias farmacológicas que estén dirigidas hacia la etiología de la enfermedad y puedan conseguir modificar su curso clínico.

Por tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios más recientes que describen nuevas terapias para el tratamiento de la EH. Para ello, se ha empleado la base de datos Medline (buscador Pubmed) del que se han obtenido las referencias que versan sobre la temática propuesta.

En primer lugar, se han recopilado las investigaciones recientes sobre los nuevos tratamientos de los síntomas de la EH, como la corea, la distonía y la bradicinesia. El segundo bloque, consta de los tratamientos modificadores de la enfermedad, que están orientados a conseguir la ralentización del proceso neurodegenerativo, como son las terapias neuroprotectoras, terapia con anticuerpos y la terapia génica.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas herramientas farmacoterapéuticas que serían útiles no solo para la mejora del perfil farmacocinético/farmacodinámico de las ya existentes, sino incluso para lograr modificar el curso de la EH, impidiendo su progresión, aspecto que constituye una opción muy prometedora dentro del arsenal terapéutico de esta enfermedad. A pesar de ello, son necesarios más estudios tanto a nivel preclínico como clínico que ayuden a conocer mejor los mecanismos neurobiológicos de la EH para poder diseñar nuevas herramientas farmacoterapéuticas.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos y demencia. El primer caso que se observó de la enfermedad fue en 1842 por Charles O. Waters¹, pero hasta 1872 no se conoció como la Corea de Huntington, ya que fue descrita clínicamente por primera vez por el médico estadounidense George Huntington (Long Island, Nueva York).¹ (ver Figura 1). A partir de la observación de una familia afectada, cuyos descendientes padecían esta patología, se pensó que tenía un alto componente hereditario o genético².

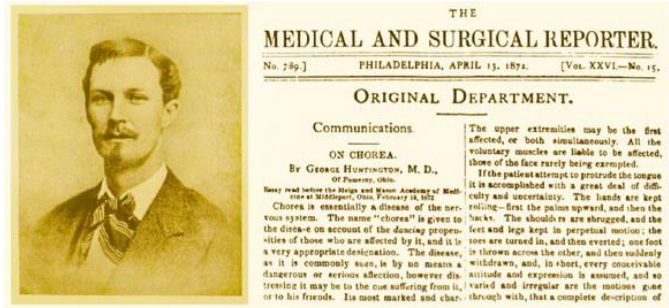


Figura 1. Imagen extraída del primer artículo que escribió George Huntington cuando tenía 22 años, titulado “En corea”, y publicado en la revista “Medical and surgical reporter” el 13 de abril de 1872.

La prevalencia de la EH en la población mundial varía según las regiones. En América del Norte, Europa y Australia la prevalencia es de 5-10 por 100.000 habitantes, mientras que en Asia las tasas de prevalencia son de 0,4 por 100.000 habitantes (ver Figura 2), afectando por igual a ambos sexos y a todos los grupos étnicos³.

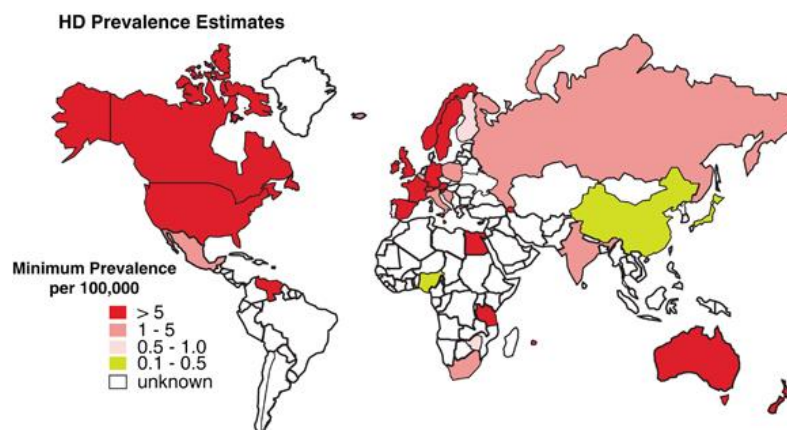


Figura 2. Estimación de la prevalencia de la Enfermedad de Huntington. Imagen extraída de: Warby y cols. European Journal of Human Genetics 19, 561–566, 2011

La etiología de la EH es genética con un claro componente hereditario (monogénica, autosómica dominante), por lo que cada hijo de un padre afectado tiene un 50% de probabilidades de desarrollarla⁴. Está causada por una expansión de la repetición de tripletes CAG (citosina (C), adenina (A) y guanina(G)), en el brazo corto del cromosoma 4, en el gen que codifica para la proteína Huntingtina (Htt) y cuyo exón 1, contiene la repetición del triplete CAG⁵. La proteína mutada resultante presenta una repetición del aminoácido glutamina superior a 36 copias en el extremo amino terminal y el resultado es una cadena anormalmente larga e inactiva. La función fisiológica de la huntingtina no está totalmente definida, aunque parece participar en tareas de señalización celular, adhesión y transporte proteico, y se le ha asociado también un papel antiapoptótico. Las manifestaciones clínicas de la EH aparecen cuando el número de repeticiones excede de 40, y el rango de 36-39 repeticiones provoca una penetrancia incompleta de la enfermedad o aparición tardía (ver Tabla 1).

| Importancia de las repeticiones CAG en el gen de la huntingtina | |
|---|--|
| Repeticiones CAG | Interpretación |
| < 27 | Normal |
| 27-35 | Normal, mutable (a veces llamado el "rango intermedio") |
| 36-39 | Penetrancia anormal, reducida (a veces llamada el "rango indeterminado") |
| ≥ 40 | Anormal |

Tabla 1. Tabla con la correspondencia entre el número de repeticiones del triplete CAG del gen de la proteína huntingtina y su interpretación clínica. Imagen adaptada de: Nance M, Rosenblatt A, Paulsen JS, Wheelock V. A physician's guide to the management of Huntington's disease. Third edition. New York: Huntington's Disease Society of America.

En cuanto al **aspecto clínico** de la enfermedad, la edad de inicio se encuentra habitualmente entre los 30 y 50 años, siendo la duración media de 17 a 20 años. La progresión de la enfermedad aumenta la dependencia del paciente causando finalmente su muerte, siendo la primera causa neumonía y la segunda suicidio⁵. Se puede clasificar según el momento de su aparición en:

- Variante clásica (80% de los casos): su inicio se produce entre los 30 y 50 años. Cursa con un cuadro típico de trastorno motor, cognitivo y de conducta. La progresión hasta la muerte se produce en 20 años.

- Variante senil: su inicio se produce después de los 55 años. Cursa con trastorno motor con predominio de corea sin deterioro intelectual ni acortamiento de la vida.
- Variante juvenil (Variante Westphal): su inicio se produce antes de los 20 años. Cursa con síndrome acinético rígido (disonía- contracciones musculares involuntarias-, rigidez y bradicinesia -lentitud en los movimientos-), con grave deterioro mental y muerte en menos de 15 años.

La **sintomatología clínica** que caracteriza a la enfermedad de Huntington se puede clasificar como sigue:

- Trastornos motores: movimientos espontáneos excesivos, no repetitivos, de aparición irregular, que se inician de forma brusca y se denominan “coreas”. Estos movimientos están presentes siempre que el paciente permanece despierto. Además, también se puede presentar bradicinesia, rigidez, disonía, mioclonías y tics (dependiendo de la edad de inicio o estadio de la enfermedad). Las alteraciones a nivel motor dificultan progresivamente y de manera significativa las actividades de la vida diaria del paciente, produciendo un importante declive funcional.
- Síntomas psiquiátricos: el más frecuente es la depresión, que puede asociarse con ideación suicida o suicidio, aunque también encontramos ansiedad, irritabilidad, agresividad o trastornos psicóticos.
- Síntomas cognitivos: caracterizados por una reducción en la velocidad y flexibilidad de los procesos mentales. Se produce pérdida de memoria, disfunción ejecutiva y dificultad para el pensamiento estratégico.
- Otros síntomas: pérdida de peso, disminución del apetito, problemas de insomnio, disartria, disfagia, incontinencia urinaria o ataques epilépticos.

La enfermedad comienza con unos síntomas sutiles años antes de que se pueda hacer un diagnóstico motor, tales como movimientos involuntarios menores, pérdida sutil de coordinación, dificultad para pensar a través de problemas complejos, y tal vez síntomas depresivos, irritabilidad o desinhibición, que serían indicios tempranos o pródromos de la EH. La

característica motriz más temprana que se observa clínicamente es la corea, aunque la bradicinesia y la descoordinación son las alteraciones motoras más incapacitantes. Hay diversos estadios de la enfermedad, siendo en el primer estadio donde se producen cambios conductuales de la persona, y el último estadio, aquel en el cual se necesita asistencia en las actividades de la vida diaria y se progresa a etapas terminales. Es importante recalcar que cada persona tiene una progresión general distinta de la EH, y la aparición de los síntomas y su gravedad es única en cada caso⁶ (ver Figura 3).

El **diagnóstico clínico** se realiza generalmente sobre la base de antecedentes familiares (herencia genética) y la presencia de un trastorno del movimiento característico, y se puede confirmar mediante un análisis genético (mutación en el gen de la huntingtina (mHtt)). Se debe considerar que el análisis genético solo puede confirmar la presencia del gen alterado, pero se debe apoyar en el diagnóstico clínico para valorar la aparición de síntomas a nivel motor, trastornos neuropsiquiátricos e incluso alteraciones analíticas^{4,5}. Resulta importante destacar la necesidad de obtener un consentimiento informado del paciente antes de realizar el diagnóstico genético, ya que puede tener implicaciones emocionales críticas en el paciente. De hecho, como ya se ha indicado, una de las causas de muerte en estos pacientes es el suicidio, en parte debido al propio conocimiento del diagnóstico, especialmente cuando éste se produce a edades tempranas.

