



Categoría: Health Sciences and Medicine

REVISIÓN

## Use of Antisense Oligonucleotides as therapy for Huntington's disease

### Uso de los Oligonucleótidos Antisentido como terapia para la enfermedad de Huntington

Ariel Solis-Chiriboga<sup>1</sup>  , Alberto Bustillos<sup>2</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Ambato, Ecuador.

Citar como: Solis-Chiriboga A, Bustillos A. Use of Antisense Oligonucleotides as therapy for Huntington's disease. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2024; 3:795. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024795>

Enviado: 13-01-2024

Revisado: 05-04-2024

Aceptado: 14-06-2024

Publicado: 15-06-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

#### ABSTRACT

**Introduction:** Huntington's disease is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive degeneration of nerve cells in the brain, and whose current treatment focuses on the control of symptoms, which is why in recent years several therapies have been evaluated, including Antisense oligonucleotides a promising strategy, thanks to their ability to modulate the expression of the mutated huntingtin protein.

**Methods:** a bibliographic search was carried out using the PRISMA methodology in databases such as PubMed, limited to documents in English published during the last 5 years, using keywords such as "Huntington's Disease", "Antisense Oligonucleotides", "Treatment" "Tominersen", selecting only documents such as original articles, bibliographic reviews and clinical trial reports related to the use of Antisense Oligonucleotides as therapy for Huntington's Disease.

**Results:** 150 articles were collected and analyzed, of which 30 documents were excluded due to their age and 40 due to lack of access and quality of information, leaving a total of 80 articles to which inclusion criteria were applied, selecting 25 articles for completion. of this literature review on the use of antisense oligonucleotides in Huntington's disease

**Conclusion:** antisense oligonucleotides show great therapeutic potential for Huntington's disease by directly attacking the underlying cause of the disease, mutated huntingtin. However, significant challenges still remain, which is why better research is needed to ensure efficacy. and safety of this therapy in the long term.

**Keywords:** Antisense Oligonucleotides; Huntington's Disease; Mutated Huntingtin; Wild-Type Huntingtin; Modulation; Clinical Trials.

#### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la degeneración progresiva de las células nerviosas en el cerebro, y cuyo tratamiento actual se centra en el control de los síntomas, por lo que en los últimos años se han evaluado varias terapéuticas siendo los oligonucleótidos antisentido una estrategia prometedora, gracias a su capacidad para modular la expresión de la proteína huntingtina mutada.

**Métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la metodología PRISMA en bases de datos como PubMed, limitada a documentos en inglés publicados durante los últimos 5 años, utilizando palabras clave como "Enfermedad de Huntington", "Oligonucleótidos Antisentido", "Tratamiento" "Tominersen", seleccionando solamente documentos como artículos originales, revisiones bibliográficas e informes de ensayos clínicos relacionados con el uso de Oligonucleótidos Antisentido como terapia para la Enfermedad

de Huntington.

**Resultados:** se recopiló y analizó 150 artículos, de los cuales 30 fueron excluidos por su antigüedad y 40 por falta de acceso y calidad de la información, dejando un total de 80 artículos a los que se aplicó criterios de inclusión, seleccionando 25 artículos para la realización de esta revisión bibliográfica sobre el uso de los oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Huntington.

**Conclusión:** los oligonucleótidos antisentido muestran un gran potencial terapéutico para la enfermedad de Huntington al atacar directamente la causa subyacente de la enfermedad, la huntingtina mutada., sin embargo, aún persisten desafíos significativos, razón por la cual es necesario realizar mejores investigaciones que garanticen la eficacia y seguridad de esta terapia a largo plazo.

**Palabras clave:** Oligonucleótidos Antisentido; Enfermedad de Huntington; Huntingtina Mutada; Huntingtina de Tipo Salvaje; Modulación; Ensayos Clínicos.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante, afectando a hombres y mujeres por igual, con una prevalencia mundial de cerca de 2,7 por cada 100 000 habitantes, y en el caso de los países de Latinoamérica como el Ecuador aún hoy en día no existen cifras exactas por lo que se la considera similar a la estadística mundial, esta condición se produce por una expansión anormal del triplete de nucleótidos CAG a nivel del gen HTT, ubicado en el cromosoma 4p16.3, el cual es el encargado de codificar la proteína huntingtina, comúnmente este trinucleótido se repite entre 10 y 35 veces en pacientes sanos, pero en personas con Huntington, la repetición excesiva de CAG provoca la formación de la proteína de Huntingtina mutante (mHTT) que es una forma anómala de la proteína huntingtina, la cual se agrupará formando agregados tóxicos a nivel de las células nerviosas, interfiriendo con la función normal y desencadenando una cascada de eventos que llevan a la degeneración progresiva de las neuronas en zonas específicas del cerebro, como el cuerpo estriado y la corteza cerebral.<sup>(1,2,3)</sup>