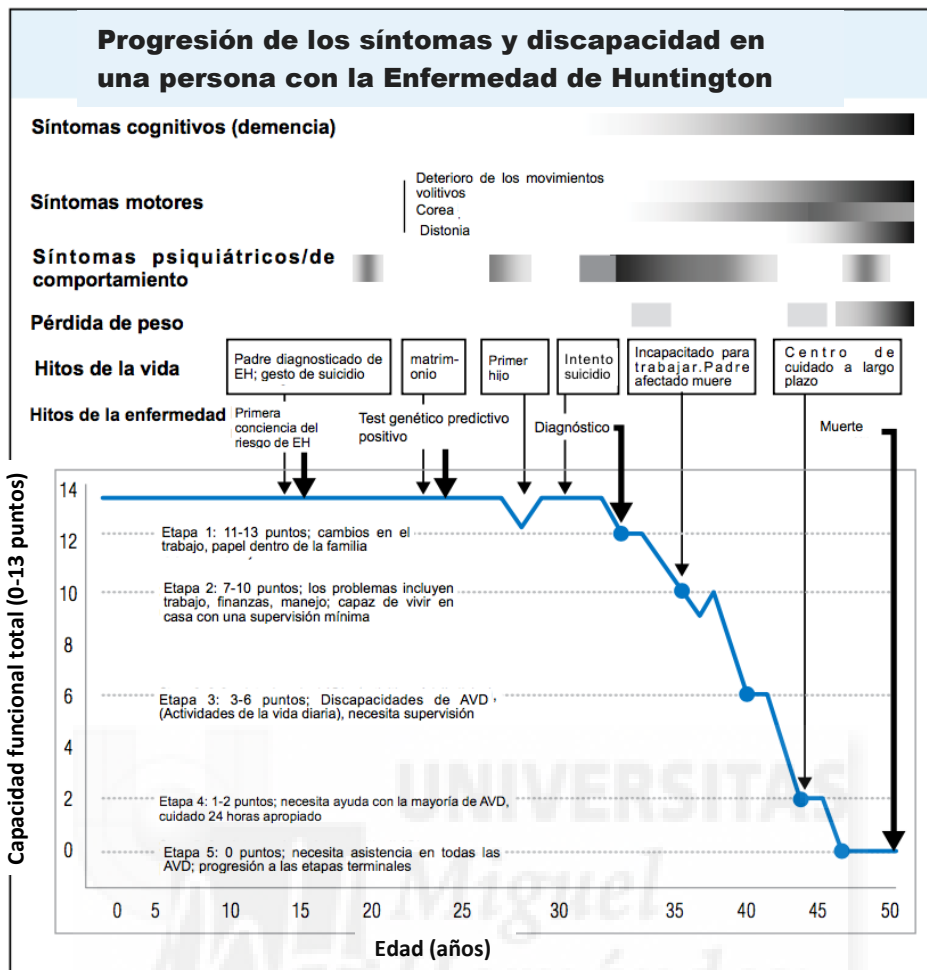


Figura 3. Representación gráfica en la que se muestran los síntomas interrelacionados de la EH a lo largo del cuadro clínico típico de la enfermedad. Algunos síntomas fluctuarán significativamente durante la progresión de la enfermedad, otros empeorarán constantemente. Imagen adaptada de: Nance M, Rosenblatt A, Paulsen JS, Wheelock V. A physician's guide to the management of Huntington's disease. Third edition. New York: Huntington's Disease Society of America

En cuanto a la **neuropatología de la EH**, al principio la disfunción neuronal que afecta especialmente al sistema dopaminérgico puede ser importante, observando en primera instancia una sobreactivación que se correlacionaría con los movimientos coreicos. Sin embargo, más tarde predomina la muerte de las células neuronales y, por tanto, el deterioro motor (bradicinesia, distonía, rigidez) y la discapacidad funcional⁷.

En el sistema nervioso central (SNC), existen dos vías de conexiones neuronales entre la corteza motora y los ganglios basales que controlan cada movimiento: la vía directa e indirecta. En la corea de Huntington, una parte de la lesión neurodegenerativa afecta a estas vías, produciéndose un desequilibrio

funcional que se traduce en una disminución del control del estriado sobre el globo pálido (interno y externo) y tiene como consecuencia la aparición de los síntomas motores característicos de la enfermedad. La bradicinesia, que a menudo se observa en los pacientes con EH, se debería a la inhibición de la vía directa, mientras que los movimientos irregulares, espasmódicos o coreas estarían asociados al bloqueo de la vía indirecta.⁷

Las alteraciones cerebrales que están detrás de la sintomatología característica de la EH afectan a regiones cerebrales implicadas en la regulación de la función motora como la corteza, específicamente los lóbulos frontal y parietal, y los ganglios basales que se componen a su vez de diferentes núcleos como el estriado (caudado y putamen) o el globo pálido (interno y externo). En estas regiones se producen fenómenos neurodegenerativos que conllevan la pérdida de numerosas neuronas y que tienen su origen en diversos procesos como el aumento de la estimulación de los receptores de glutamato extrasinápticos (efecto que se asocia a excitotoxicidad), la disminución en la liberación de BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) corticoestriatal, la mayor actividad inflamatoria (aumento de los niveles de citoquinas y mediadores neuroinflamatorios), y el incremento de estrés oxidativo.⁸(ver Figura 4).

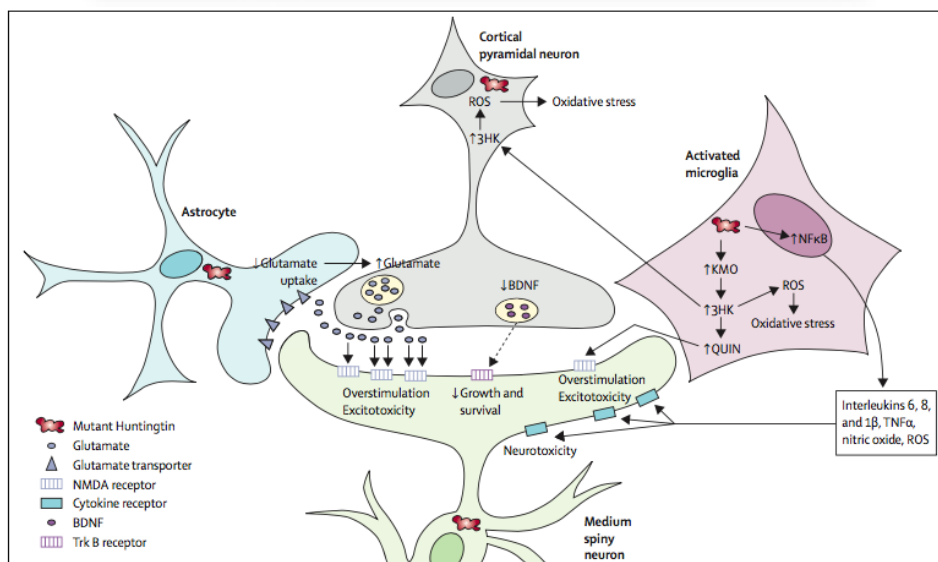


Figura 4. Se muestra la patogénesis intercelular de la EH. El gen de la Huntingtina mutado causa una serie de procesos que están implicados en la neuropatología de la EH. Imagen extraída de: Ross, C. and Tabrizi, S. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10(1), pp.83-98. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3

En cuanto al **abordaje actual de la enfermedad**, lo podemos clasificar desde un punto de vista farmacológico y no farmacológico. El tratamiento farmacológico de la EH se basa principalmente en un abordaje sintomático, en el cual los objetivos serán controlar los problemas motores y optimizar la calidad de vida del paciente. Este abordaje, se centra en los síntomas motores (corea principalmente), los síntomas psiquiátricos y las alteraciones cognitivas, teniendo una farmacología distinta en cada tipo de trastorno. A continuación, se describirán las principales estrategias farmacológicas empleadas actualmente.

1. Farmacología empleada en el tratamiento de las alteraciones motoras.

Los grupos terapéuticos farmacológicos que se utilizan actualmente son:

- Fármacos depletores de dopamina: la tetrabenazina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la corea en 10 países durante más de una década y, además, está aprobado para el tratamiento de la EH por la AEMPS y la FDA (estudio TETRA-HD) como primera línea en pacientes sin contraindicaciones como síntomas depresivos, pensamientos suicidas o disfagia. La tetrabenazina, ejerce su efecto anticoreico mediante la reducción de la disponibilidad cerebral de dopamina y otras monoaminas (serotonina -5-HT- y noradrenalina -NA-) mediante 2 mecanismos: 1) produciendo la inhibición selectiva del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (transportador vesicular de monoaminas), y 2) bloqueando los receptores dopaminérgicos post-sinápticos⁹. Las dosis que resultan efectivas se ajustan de forma individual hasta un máximo de 100 mg/día, en función de la evaluación de los posibles efectos secundarios. Algunos de estos pueden ser fatiga, inquietud, insomnio, depresión, ansiedad y parkinsonismo.
- Antagonistas dopaminérgicos - Neurolépticos
 - o Neurolépticos típicos: producen un potente bloqueo dopaminérgico a nivel del SNC, siendo útiles para el control de las coreas. Sin embargo, habría que valorar la utilidad terapéutica según el estado clínico del paciente, ya que pueden producir síntomas motores extrapiramidales (parkinsonismo,

acatisia, distonías agudas, discinesia tardía) que agravarían los problemas motores. Se emplean dosis inferiores a las utilizadas para el tratamiento de los síntomas esquizopercóticos, agitación o confusión. Algunos de estos fármacos son: haloperidol, flufenazina, sulpirida, pimozida, clorpromazina y tiaprida.

- Neurolépticos atípicos: poseen alta afinidad por los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT₂), produciendo un menor bloqueo funcional y temporal de los receptores D₂, siendo potencialmente eficaces en el control de la sintomatología motora y esquizopercótica con una baja incidencia de síntomas extrapiramidales tardíos. Se emplean dosis similares a las utilizadas para el tratamiento de síntomas esquizopercóticos, agitación o confusión. Los fármacos empleados son: clozapina (aunque puede dar lugar efectos adversos hematológicos), risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona.
- Agonistas dopaminérgicos: útiles para el tratamiento de los trastornos motores no coreicos, como bradicinesia o rigidez, que pueden aparecer en estadios avanzados de la enfermedad (o en la EH de tipo juvenil). Hay que tener precaución con estos fármacos ya que podrían empeorar el trastorno coreico del paciente debido a su mecanismo de acción. Estos son: apomorfina, L-Dopa y pramipexol.⁹

2. Farmacología empleada en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos de la EH.

- Antidepresivos: los trastornos depresivos son muy frecuentes en estos pacientes, siendo el suicidio la primera causa de muerte, como ya se ha señalado. Los fármacos empleados serían:
 - ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina): fluoxetina, sertralina (fármaco de elección).
 - ATC (Antidepresivos tricíclicos): nortriptilina, clomipramina.
- Estabilizadores del ánimo: los cambios extremos de humor son frecuentes en los pacientes con EH, sobre todo en estadios más avanzados de la enfermedad. El litio es uno de los principales fármacos utilizados.¹⁰

- Neurolépticos: la psicosis también suele ser uno de los síntomas psiquiátricos de la enfermedad. Algunos fármacos neurolépticos que se emplean en estos pacientes para el manejo de la sintomatología esquizo-psicótica (además de para las alteraciones motoras, como se ha mencionado anteriormente) son:
 - o Neurolépticos típicos: haloperidol, flufenazina y clorpromazina.
 - o Neurolépticos atípicos: risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona.
- Benzodiacepinas: los pacientes pueden sufrir trastornos de ansiedad debido al estrés que le produce la sintomatología motora, por lo que resulta muy útil utilizar estos fármacos con acción ansiolítica y sedante. Se suelen emplear benzodiacepinas de acción larga (menor potencial de abuso y menor incidencia de efectos de hiperexcitabilidad paradójica), como clorazepato, diazepam, clobazam.

3. Farmacología en el tratamiento de los trastornos cognitivos de la EH.

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa: se han realizado estudios para valorar el efecto de diferentes fármacos que mejoran el deterioro cognitivo asociado a la EH, pero no han demostrado claramente su eficacia. Entre estos fármacos destacan los que se emplean para el tratamiento de demencias o enfermedad del Alzheimer, como los inhibidores reversibles de la enzima acetilcolinesterasa entre los que se pueden destacar el donepezilo o la rivastigmina.

En la mayoría de los casos, es necesaria una combinación de terapia farmacológica y no farmacológica para aumentar la tasa de éxito en el manejo terapéutico de la EH. Un enfoque integrado para el tratamiento no farmacológico de la enfermedad se centra en la triada de:

- **Dieta y suplementos**: se recomiendan aquellos alimentos que participan en el mantenimiento o mejora de la capacidad cognitiva del paciente (aprendizaje, memoria), así como en la correcta funcionalidad del sistema inmunitario.
- **Ejercicio**: la mayoría de las personas que padecen la EH se vuelven física y mentalmente incapacitadas con el tiempo, por esto es importante mantener la condición física lo mejor posible, ya que las personas que

hacen ejercicio y se mantienen activas tienden a tener mejores resultados que las que no lo hacen.

- **Apoyo psicosocial:** el apoyo social y psicológico puede ayudar en el manejo de los problemas en el ámbito de las relaciones personales y familiares, así como en el comportamiento antisocial que suelen manifestar estos pacientes a causa de su patología. El tratamiento, siguiendo terapias cognitivo-conductuales, constituye una estrategia útil para minimizar el aislamiento social y la falta de estimulación social¹¹

Actualmente, las aproximaciones terapéuticas están sobre todo orientadas a solucionar la sintomatología que presenta el paciente, pero no existe un tratamiento etiológico que pueda detener, ralentizar o revertir la EH. Por esto, se están desarrollando estrategias que traten de proporcionar un **tratamiento etiológico de la patología**, es decir, tratamientos neuroprotectores, cuyo objetivo es reducir la progresión de la enfermedad. A pesar de los últimos avances en investigación, existen todavía muchas limitaciones a la hora de tratar esta enfermedad desde un punto de vista etiológico, y es necesario el desarrollo de herramientas farmacológicas o genéticas que realmente sean capaces de modificar su progresión o incluso conseguir idealmente su curación. De esta forma, el presente trabajo pretende, a través de una revisión bibliográfica de los últimos hallazgos a nivel clínico y preclínico (modelos animales), aportar información sobre aquellos tratamientos que actualmente se están investigando y que podrían permitir que la EH no progrese o lo haga de la forma más progresiva, o incluso que no se llegue a desarrollar.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Hacer una recopilación de los hallazgos clínicos más relevantes en el tratamiento de la EH, para conseguir mejorar su tratamiento y/o modificar su curso, ralentizando su progresión, o incluso revirtiendo la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Por un lado, se hará una revisión de los tratamientos sintomáticos de la EH, centrándonos en los que más relevancia tienen: deutetrabenazina, amantadina, riluzol, cannabinoides, laquinimod, pridopidina y ECP.
- Por otro lado, se recogerán algunos de los tratamientos modificadores de la enfermedad más prometedores para el futuro manejo de la EH, como las terapias neuroprotectoras (VX15, PBT2, creatina, coenzima Q10 y administración de factores neurotróficos), estrategias para reducir los acúmulos de Huntingtina intracelulares (anticuerpos) y la terapia génica.



METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica que recoge los estudios más recientes sobre los avances en el abordaje terapéutico de la enfermedad de Huntington. La información utilizada ha sido obtenida de la base de datos Medline, a través del buscador PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), siendo la principal base de datos que recoge la bibliografía publicada en el campo de la biomedicina. Existe amplia información acerca de esta temática, por lo que se ha acotado la búsqueda de manera que se pueda obtener una información más selectiva, relevante y actual para el objetivo principal de la revisión. También se ha recurrido páginas webs dedicadas exclusivamente a la investigación de la EH ([Huntington Study Group](#) , [web standford](#)).

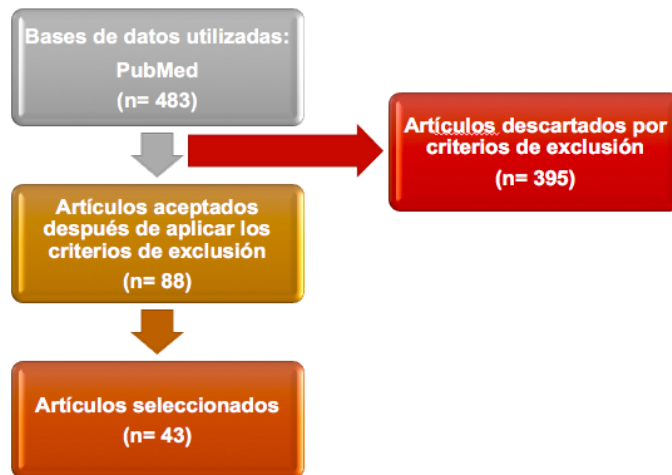
Los criterios de inclusión que se han utilizado para realizar la búsqueda han sido:

- Se aceptan revisiones sistemáticas o meta-análisis recientes para orientar la búsqueda de aquellos tratamientos más recientes en el manejo de la EH.
- Artículos originales basados en ensayos clínicos realizados en pacientes con EH y controles (incluyendo estudios de seguridad y tolerabilidad).
- Artículos publicados en los últimos 5 años.

Los criterios de exclusión:

- Artículos que no estuviesen escritos en lengua inglesa o española
- Artículos relacionados con otras enfermedades neurodegenerativas de tipo motor o no centrados en el manejo terapéutico de la EH.
- Artículos de los que no se tuviera acceso al PDF completo

Para reflejar el cribado de información realizado en este trabajo a través de la base de datos PubMed , tomamos como referencia los criterios que recoge la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para elaborar un diagrama de flujo adaptado en el que se recogen los artículos inicialmente encontrados y los que se incluyen finalmente en el trabajo después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. (Ver diagrama)



A continuación, se mencionan las palabras clave utilizadas en cada apartado, unidas por los operadores booleanos “AND” u “OR”, utilizados como conectores de dos o más palabras clave para realizar la búsqueda de forma más selectiva. Las palabras clave que se han utilizado son descriptores que se obtienen de la base de datos “Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS” (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). De esta manera, se obtiene el descriptor en español y su equivalencia en inglés, llamados Medical Subject Heading (MeSH).

▪ **Tratamientos sintomáticos de la EH**

- Farmacológicos

Caja de búsqueda utilizada: “Huntington’s disease” AND “Fármaco”*

*Fármaco: “Deutetrabenazine”, “amantadine”, “riluzole”, “cannabinoids”, “laquinimod”, “pridopidine”

- No farmacológicos:

Caja de búsqueda utilizada: “Huntington’s disease” AND “DBS”

▪ **Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.**

➤ Tratamientos neuroprotectores

- Farmacológicos

Caja de búsqueda utilizada: “Huntington’s disease” AND “Fármaco”*

*Fármacos: “PBT2”, “VX15”, “Creatine”, “Coenzyme Q10”

- No farmacológicos

Caja de búsqueda utilizada: “Huntington’s disease” AND “neuroprotection” AND (“nerve growth factor” OR “BDNF”)

➤ Terapia génica: “Huntington’s disease” AND “gene therapy”

RESULTADOS

Este apartado estará subdividido en diferentes bloques temáticos dirigidos a tratar cuáles son los nuevos **tratamientos sintomáticos de la EH**, como las alteraciones motoras (corea, bradicinesia y distonía), y por otro lado, los **tratamientos modificadores del curso de la enfermedad**, centrados en el desarrollo de agentes neuroprotectores y de la terapia génica.

5.1. Tratamientos sintomáticos de la EH

Como se ha comentado anteriormente, la principal sintomatología motora de la EH se basa en la aparición de movimientos coreicos, pero con el tiempo predominan la bradicinesia y la distonía. Recientemente, se ha estado investigando sobre nuevas estrategias farmacológicas y no farmacológicas para aliviar y disminuir estos síntomas. A continuación se detallan las que se han seleccionado para la elaboración de este trabajo conforme a su potencial utilidad terapéutica:

5.1.1. Deutetrabenazina (SD-809)

Es la forma deuterada de la tetrabenazina que ha sido recientemente aprobada por la FDA (abril de 2017) para el tratamiento de la corea en la EH¹². Es una nueva molécula que contiene seis átomos de deuterio o “hidrógeno pesado”, en lugar del hidrógeno no modificado. El deuterio es una forma no tóxica del hidrógeno, y se ha incorporado a fármacos terapéuticos para retrasar el metabolismo hepático. Los enlaces de deuterio y carbono requieren más energía para la escisión, y esto aumenta la vida del metabolito activo, de modo que se necesitan menores dosis para obtener el mismo beneficio.

La eficacia de la deutetrabenazina en el tratamiento de la corea se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, conocido como **FIRST-HD**. Fue un ensayo de 12 semanas con 90 pacientes con EH, cuyo diagnóstico se realizó en función de las características motoras y una repetición de CAG superior a 36 en Htt. El estudio mostró una disminución significativa en la puntuación motora del cociente UHDRS (Escala de calificación de la enfermedad de Huntington Unificada) en pacientes que tomaban deutetrabenazina dos veces al día en

comparación con los pacientes que tomaron placebo. Sin embargo, no está claro si la disminución es una diferencia clínicamente importante en la puntuación máxima de la corea, ya que no existe una guía bien aceptada para este valor. Además, en los pacientes tratados con deutetrabenazina no se observaron cambios en la sintomatología psiquiátrica, tales como depresión, ideación suicida o sedación.

Actualmente, no se ha realizado una comparación directa de la deutetrabenazina con la tetrabenazina en el tratamiento de la corea, pero hay similitudes entre los ensayos clínicos de fase 3 que evaluaron la tetrabenazina (TETRA-HD) o la deutetrabenazina (FIRST-HD) con placebo, por lo que se pueden comparar los resultados de estos estudios. Ambos fueron diseñados por el mismo consorcio¹³, HSG (Huntington Study Group) y los resultados respaldaron que la deutetrabenazina tiene una relación beneficio-riesgo más favorable en comparación con la tetrabenazina¹², ya que la vida media de los metabolitos activos de la deutetrabenazina casi se duplica en comparación con la tetrabenazina, lo que permite que se administre con menos frecuencia y en dosis más bajas, al mismo tiempo que se logra una exposición sistémica comparable¹⁴. En un artículo reciente se comparó indirectamente la tolerabilidad de la tetrabenazina frente a la deutetrabenazina y concluyeron que la deutetrabenazina tenía un perfil de efectos adversos más favorable, siendo un ejemplo de esto que la depresión y la somnolencia no empeoraron¹⁵. Por tanto, la terapia con deutetrabenazina fue generalmente bien tolerada por los pacientes, la adherencia al medicamento fue excelente y puede atribuirse a regímenes de medicación simplificados en comparación con otros tratamientos existentes¹⁶.

5.1.2. Amantadina

Es un antagonista no competitivo del receptor de ácido N-metil-D aspártico (NMDA) y también actúa aumentando la liberación de dopamina. Este fármaco se ha recomendado como alternativa a la tetrabenazina para el tratamiento de la corea en la EH, aunque existe evidencia limitada sobre la eficacia y la seguridad de la amantadina en estos pacientes. Se realizaron dos pequeños ensayos aleatorizados con placebo para evaluar los efectos de la

amantadina en la función motora y cognitiva de la EH. En un estudio cruzado, doble ciego, 24 pacientes recibieron el fármaco o placebo durante 4 semanas y los resultados en la puntuación de la corea mostraron una reducción significativa del 36% en la corea media de las extremidades en reposo después del tratamiento con amantadina, en comparación con placebo. Sin embargo, los efectos del fármaco sobre la corea y las concentraciones plasmáticas variaron considerablemente entre los pacientes. En el segundo estudio controlado con placebo no hubo un cambio significativo en la puntuación de la corea entre la amantadina y el placebo. Se combinaron ambos estudios, aleatorizados y controlados con placebo para realizar un metaanálisis, pero no mostraron ningún efecto significativo para el tratamiento de la corea. Los efectos adversos informados durante el tratamiento incluyeron insomnio, alucinaciones y confusión, agitación o ansiedad, sequedad de boca, náuseas y diarrea. En un pequeño estudio abierto en 8 pacientes con EH que recibieron 100 mg de amantadina se informó de una reducción significativa de discinesias en la puntuación motora UHDRS y la puntuación de escala anormal de movimiento involuntario (AIMS). Aún así, en una encuesta entre expertos en EH, el uso de la amantadina para tratar la corea fue muy debatible y sólo algunos expertos lo usan^{17,18}.

5.1.3. Riluzol.

Es un fármaco antiglutamatérgico que se postuló como estrategia farmacológica para reducir la excitotoxicidad que se produce en el cerebro de los pacientes con EH y consecuentemente controlar los movimientos coreicos. Sin embargo, los resultados obtenidos en un estudio aleatorizado de 3 años de duración, muestran que no logró mejorar la corea, así como tampoco las alteraciones psiquiátricas y cognitivas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para evaluar el impacto a corto plazo, se analizaron dosis más altas de riluzol y se encontró un efecto beneficioso sobre la corea en los participantes que recibieron 200 mg al día, pero el efecto dejaba de ser significativo cuando se controlaba la dosis, pauta y tipo de neurolépticos empleados en los pacientes. La evaluación a largo plazo, y los grandes estudios de cohortes no mostraron

ningún efecto beneficioso para respaldar la recomendación de riluzol en la práctica clínica¹⁸.

5.1.4. Cannabinoides

Durante la última década, ha habido un interés creciente en el potencial de los cannabinoides para el tratamiento de los trastornos del movimiento, y principalmente conducen a un efecto beneficioso a largo plazo de la distonía. Dado que el sistema endocannabinoide está involucrado en la patogénesis de la EH, la estimulación de dianas específicas dentro de este sistema de señalización se ha investigado como una estrategia terapéutica prometedora que mejora los déficits en los modelos de EH. Sin embargo, en tan solo tres ensayos aleatorizados realizados hasta el momento, los cannabinoides resultaron ser seguros. Un estudio que investigó el efecto de Nabilona 1mg y 2 mg en comparación con placebo (n=44), no dio como resultado ningún cambio significativo en la escala UHDRS, aunque se encontraron resultados positivos en cuanto a la hipercinesia y alteraciones del comportamiento en un ensayo cruzado, doble ciego, controlado por placebo con el mismo compuesto¹⁹. En un estudio, controlado con placebo, de 26 pacientes, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de Sativex (combinación de D9-Tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD)), administrándolo a pacientes con EH durante 12 semanas, y dio como resultado la ausencia de efectos adversos graves informados durante un periodo de 8 meses y la ausencia de empeoramiento en los síntomas clínicos medidos por la UHDRS. Por tanto, era seguro y bien tolerado y un hallazgo notable fue la ausencia de síntomas neuropsiquiátricos, una preocupación importante debido a su alta prevalencia en la EH. El único efecto clínico que se observó fue una elevación de la expresión génica del receptor CB2, que resulta positiva ya que mejora el papel citoprotector y antiinflamatorio que desempeña en la EH, pero se necesitan estudios adicionales de mayor duración y eficacia que los estudios cruzados²⁰.

5.1.5. Laquinimod

Es un fármaco que está siendo estudiado para observar el efecto en los síntomas de la EH, incluyendo los movimientos anormales, problemas de memoria y problemas emocionales¹³. Este fármaco actúa tanto sobre el

sistema inmune como sobre el SNC y sus efectos van desde la regulación negativa de la liberación de citoquinas proinflamatorias, hasta la reducción en la señalización del daño axonal (reducción en la señalización de NfκB –factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B- y aumento en la producción de BDNF)²¹, y estas vías son importantes para múltiples enfermedades neurológicas, como la EH.

Para su investigación, se está realizando el ensayo clínico LEGATO-HD, el cual tiene como medida de resultado un cambio desde el inicio del estudio en la escala UHDRS. Además se recopilará información sobre la seguridad y los posibles efectos secundarios del laquinimod. LEGATO-HD es un ensayo clínico en fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de dosis variables de laquinimod (0,5, 1 o 1,5 mg/día) como tratamiento potencial para pacientes con EH. El diseño del estudio utiliza una combinación de puntos finales bien establecidos y exploratorios, biomarcadores y técnicas de neuroimagen que se espera que mejoren la comprensión del papel de la inflamación y la inmunomodulación en pacientes con EH. Las mediciones de IRM (Imagen por resonancia magnética) de volumen cerebral total, volumen del núcleo, sustancia blanca y volumen ventricular se recogen después de 12 meses de tratamiento.

En cuanto al efecto del laquinimod sobre las alteraciones motoras asociadas a la EH, se han realizado estudios preclínicos en ratones modificados genéticamente denominados YAC128 HD. Estos ratones presentan defectos histopatológicos y conductuales que se asemejan a las alteraciones observadas en la EH. Para examinar el efecto del laquinimod en la función motora, se utilizó la prueba de aceleración rotarod en los ratones, la cual se trata de un cilindro giratorio sobre el que se sitúa a los animales, valorando su capacidad para rotar conforme a diferentes velocidades de giro. El parámetro que se evalúa en esta prueba es el tiempo que el ratón tarda en caer desde el cilindro. Esta prueba se utilizó desde los 2 meses hasta los 8 meses de edad. El fenotipo motor que se observó en el rotarod por parte de los ratones YAC128 HD se mejoró significativamente con la administración de laquinimod en un 27-37% de los animales tratados, mostrando una conducta motora similar a la de los ratones WT control con los que se compararon. Los

resultados de estas pruebas indican que el tratamiento con laquinimod mejora modestamente la función motora en ratones YAC128 HD^{22,23}.

Se ha sugerido que el laquinimod puede tener efecto en la progresión de la EH y modificar la enfermedad a través de células mieloides de pacientes con EH. Los monocitos derivados de sangre de portadores de genes de EH pretratados con laquinimod durante 24 horas, liberaron niveles más bajos de factores inflamatorios después de la estimulación en comparación con monocitos de voluntarios sanos. Esto respalda un efecto amortiguador del laquinimod sobre la liberación hiperreactiva de citoquinas por monocitos de la EH, y puede ser una forma de reducir los niveles elevados de citoquinas plasmáticas observadas en pacientes con EH²⁴.

5.1.6. Pridopidina

Pertenece a una clase de compuestos conocidos como “dopidinas”, que actúan como estabilizadores dopaminérgicos, ya que su mecanismo de acción es el bloqueo de receptores dopaminérgicos D2 a nivel corticoestriatal. La pridopidina ha demostrado que reduce la hiperactividad y las anomalías conductuales inducidas farmacológicamente en modelos animales con la dopamina elevada o neurotransmisión disminuida de glutamato. Además, no que no puede llegar a inducir una hipoactividad profunda o catalepsia, lo que indica que tiene una baja probabilidad de mostrar los efectos neurológicos adversos asociados con los antipsicóticos clásicos (antagonistas de los receptores D2 de la dopamina). Un estudio crónico en un modelo de roedor con complicaciones motoras inducidas por L-DOPA (sensibilización a L-DOPA repetida sobre lesión unilateral con la neurotoxina 6-OH-dopamina) demostró que la pridopidina redujo el comportamiento rotacional inducido por apomorfina sin alterar la locomoción progresiva. Estudios que usan un modelo murino transgénico de la EH, los ratones R6/2, aportaron recientemente datos que indican que la pridopidina reduce o previene la expresión del fenotipo motor HD en tareas que valoran coordinación y actividad motora como la escalera horizontal y la prueba de campo abierto, durante 6 semanas de tratamiento, comenzando en la etapa pre-sintomática²⁵.

Para este fármaco, hay tres grandes estudios que indicaron que la pridopidina puede mejorar la función motora, además de que mostraron un buen perfil de seguridad y tolerabilidad.

- Mermai-HD: Fue un estudio multicéntrico de fase 3 que incluyó a 437 pacientes aleatoriamente en tres grupos (pridopidina 90 mg/día, pridopidina 45 mg/día o placebo) durante 26 semanas en el conjunto de análisis completo. Se trataba de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a pacientes con EH en Europa, e investigó el efecto de la pridopidina durante 6 meses²⁴. La evaluación de la capacidad funcional se llevó a cabo mediante la escala UHDRS. En la UHDRS-TMS (Escala unificada de la EH-puntuación motora total), hubo una mejora significativa con pridopidina de 90mg/día, que fue impulsada por las mejoras en la distonía y los movimientos oculares, aunque éste sólo fue un punto final terciario y se podían sacar conclusiones limitadas de estos hallazgos. Los síntomas no empeoraron y la pridopidina fue bien tolerada, lo que sugería un perfil de riesgo-beneficio potencialmente favorable²⁶.

- HART: En este estudio se evalúa la eficacia de la pridopidina, a 20, 45 y 90mg/día, en la función motora voluntaria, así como su seguridad y tolerabilidad en individuos con EH. Un total de 213 pacientes completaron el seguimiento programado. En cuanto a la función motora, después de 12 semanas de tratamiento, hubo un efecto significativo con la dosis de 90mg/día con respecto al placebo en el UHDRS-TMS, y también hubo una tendencia para las dosis de 45 y 90 en las subescalas de equilibrio, marcha y movimiento. En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, fue generalmente bien tolerada. En las medidas cognitivas, de comportamiento y funcionales, no se observaron efectos significativos en ninguna dirección (mejoría o empeoramiento) en las 12 semanas de tratamiento. Fue segura y generalmente bien tolerada. Los efectos estimados del tratamiento de las dosis 90 y 45 mg/día, junto con resultados similares observados en el ensayo MermaiHD, sugieren que la pridopidina puede tener un efecto beneficioso modesto sobre la mejora de la función motora voluntaria²⁴.

- PRIDE-HD: recientemente se completó este estudio en fase 2 a gran escala

para valorar la utilidad de la prídopidina, siendo de tipo global, multicéntrico, y doble ciego, en 408 participantes (por la empresa farmacéutica *Teva pharmaceuticals*). El objetivo fue evaluar la tolerabilidad de dosis más altas (hasta 112,5 mg dos veces al día) que las analizadas previamente y la efectividad de la prídopidina en el manejo de las manifestaciones motoras, medida por la escala UHDRS-TMS. El estudio Open-PRIDE HD, una extensión del ensayo PRIDE-HD, fue un estudio abierto en fase 2, multicéntrico, que también se ha completado recientemente, cuyo su objetivo fue investigar si la prídopidina es segura, eficaz y tolerable, y determinar si este fármaco tiene el potencial de mejorar los síntomas de la EH^{27,28}.

Además de la utilidad que la prídopidina parece tener para controlar la sintomatología motora de la EH, también se ha manejado la posibilidad de que, a través de la modulación de la transmisión dopaminérgica y de las interacciones con un receptor denominado sigma-1, pueda modificar la progresión de la EH. De hecho, se han llevado a cabo estudios preclínicos en ratones R6/2, donde la prídopidina modula positivamente la expresión de moléculas neuroprotectoras en estos ratones^{29,30}.

5.1.7. Estimulación Cerebral Profunda (ECP)

Otra opción para algunos pacientes con la EH en los que no se consigue controlar la afectación motora mediante farmacología sería la **estimulación cerebral profunda (ECP)**. Se utiliza un dispositivo llamado neuroestimulador que se implanta mediante cirugía estereotáxica en una región cerebral concreta encargada de controlar el movimiento, con el objetivo de transmitir señales eléctricas y activar determinadas áreas cerebrales para conseguir que se atenúen los movimientos coreicos. Existen múltiples informes de casos en la literatura que demuestran el beneficio a corto y largo plazo de la DBS con estimulación bilateral interna del globo pálido (GPi). Además, un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con pacientes simulados (control), está actualmente reclutando pacientes para probar la eficacia y seguridad de la ECP en la EH. Los principales efectos secundarios de la estimulación son la distonía y la bradicinesa, los cuales podrían ser el resultado

de la progresión de la enfermedad o de la estimulación. La corea muestra una respuesta significativa y duradera a DBS, pero la distonía no, por tanto este fenómeno debe evaluarse cuidadosamente antes de la cirugía para seleccionar de forma adecuada qué pacientes serían buenos candidatos para este tipo de terapia. En pacientes con corea médicamente intratable con una alteración significativa de la calidad de vida, se podría considerar la opción de ECP^{31,32}.

5.2. Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.

A continuación, se pasará al bloque de **tratamientos modificadores del curso de la enfermedad**. En primer lugar se hablará de los **tratamientos neuroprotectores**, cuyo objetivo se centra en conseguir ralentizar la progresión neurodegenerativa de la EH. En este bloque se abordarán los tratamientos que están siendo actualmente foco de investigación: VX15, PBT2, creatinina, coenzima Q10 y administración de factores neurotróficos. En segundo lugar, se expondrán las **estrategias para reducir los acúmulos de Huntingtina intracelulares (Anticuerpos)** y la **terapia génica**.

5.2.1. Tratamientos neuroprotectores

Dentro de esta aproximación terapéutica, se puede destacar en primer lugar el **VX15**, un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que está actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento potencial de diversas enfermedades malignas y trastornos neurodegenerativos, incluida la EM y EH. Se encarga de bloquear la unión de SEMA4D (semaphorin 4D o CD100), a sus receptores. SEMA4D es una molécula de señalización transmembrana que modula una variedad de procesos centrales para la neuroinflamación y neurodegeneración, incluida la activación de células gliales y la inhibición de la migración, diferenciación y formación de oligodendrocitos. Por tanto, la inhibición de la señalización de SEMA4D podría reducir la inflamación del SNC, aumentar el crecimiento neuronal y mejorar la maduración de oligodendrocitos, lo que puede ser beneficioso a nivel terapéutico en el tratamiento de varias enfermedades neurodegenerativas como la EH o la esclerosis múltiple. En un ensayo clínico cuyo objetivo era evaluar la eficacia de VX15 a nivel preclínico

en el modelo de ratón YAC128 HD, el resultado fue que mejoraron las características neuropatológicas, incluyendo la atrofia del estriado, y evitó la degeneración testicular en estos ratones. Sin embargo, no hubo efecto en los déficits motores. Además, la administración de VX15 en ratones YAC128 HD mejoró aspectos cognitivos y emocionales relacionados con la EH, reduciendo la conducta de tipo ansioso y mejorando procesos de aprendizaje y memoria.^{33,34}

El ensayo clínico SIGNAL está diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efectividad de VX15, en pacientes que, o bien presentan síntomas iniciales de la EH (sin que haya un diagnóstico clínico de la enfermedad) o tienen una manifestación temprana de la patología con síntomas más específicos (al principio de la progresión de la enfermedad). Se trata de un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. El ensayo busca inscribir un total de 240 personas. Tiene dos cohortes, la cohorte A consistió en los primeros 36 participantes del ensayo, estos fueron tratados durante 6 meses con fármaco o placebo (1:1); luego, todos los participantes fueron tratados con el medicamento del estudio durante 6 meses, seguidos por 3 meses de seguimiento. Los resultados de este estudio sugieren que VX15 puede retrasar la progresión de la inflamación cerebral, la cual ha demostrado que altera el pensamiento, movimiento y el comportamiento en modelos de animales de la EH. Actualmente, el ensayo está inscribiendo participantes de la cohorte B que serán tratados mensualmente con el medicamento del estudio o placebo durante 18 meses y participarán en visitas de seguimiento de seguridad durante 6 meses después del tratamiento final¹³.

Otra de las moléculas con potencial neuroprotector es el **PBT2**. Se trata de una 8-hidroxiquinolina que actúa como un ligando de metales de transición con afinidad moderada, a modo de chaperona sintética, redistribuyendo iones de cobre, zinc y hierro desde localizaciones donde están más concentrados hacia aquellas donde se produce un déficit (equilibrio). En personas y modelos murinos de la EH (ratones R6/2), el aumento de las concentraciones de

marcadores de estrés oxidativo cerebral está asociado con mayores concentraciones de hierro y cobre, lo que podría promover la agregación de huntingtina mutante(mHtt). En estudios preclínicos, el tratamiento con PBT2 en el ratón R6/2 mejora la capacidad motora y aumenta el peso corporal y cerebral. También se han realizado ensayos clínicos, como el Reach2HD, de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se emplean dos dosis de PBT2 (100 mg o 250 mg una vez al día). El objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de las dos dosis del fármaco en 109 pacientes diagnosticados de EH, y se plantearon algunos objetivos secundarios como evaluar la cognición, la función motora y la capacidad funcional. La valoración cognitiva consistía en 8 pruebas diferentes, pero sólo había una diferencia “significativa” en una de las ocho, llamada “trail making B”, que es una medida sensible de la función ejecutiva que se ve afectada tempranamente en la EH. El resultado fue que se produjeron reacciones adversas más graves en los pacientes expuestos a PBT2 en comparación con placebo. Se produjeron dos intentos de suicidio (en cada uno de los dos grupos de fármaco) y la ideación suicida fue numéricamente más común en los grupos de tratamiento que en el placebo. Uno de los pacientes que tomó la dosis más alta experimentó un empeoramiento de los síntomas de la EH después de que el estudio terminara³⁵.

En cuanto a la **Creatina**, es un compuesto natural que promueve la producción de energía en las células al reciclar el Adenosín Difosfato (ADP) al ATP a través de la donación de grupos fosfato. Se realizaron tres ensayos clínicos doble ciego aleatorizados y controlados con placebo. Dos de ellos no encontraron diferencias entre el placebo y los grupos de tratamiento. Sin embargo, en otro ensayo de 64 pacientes con la EH (los cuales fueron asignados aleatoriamente para tomar 15g de creatina dos veces al día o placebo para una fase de 6 meses, seguida de una extensión abierta de 12 meses), denominado PRECREST-E, demostraron una disminución de la atrofia cortical y estriatal dependiente del tratamiento. En cuanto a las reacciones adversas, las únicas diferencias significativas entre los grupos de tratamiento

fueron un aumento en la diarrea y las náuseas asociadas con la creatina. Un objetivo principal en PRECREST era evaluar marcadores potenciales de progresión para EH en los síntomas iniciales, aunque no se encontraron diferencias significativas, posiblemente por la corta duración del ensayo. Hubo cambios significativos en la anatomía del cerebro y la integridad de la sustancia blanca en individuos que todavía no habían manifestado la enfermedad en comparación con los controles. Se demostró que los portadores de EH que recibieron creatina tuvieron tasas significativamente más lentas de reducción cortical, lo que sugiere efectos potencialmente beneficiosos de la creatina en la progresión de los síntomas iniciales^{36,37}. Posteriormente, se inició el ensayo clínico de fase 3 “CREST-E” de 40 g/día de creatina en 553 pacientes, el cual está diseñado para evaluar el potencial de altas dosis de creatina para desacelerar el deterioro funcional progresivo que ocurre en la EH, examinar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del fármaco y evaluar los posibles cambios en el cuerpo y el cerebro. Aunque este ensayo estaba bien capacitado para detectar un efecto beneficioso, no logró demostrar tal efecto en los resultados clínicos. A pesar de esto, se ha demostrado que la creatina reduce la contracción del cerebro, prolonga la supervivencia en modelos de EH transgénicos y reduce los marcadores de estrés oxidativo en la sangre y cerebro^{13,38}.

Por otra parte, la **coenzima Q10 (CoQ10)**, un agente que mejora la función mitocondrial, ha demostrado propiedades beneficiosas en modelos experimentales de EH. La coenzima Q10 juega un papel central en la fosforilación oxidativa, parece estabilizar membranas, actúa como un antioxidante y puede influir en la migración de vesículas, el crecimiento celular y la transmisión de señal³⁹. En el ensayo clínico CARE-HD, 347 pacientes con EH temprana fueron aleatorizados para tomar 300 mg de Coenzima Q10 dos veces al día, 200 mg “Remancemide hydrochloride” (fármaco destinado a prevenir daños en el cerebro o médula espinal, usado en este ensayo para evaluar su combinación con la coenzima Q10) dos veces al día, ambos o ninguno durante 30 meses. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico,

aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que no detectó ningún efecto beneficioso de la coenzima Q10, ya que no proporciona evidencia de que desacelere la progresión del declive funcional en la EH. Por tanto, estos datos no justifican una recomendación de Coenzima Q10 como tratamiento de la EH. Las posibles explicaciones de esto, además de la ausencia real de un efecto incluyen: 1) el estudio carecía de potencia adecuada para detectar un efecto, 2) las medidas de resultados seleccionadas no fueron suficientemente sensibles para detectar un efecto o 3) la duración del tratamiento fue insuficiente. En cuanto a la seguridad y la tolerabilidad generalmente fue seguro y bien tolerado, siendo los efectos adversos más comunes, en orden de mayor a menor, trastornos psiquiátricos, infecciones, alteraciones gastrointestinales, lesiones y alteraciones del sistema nervioso. A pesar de esto, HSG está llevando a cabo otro estudio con la coenzima Q10 de tipo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la Coenzima Q10 (2CARE) en individuos con EH. El objetivo es evaluar los efectos de ésta sobre la progresión del declive funcional en la enfermedad, así como la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la dosis estudiada. La Coenzima Q10 está disponible para su compra en el mostrador como suplemento nutricional, pero se está investigando una dosis más alta que la disponible actualmente para la compra. Se ha utilizado para tratar una variedad de trastornos, incluidos los relacionados con el corazón y el sistema circulatorio, el cáncer, la distrofia muscular, o trastornos de la coordinación muscular (ataxias). Estudios preliminares recientes confirman la seguridad y tolerabilidad de coenzima Q10 excediendo la dosis planeada para el estudio 2CARE cuando se usa para un periodo de tiempo corto. Este ensayo será el ensayo clínico más grande hasta la fecha en la EH, ya que 608 participantes se inscribirán en aproximadamente 46 centros clínicos en EEUU, Canadá y Australia⁴⁰.

Por último, otra estrategia neuroprotectora sería la **administración de factores neurotróficos**, los cuales son factores de crecimiento secretados que pueden mejorar la diferenciación, la función y la supervivencia de las neuronas. La expresión ectópica de estos factores mediados por vectores virales o por el

trasplante de células genéticamente modificadas ha demostrado ser prometedora en el tratamiento de modelos de ratón con EH.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es la neurotrofina prototípica que no solo promueve la supervivencia neuronal sino que también puede regular negativamente la expresión de Htt en neuronas estriatales cultivadas. Un estudio en ratones YAC128HD reveló que la administración de NGF por trasplante de células madre neurales transfectadas (NSC) es neuroprotectora cuando se administra antes de la inyección de ácido quinolínico (QA), un agonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que induce excitotoxicidad y neuropatología similares a las encontradas en EH. Además, se observaron mejoras moderadas en la prueba rotarod (evaluación coordinación motora) pero ningún aumento en el número de neuronas estriatales o expresión de dopamina y fosfoproteína regulada por AMP cíclico (DARPP-32), un marcador de MSN (neuronas espinosas del estriado medio) sanas.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que se requiere para la diferenciación y la supervivencia de las MSN estriatales, se reduce en el cuerpo estriado en la EH. De esta forma, la administración viral de BDNF al estriado de ratas antes de la inyección de QA es neuroprotectora. Los efectos beneficiosos de la expresión del BDNF también se han demostrado en el modelo YAC128 HD, en estos ratones de 4 meses de edad, la inyección estriatal de MSC (células mesenquimales de médula ósea) recogidas de ratones y transfectadas para producir BDNF da como resultado una mejor coordinación en la prueba de rotarod. A los 13 meses de edad, estos ratones han mostrado más neuronas estriatales positivas para NeuN (marcador de núcleos neuronales) y DARPP-32 que los ratones inyectados con vehículo, lo que ilustra el beneficio a largo plazo de este tratamiento.

El factor neurotrófico derivado de línea celular glial (GDNF), se produce en el cuerpo estriado en desarrollo y se expresa por neuronas de proyección estriatal adultas, así como por interneuronas. La administración de GDNF mediada por virus antes de la inyección de QA es neuroprotectora en ratas. La administración lentiviral, después del inicio de los síntomas, de GDNF a ratones R6/2 de cuatro a cinco semanas de vida no tiene efecto sobre el

comportamiento en rotarod, aunque estudios en otros modelos de ratón han demostrado que retrasa el inicio de los déficits motores, además de una pérdida de peso corporal retardada, por tanto puede ser un tratamiento restaurativo y preventivo⁴¹.

5.2.2. Estrategias para reducir los acúmulos de Huntingtina intracelulares (Anticuerpos)

Otro enfoque sería la administración mediada por virus de intracuerpos (iAbs), que son anticuerpos dirigidos contra la proteína huntingtina, con el objetivo de reducir sus niveles y mejorar la funcionalidad celular. Se han desarrollado varios iAbs anti-Htt como agentes terapéuticos potenciales, y los más prometedores reducen la toxicidad inducida por mHtt al promover su degradación⁴¹. La administración de un iAb (EM48) en modelos de ratón R6/2 y N171-82Q da como resultado un aumento de la escisión de Htt, lo que demuestra la eficacia in vivo de la degradación de mHtt potenciada por EM48, aunque la terapia genética EM48 no previene la pérdida de peso corporal.

Otro iAb, Happ1, se une a la región rica en prolina de Htt, adyacente al tracto polyQ. La administración intraestriatal de este anticuerpo es beneficiosa en cinco modelos diferentes de ratón. En un modelo de ratón lentiviral-mHtt, el tratamiento con Happ1, reduce el tamaño e intensidad de la lesión estriatal, así como la agregación de mHtt. En modelos genéticos de EH, el tratamiento con este anticuerpo mejora el funcionamiento de rotarod y la escalada, aumenta el peso corporal y aumenta la vida en un 30% en el modelo de ratón N171-82Q, aunque no hay beneficio del tratamiento con Happ1 en estos resultados en el modelo R6/2^{41,42}.

5.2.3. Terapia génica

Una de las estrategias de la terapia génica es la **transcripción genética**. Uno de los procesos anormales más destacados mediados por la mHtt es la alteración a nivel transcripcional, ya que cuanto más larga sea la cadena de poliQ, mayor secuestro de factores de transcripción se dará en el núcleo (ver figura 5). En la EH, se producen alteraciones epigenéticas que

tienen como consecuencia una reducción de la transcripción de determinados genes importantes para la supervivencia celular. Estudios recientes mostraron que las inclusiones neuronales (IN), atrapan varios coactivadores y factores de transcripción y les impiden realizar su función. Algunas de las implicaciones terapéuticas que podría tener la transcripción de diversos genes, según los estudios en modelos de ratón, son: reducción del deterioro motor, aumento de la acetilación de histonas (para regular la transcripción) o modulación de modificaciones epigenéticas de histonas que influyen en la transcripción.^{43,44}

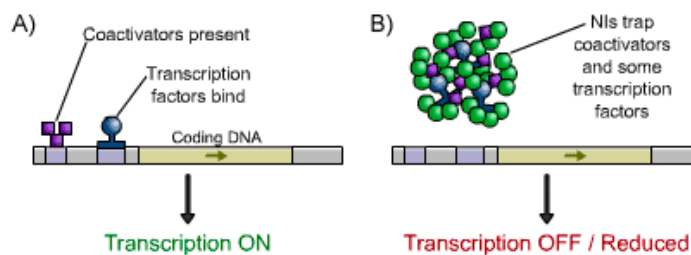


Figura 5. (A) La transcripción genética se activa mediante la unión de los factores de transcripción. La unión del factor de transcripción es posible gracias a la presencia de coactivadores. (B) En las células nerviosas HD, los coactivadores quedan atrapados por las inclusiones neuronales (NIs) formadas a partir de la proteína huntingtina alterada. Sin los coactivadores, los factores de transcripción no pueden unirse al ADN e iniciar la transcripción, por tanto la transcripción no puede ocurrir o ocurre en una tasa disminuida. Imagen extraída de: HOPES. Huntington's Outreach Project for Education, at Stanford. Disponible en: http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/hopes_test/

Por otra parte, el **silenciamiento** es una de las estrategias más corrientes y directas para el tratamiento de la EH. Se actúa silenciando la expresión del ARNm de mHtt, mediante los denominados ARNs de interferencia (ARNi), impidiendo así la generación de la proteína tóxica y todas las patologías posteriores. La idea clave detrás del silenciamiento génico es intervenir en la expresión génica antes de la traducción (ver Figura 6). Mediante el diseño de una molécula que puede identificar específicamente y descomponer el ARNm, que lleva instrucciones para producir una determinada proteína, los científicos han podido reducir de manera efectiva los niveles de esa proteína. Existen varios

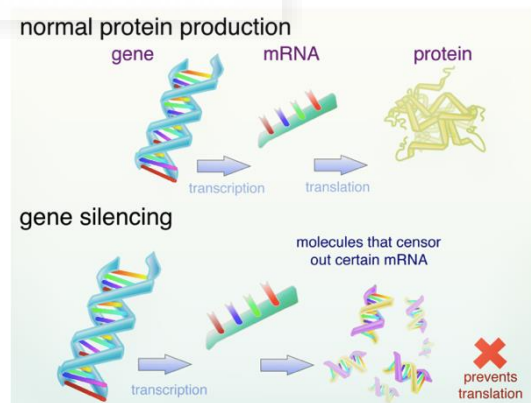


Figura 6. Se observa la producción normal de una proteína y debajo encontramos la estrategia de silenciamiento del gen, que no permite que el ARNm se traduzca en una proteína a través de moléculas que censuran dicho ARNm. Imagen extraída de: HOPES. Huntington's Outreach Project for Education, at Stanford. Disponible en: http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/hopes_test/

métodos de silenciamiento génico empleados actualmente en la investigación y que se están desarrollando como potenciales terapias de enfermedades. Casi todos implican la desactivación de la función del ARNm. Algunos de los métodos más importantes y más conocidos de silenciamiento génico son la interferencia de ARN (ARNi), los oligonucleótidos antisentido (ASO), y las proteínas de dedos de Zinc.⁴⁵

- En cuanto a la aproximación mediante **ARNi**, las moléculas que identifican el ARNm objetivo se denominan ARN interferentes pequeños (ARNip). A diferencia del ARN monocatenario normal que se encuentra en las células, como el ARNm, los ARNip son moléculas de ARN bicatenarias cortadas sintéticamente y diseñadas para emparejarse con una cadena específica de ARNm. Esta asociación provoca la descomposición del ARNm diana mediante el reclutamiento de otras proteínas que degradan el ARNm objetivo (de la EH). Debido a que los ARNip son bicatenarios, son más estables y menos susceptibles a la degradación que los ASO, lo que les permite continuar su función de silenciamiento durante un periodo de tiempo más largo en la célula. Estos resultados son muy prometedores, pero los ensayos se realizaron en ratones con una enfermedad similar pero diferente a la EH (ataxia espinocerebelosa) y todavía queda mucho por hacer antes de que los experimentos con ratones se puedan adaptar de forma segura para su uso en humanos con EH⁴³.
- Los **oligonucleótidos antisentido (ASO)**, son moléculas de ADN monocatenario modificadas. Cuando se unen a un ARN diana, puede producirse su degradación mediante la ARNasa H, o la traducción de proteínas correspondientes al ARN unido estaría inhibida. La acción de los ASO no va dirigida de forma específica hacia los ARN que provienen del alelo mutado del gen de la enfermedad (es decir, no son “alelo específicos”), lo que podría implicar una interferencia en la función fisiológica normal de la huntingtina. Debido a su estructura, los ASO se distribuyen y entran en las células con mayor eficacia que los ARNip. Numerosos estudios en modelos de ratones con EH han establecido la seguridad y la eficacia de los ASO “no alelo específicos”. El primer ensayo en humanos fue IONIS-HTTR5,

empleando el primer ASO diseñado para reducir la proteína huntingtina en personas con EH. En este ensayo se valoraba la seguridad como punto primario, y un comunicado de prensa del patrocinador *Ionis pharmaceuticals* informó que el perfil de seguridad y tolerabilidad respalda el desarrollo continuo de los ensayos. Además, cabe destacar que se observaron reducciones dependientes de la dosis en la concentración de huntingtina mutada⁴⁶. Otros estudios son PRECISION-HD1 y PRECISION-HD2, dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en fase 1b/2a, cuyo objetivo es comparar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dosis única y múltiples ascendentes de WVE-120101 y WVE-120102, administradas por vía intratecal para la modificación de la enfermedad en pacientes con EH. Tienen un diseño combinado de dosis ascendente, que comprende cuatro cohortes de dosis de ASO progresivamente más altas. Estos compuestos, son ASO dirigidos al ARNm pretranscrito de dos variantes alélicas unidas al tracto de repetición CAG en el gen de la Htt (alelo específicos), con el objetivo de reducir selectivamente la producción de proteína de caza mutante. La participación de cada participante durará 210 días⁴⁶.

- Otra aproximación de tipo genético es el empleo de las **proteínas con dedos de zinc (ZFP)**, que pueden dirigirse a las repeticiones CAG en la EH con el objetivo de suprimir su expresión. En virtud de la proximidad de la repetición al extremo 5' del gen Htt, las ZFP son selectivas para Htt sin supresión cruzada de otros genes que contienen poli-CAG. En los modelos de ratones R6/2 disminuyó la producción tanto de la proteína mutante como del ARNm en un 95% y 78% respectivamente⁴⁷

A continuación, se incluye una tabla en la que se recopilan todos los estudios de tipo clínico que se han revisado en el trabajo:

| Estrategia terapéutica | Tipo de estudio | Resultados | Referencia |
|--|---|---|---|
| Sintomatología motora | | | |
| Deutetrabenazina SD-809 | FIRST-HD. Fase 3 Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Reducción de la puntuación total motora | EC: NCT01795859 12,13,14,15,16 |
| Amantadina | 1. Fase 2, cruzado, doble ciego, controlado con placebo | Reducción en la puntuación motora | EC: NCT00001930 17-18 |
| | 2. Cruzado, doble ciego, controlado con placebo | No hubo cambios significativos | 17-18 |
| | 3. Estudio abierto | Reducción de discinesias y puntuación motora | 17-18 |
| Riluzol | Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Reducción en la puntuación motora | EC: NCT00277602 18 |
| Cannabinoides | Nabilona y Sativex. Fase 2, aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo | Nabilona – No reducción en UHDRS Sativex- seguro y bien tolerado | EC: NCT01502046 19-20 |
| Laquinimod | LEGATO-HD. Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Eficacia a los 12 meses, cambio en la puntuación motora | EC: NCT02215616 21,22,23,24 |
| Pridopidina | Mermai-HD. Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Reducción en la puntuación motora | EC: NCT00665223 24,26 |
| | HART-HD. Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Reducción en la puntuación motora, seguro y bien tolerado | EC: NCT01306929 24 |
| | PRIDE-HD. Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | No hubo resultados concluyentes. Fue bien tolerado | EC: NCT02006472 27,28 |
| ECP | DBS-HD. Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. | Eficacia y seguridad | EC: NCT02535884 31,32 |
| Tratamientos modificadores de la enfermedad | | | |
| VX15 | SIGNAL. Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Retrasa inflamación cerebral. | EC: NCT02481674 13,33,34, |
| PBT2 | REACH2-HD. Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Seguro y tolerable. Mejora en la función ejecutiva | EC: NCT01590888 35 |
| Creatina | PRECREST-HD. Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Disminuye atrofia cortical y estriatal | EC: NCT00592995 13,36,37,38 |
| Coenzima Q10 | CARE-HD. Fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo | No hay evidencia de que desacelere la progresión del declive funcional | EC: NCT00608881 39,40 |
| Oligonucleótidos antisentido | IONIS-HTRX. Fase 1/2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | El perfil de seguridad y tolerabilidad a las 74 semanas respalda el desarrollo continuo | EC: NCT02519036 46 |
| | PRECISION-HD1-WVE120102. Fase 1/2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y en dosis ascendentes | Seguridad y tolerabilidad entre 1-120 días | EC: NCT03225833 46 |
| | PRECISION-HD2-WVE120102. Fase 1b/2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y en dosis ascendentes | Seguridad y tolerabilidad en 1-120 días | EC: NCT03225846 46 |

Tabla 2. Resumen de todos los ensayos clínicos (EC) revisados en este trabajo. La puntuación total motora está medida mediante la escala UHDRS. Se incluye la referencia de los EC revisados (en formato NCT seguido de 8 dígitos) para poder consultar la información en la página “[clinicaltrials.gov](#)”.

DISCUSIÓN

La EH es una patología neurodegenerativa devastadora en la que los pacientes que la sufren tienen un cuadro de síntomas motores, que llegan a ser muy incapacitantes. Además, la aparición de síntomas psiquiátricos puede ocasionar alteraciones emocionales muy importantes, que se asocian en un porcentaje elevado a la ideación suicida y el suicidio. Por estos motivos, actualmente se están desarrollando tratamientos innovadores que tienen como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes con EH aumentando la eficacia en cuanto al manejo de la sintomatología motora característica. Asimismo, se están investigando nuevos compuestos que sean capaces de producir un efecto modificador de la enfermedad a través de estrategias neuroprotectoras o incluso mediante aproximaciones genéticas tratando de ralentizar la enfermedad o incluso revertirla. Aunque los resultados de los que se dispone y que se han revisado en este trabajo son alentadores, todavía se necesitan investigaciones futuras que permitan establecer nuevas herramientas eficaces y seguras para el tratamiento de la EH.

En relación al manejo de la sintomatología motora, es muy destacable la Deutetrabenazina. Como se ha mencionado se trata de un fármaco innovador ya aprobado para el tratamiento de la corea en la EH, y supone una mejora del fármaco usado anteriormente, la tetrabenazina, ya que se mejoran los efectos adversos provocados por este último. Otros fármacos en investigación para los síntomas motores de la EH son la amantadina, alternativa a la tetrabenazina, que disminuye las discinesias, aunque con evidencia limitada sobre la eficacia y la seguridad. También el riluzol, del cual se necesitan más estudios pero parece reducir la excitotoxicidad lo que podría conllevar un efecto neuroprotector. Por su parte, los cannabinoides, utilizados principalmente para la distonía, han demostrado ser seguros y bien tolerados, aunque se requieren más estudios para valorar la eficacia en la EH. El laquinimod y la pridopidina, son dos fármacos prometedores para la sintomatología motora, tienen un buen perfil de seguridad y tolerabilidad y, además, se pueden considerar fármacos “duales” ya que ejercen un efecto sobre la sintomatología motora y además un efecto neuroprotector. Por último, la ECP, es una alternativa que sólo se considera cuando el paciente es refractario al tratamiento con la terapia farmacológica, ya

que es una terapia muy invasiva que puede entrañar ciertos peligros derivados de la cirugía intracerebral. Los ensayos que se han realizado hasta ahora sugieren que es útil para el manejo de la corea a largo plazo, pero en cambio no ha mostrado utilidad en la distonía.

Es necesario destacar las terapias modificadoras de la enfermedad, que suponen un cambio de dirección hacia un punto de vista terapéutico que incida en el propio proceso neurodegenerativo. La primera estrategia es VX15, cuyo ensayo clínico sugiere que puede retrasar la progresión cerebral, aunque se sigue investigando. PBT2 ha demostrado ser segura y tolerable pero el estudio tuvo muchas limitaciones como el tamaño de muestra, la posibilidad de errores tipo I (cuando se rechaza la hipótesis nula siendo verdadera) y II (cuando no se rechaza la hipótesis nula y es falsa), la importancia clínica de los hallazgos y la capacidad de evaluar la actividad biológica³⁵. En cuanto a la creatina, se está investigando usar dosis más altas que no se han usado antes, por lo que monitorizar su seguridad en las visitas de estudio es un aspecto importante de estudio. La coenzima Q10, no demostró ningún efecto beneficioso, aunque fue seguro y bien tolerado, las limitaciones fueron que los resultados más notables parecen ocurrir en pacientes con una deficiencia hereditaria preexistente de coenzima Q10, aunque los estudios que ofrecen esta información están limitados por no ser ensayos clínicos controlados. Por otro lado, la administración de factores neurotróficos a nivel intracerebral se ha investigado a nivel preclínico y los resultados son alentadores, ya que se vieron mejoras en la conducta motora, además de un aumento en las neuronas estriatales positivas por BDNF. Sin embargo, se requieren más ensayos en animales que avalen su eficacia y seguridad para que ésta pueda ser trasladada a los pacientes.

La terapia génica, es una de las terapias más prometedoras para frenar la EH, a través de la estrategia de silenciamiento de la transcripción del ARNm que codifica para la proteína huntingtina. Sin embargo, todavía existen ciertas limitaciones como la especificidad del efecto sobre el alelo mutado del gen de la huntingtina, el tiempo de duración del silenciamiento, o la afectación colateral de otras funciones que puedan ser problemáticas. Por ello, este tipo de

estrategias continúan bajo investigación como posibles opciones terapéuticas de futuro.

Otra aproximación que es compartida con otras patologías neurodegenerativas es el empleo de células madre, siendo el objetivo generar células madre pluripotentes que pueden ser trasplantadas en el cerebro de las personas con EH para reemplazar aquellas neuronas que se han perdido y así mejorar el futuro de la enfermedad. Sin embargo, esta aproximación sólo está bajo investigación por el momento en modelos preclínicos de la enfermedad para abordar cuestiones importantes respecto a su eficacia y seguridad.^{48,49}

Un estudio interesante que supone un añadido a las estrategias modificadoras de la enfermedad es PREDICT-HD, que corresponde a las siglas “predictores neurobiológicos para la EH”. Se trata de un estudio de investigación clínica de los predictores en el inicio de la EH en portadores de la mutación que todavía no tienen síntomas ni signos de enfermedad. El objetivo de éste es saber cuáles son los primeros signos de la EH y cuándo aparecen, para saber qué factores influyen en la edad de comienzo de la enfermedad. Con la información que proporcione este estudio se puede realizar un abordaje terapéutico más específico e individualizado con el que se podría optimizar el tratamiento de cada paciente con la EH, y así aumentar su calidad de vida y tratar de ralentizar el deterioro funcional lo máximo posible.^{50,51}

Finalmente, también cabe hacer mención de la sintomatología no motora de la enfermedad y su complejo tratamiento, siendo la depresión el trastorno más frecuente. Se dispone de muy pocos estudios y además de baja calidad en pacientes con EH. Los fármacos estudiados hasta ahora han sido antidepresivos como el citalopram, la venlafaxina, la fluoxetina, el litio y algunos antipsicóticos, aunque ningún estudio fue de duración, tamaño o resultado adecuados ni lograron mejorar la depresión. A pesar de ello, es muy importante considerar que en este tipo de pacientes se debe realizar un abordaje multidisciplinar, combinando la farmacología con un tratamiento de tipo no farmacológico (ayuda psicológica, dieta y suplementos alimenticios, rehabilitación, etc.), y que incluye la participación tanto de diversos

profesionales sanitarios (psiquiatra, psicólogo/a, trabajador/a social, fisioterapeuta) como de los propios familiares.^{52,53,54}

Por tanto, se puede concluir que se necesita de una mayor investigación que no sólo se centre en paliar los síntomas que padece el paciente con la EH, sino que también tenga una orientación etiológica para poder modificar la evolución clínica de la enfermedad. Asimismo, es importante la realización de más estudios que puedan aportar más información sobre la seguridad y eficacia de las nuevas aproximaciones terapéuticas recogidas en este trabajo, que podrían constituir el futuro del tratamiento de la EH.



CONCLUSIONES

- La EH es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria caracterizada por un complejo manejo terapéutico, ya que afecta a nivel físico, emocional y cognitivo. Esta combinación hace que sea muy difícil el cuidado de los pacientes a medida que la enfermedad progresa.
- Los tratamientos para la sintomatología motora resultan útiles para frenar los síntomas incapacitantes de la persona como la corea, la distonía y la bradicinesia, consiguiendo una mejor calidad de vida de los pacientes.
- Los tratamientos basados en la neuroprotección, son muy prometedores para conseguir retrasar el inicio y ralentizar la EH. Muchas de las investigaciones discutidas están todavía en curso, sin embargo, se espera próximamente se puedan disponer de más evidencias que avalen su uso clínico.
- La terapia génica tiene una amplia variedad de enfoques que son prometedores para la prevención y el tratamiento de los síntomas de la EH, aunque todavía hay muchos obstáculos que deben superarse. El problema es que muchas de las terapias desarrolladas en modelos de ratón, fallan en los ensayos clínicos. Aunque actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos que parecen dar buenos resultados en cuanto a seguridad y tolerabilidad, éstos son muy recientes y se necesita tiempo para observar los resultados a largo plazo.
- A pesar de las limitaciones existentes actualmente, tales como el desconocimiento de todos los factores etiológicos de la enfermedad, la heterogeneidad clínica de la enfermedad y su progresión, se están realizando esfuerzos continuos para poder desarrollar nuevas y mejores estrategias terapéuticas que no sólo alivien la sintomatología motora, sino que también vayan dirigidas a modificar el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wexler, A. A brief prehistory of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* Pp.231-7,2013. Doi: 10.3233/JHD-139006
2. Blog - Fundación Cien. (2018). Historia, epidemiología, clínica y tratamiento de la Enfermedad de Huntington. [online] Disponible en: <http://blog.fundacioncien.es/index.php/2014/03/historia-epidemiologia-clinica-y-tratamiento-de-la-enfermedad-de-huntington/>
3. Rawlins, M, Wexler, N, Wexler, A, Tabrizi, S, Douglas, I, Evans, S, et al. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*, 46(2), pp.144-153. Doi: 10.1159/000443738
4. Rosenblatt A, Ranen, N. A physician's guide to the management of Huntington's disease. New York: Huntington's Disease Society of America.
5. Roos, R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), p.40. doi: 10.1186/1750-1172-5-40
6. Nance M, Rosenblatt A, Paulsen JS, Wheelock V. A physician's guide to the management of Huntington's disease. Third edition. New York: Huntington's Disease Society of America
7. Liou, S. (2018). The Basic Neurobiology of Huntington's Disease (Text and Audio) - HOPES Huntington's Disease Information. [online] HOPES Huntington's Disease Information. Disponible en: http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/hopes_test/the-basic-neurobiology-of-huntingtons-disease-text-and-audio/ [Accessed 19 Feb. 2018].
8. Ross C, Tabrizi S. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10(1), pp.83-98. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3
9. Killoran, A, Biglan K. Current therapeutic options for Huntington's disease: Good clinical practice versus evidence-based approaches?. *Movement Disorders*, 29(11), pp. 1404-1413. Doi: 10.1002/mds.26014
10. Adam O, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics*, 5(2), pp.181-197. Doi: 10.1016/j.nurt.2008.01.008
11. Tyagi SN, Tyagi LK, Lalit K. Tyagi, Shekhar R, Singh M, Kori ML. Symptomatic Treatment and Management of Huntington's Disease: An overview. *Global J of pharm.* 4(1):06-12,2010.
12. Dean M, Sung VW. Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Feb 15;12:313-319. doi: 10.2147/DDDT.S138828.
13. HSG. Huntington Study Group [sede web]. Disponible en: <http://huntingtonstudygroup.org>
14. Frank S, Testa CM, Stamler D3, Kayson E4, Davis C, Edmondson MC, Kinel S, et al. Huntington Study Group. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jul 5;316(1):40-50. doi: 10.1001/jama.2016.8655.
15. Rodrigues FB, Duarte GS, Costa J, Ferreira JJ, Wild EJ. Tetrabenazine Versus Deutetrabenazine for Huntington's Disease: Twins or Distant Cousins?. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 Jul-Aug;4(4):582-585. doi: 10.1002/mdc3.12483.
16. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C. Safety of Converting From Tetrabenazine to Deutetrabenazine for the Treatment of Chorea. *JAMA Neurol.* 2017 Aug 1;74(8):977-982. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1352.
17. Coppen EM, Roos RA. Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. *Drugs.* 2017 Jan;77(1):29-46. doi: 10.1007/s40265-016-0670-4.
18. Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's Disease-Update on Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Apr;17(4):33. doi: 10.1007/s11910-017-0739-9.
19. Saft C, von Hein SM, Lücke T, Thiels C, Peball M, Djamshidian A, et al. Cannabinoids for Treatment of Dystonia in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018 Mar 16. doi: 10.3233/JHD-170283.
20. López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MA, et al. A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *J Neurol.* 2016 Jul;263(7):1390-400. doi: 10.1007/s00415-016-8145-9.
21. Ehrnhoefer DE, Caron NS, Deng Y, Qiu X, Tsang M, Hayden MR. Laquinimod decreases Bax expression and reduces caspase-6 activation in neurons. *Exp Neurol.* 2016 Sep;283(Pt A):121-8. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.06.008.
22. Dobson L, Träger U, Farmer R, Hayardeny L, Loupe P, Hayden MR, et al. Laquinimod dampens hyperactive cytokine production in Huntington's disease patient myeloid cells. *J Neurochem.* 2016 Jun;137(5):782-94. doi: 10.1111/jnc.13553.
23. Garcia-Mirallas M, Hong X, Tan LJ, Caron NS, Huang Y, To XV, et al. Laquinimod rescues striatal, cortical and white matter pathology and results in modest behavioural improvements in the YAC128 model of Huntington disease. *Sci Rep.* 2016 Aug 16;6:31652. doi: 10.1038/srep31652.
24. Björkqvist M. Immunomodulation - a disease-modifying avenue for treatment of Huntington's disease?. *J Neurochem.* 2016 Jun;137(5):670-2. doi: 10.1111/jnc.13539.
25. Kieburtz K, McGarry A, McDermott M, Kayson E, Harrison M, Marder K, et al. Huntington Study Group HART Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2013 Sep;28(10):1407-15. doi: 10.1002/mds.25362
26. de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA, et al. Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1049-57. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70233-2

27. Rodrigues FB, Wild EJ. Clinical Trials Corner: September 2017. *J Huntingtons Dis.* 2017;6(3):255-263. doi: 10.3233/JHD-170262.
28. Squitieri F, de Yebenes JG. Profile of pridopidine and its potential in the treatment of Huntington disease: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Oct 28;9:5827-33. doi: 10.2147/DDDT.S65738.
29. Waters S, Tedroff J, Ponten H, Klamer D, Sonesson C, Waters N. Pridopidine: Overview of Pharmacology and Rationale for its Use in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(1):1-16. doi: 10.3233/JHD-170267
30. Squitieri F, Di Pardo A, Favellato M, Amico E, Maglione V, Frati L. Pridopidine, a dopamine stabilizer, improves motor performance and shows neuroprotective effects in Huntington disease R6/2 mouse model. *J Cell Mol Med.* 2015 Nov;19(11):2540-8. doi: 10.1111/jcmm.12604
31. Zittel S, Moll CK, Gulberti A, Tadic V, Rasche D, Bäumer T, et al. Pallidal deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Sep;21(9):1105-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.018.
32. López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J, Regidor I, del Álamo M, García de Yébenes J. A 5-year follow-up of deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Feb;20(2):260-1. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.11.007.
33. Southwell AL, Franciosi S, Villanueva EB, Xie Y, Winter LA, Veeraraghavan J. Anti-semaphorin 4D immunotherapy ameliorates neuropathology and some cognitive impairment in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis.* 2015 Apr;76:46-56. doi: 10.1016/j.nbd.2015.01.002
34. Fisher TL, Reilly CA, Winter LA, Pandina T, Jonason A, Scrivens M, et al. Generation and preclinical characterization of an antibody specific for SEMA4D. *MAbs.* 2016;8(1):150-62. doi: 10.1080/19420862.2015.1102813.
35. Angus D, Herd C, Stone C, Stout J, Wieler M, Reilmann R, et al. Huntington Study Group Reach2HD Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of PBT2 in Huntington's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):39-47. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70262-5.
36. Dickey AS1, La Spada AR. Therapy development in Huntington disease: From current strategies to emerging opportunities. *Am J Med Genet A.* 2018 Apr;176(4):842-861. doi: 10.1002/ajmg.a.38494.
37. Rosas HD, Doros G, Gevorkian S, Malarick K, Reuter M, Coutu JP, et al. PRECREST: a phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease. *Neurology.* 2014 Mar 11;82(10):850-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000187
38. Hersch SM, Schifitto G, Oakes D, Bredlau AL, Meyers CM, Nahin R, et al. The CREST-E study of creatine for Huntington disease: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2017 Aug 8;89(6):594-601. doi: 10.1212/WNL.0000000000004209
39. Biglan KM, Dorsey ER, Evans RV, Ross CA, Hersch S, Shoulson I, et al. Plasma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Huntington Disease and Healthy Controls Treated with Coenzyme Q10. *J Huntingtons Dis.* 2012;1(1):65-9. doi: 10.3233/JHD-2012-120007.
40. McGarry A, McDermott M, Kiebertz K, de Blicke EA, Beal F, Marder K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology.* 2017 Jan 10;88(2):152-159. doi: 10.1212/WNL.0000000000003478.
41. Southwell AL, Patterson PH. Gene therapy in mouse models of huntington disease. *Neuroscientist.* 2011 Apr;17(2):153-62. doi: 10.1177/1073858410386236
42. Kumar A, Kumar Singh S, Kumar V, Kumar D, Agarwal S, Rana MK. Huntington's disease: an update of therapeutic strategies. *Gene.* 2015 Feb 10;556(2):91-7. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.022
43. HOPES. Huntington's Outreach Project for Education, at Stanford. Disponible en: http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/hopes_test/
44. Glorioso JC, Cohen JB, Carlisle DL, Munoz-Sanjuan I, Friedlander RM. Moving toward a gene therapy for Huntington's disease. *Gene Ther.* 2015 Dec;22(12):931-3. doi: 10.1038/gt.2015.102.
45. Dickey AS, La Spada AR. Therapy development in Huntington disease: From current strategies to emerging opportunities. *Am J Med Genet A.* 2018 Apr;176(4):842-861. doi: 10.1002/ajmg.a.38494.
46. Rodrigues FB, Wild EJ. Huntington's Disease Clinical Trials Corner: February 2018. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(1):89-98. doi: 10.3233/JHD-189001.
47. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 23;1:15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5.
48. Rosser A, Svendsen CN. Stem cells for cell replacement therapy: a therapeutic strategy for HD?. *Mov Disord.* 2014 Sep 15;29(11):1446-54. doi: 10.1002/mds.26026.
49. Choi KA, Hwang I, Park HS, Oh SI, Kang S, Hong S. Stem cell therapy and cellular engineering for treatment of neuronal dysfunction in Huntington's disease. *Biotechnol J.* 2014 Jul;9(7):882-94. doi: 10.1002/biot.201300560.
50. Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, Langbehn DR, Aylward E, Ross CA, et al. Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study. *Arch Neurol.* 2006 Jun;63(6):883-90.
51. Chandra A, Johri A, Beal MF. Prospects for neuroprotective therapies in prodromal Huntington's disease. *Mov Disord.* 2014 Mar;29(3):285-93. doi: 10.1002/mds.25835.
52. Cardoso F. Nonmotor Symptoms in Huntington Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1397-1408. doi: 10.1016/bs.irm.2017.05.004.
53. Gatto, E. Enfermedad de Huntington: Tratamiento. *Revista de Neuro-Psiquiatría.* 65: 202-16,2002.
54. Whittaker DS, Wang HB, Loh DH, Cachope R, Colwell CS. Possible use of a H3R antagonist for the management of nonmotor symptoms in the Q175 mouse model of Huntington's disease. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Oct;5(5). doi: 10.1002/prp2.344.