Clínicamente puede aparecer durante cualquier etapa de la vida, sin embargo, comúnmente aparece a los 36 años donde se produce un incremento importante del número de repeticiones del trinucleótido CAG, y es a partir de los 40 donde se produce la penetrancia total de estos nucleótidos generando una degeneración neuronal manifestada mediante una tríada de aparición progresiva caracterizada por trastornos motores como movimientos involuntarios (disonías, rigidez, corea) y deterioro de los movimientos voluntarios (incapacidad para planificar y cumplir tareas), conductuales (depresión, ansiedad, irritabilidad, psicosis) y cognitivos (dificultad al tomar decisiones, deterioro del aprendizaje, alteraciones de la memoria), estos últimos asociados a un déficit neuropsiquiátrico debido a la pérdida gradual de las células nerviosas, por una combinación de mecanismos como la toxicidad celular, disfunción mitocondrial, alteración de la señalización celular y problemas del transporte intracelular.<sup>(2,4,5)</sup>

Debido a la falta de tratamientos eficaces, la progresión gradual de la enfermedad y la necesidad continua de atención, la esperanza de vida de los pacientes es de entre 15 y 20 años tras la aparición de los síntomas motores.<sup>(6)</sup> Esta enfermedad no solo representa un desafío clínico debido a su complejidad neurodegenerativa, sino también genera una carga significativa en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, afectando aspectos emocionales, sociales y económicos, además de generar un importante gasto de los recursos sanitarios, razón por la cual es necesario investigar nuevas alternativas de tratamiento, que contribuyan a su curación.<sup>(7)</sup>

Siguiendo esta línea de investigación el uso de los oligonucleótidos antisentido (ASO ASO, por sus siglas en inglés) se plantea como una opción terapéutica alentadora, ya que este tipo de medicamentos son diseñados para dirigirse específicamente donde existan mutaciones genéticas, modulando la expresión génica a través de diversos mecanismos, como la inhibición de la expresión de ARN mensajero, la modulación del empalme del ARN y la activación génica, permitiendo una regulación en la formación del gen anómalo, disminuyendo la acumulación de proteínas a nivel de las células nerviosas, frenando así la instauración y progresión de la enfermedad.<sup>(1,5)</sup>

Considerando esta información, el presente trabajo se centra en determinar la efectividad de los oligonucleótidos antisentido como una estrategia terapéutica para la enfermedad de Huntington, centrándose en aspectos como el mecanismo de acción, los métodos de administración, identificando además limitaciones, desafíos y sus efectos adversos

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura utilizando la metodología PRISMA (Figura 1), disponible en bases de datos como PubMed, considerando solo a aquellos documentos en idioma inglés empleando un intervalo de tiempo de 5 años, usando palabras clave como "Enfermedad de Huntington", "Oligonucleótidos Antisentido",

“Tratamiento”, “Tominsen”, considerando para este trabajo documentos como artículos originales, artículos de revisión bibliográfica, e informes de ensayos clínicos enfocados al uso de los Oligonucleótidos Antisentido como Terapia para la Enfermedad de Huntington.

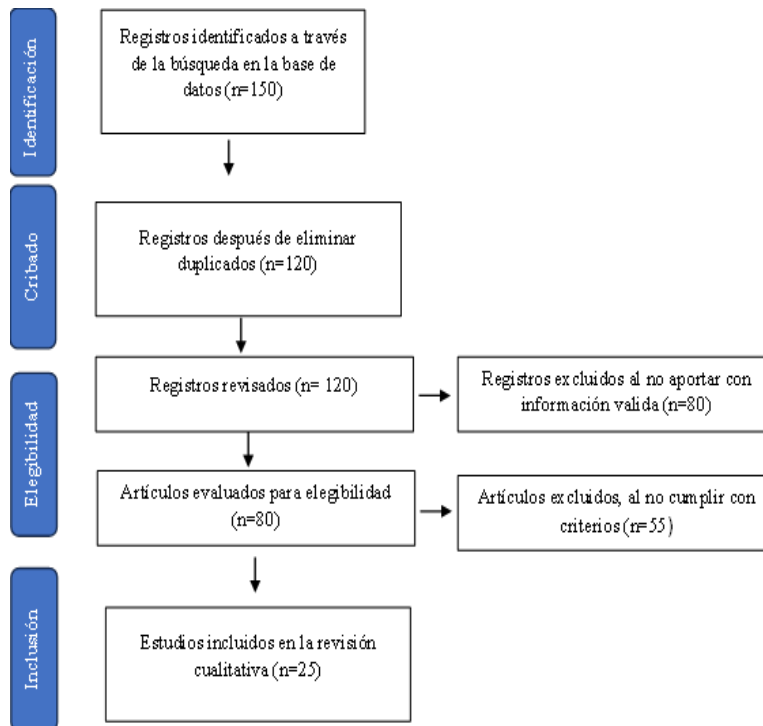


Figura 1. Diagrama PRISMA

## RESULTADOS

Los artículos seleccionados proporcionan información relevante en la que se define la enfermedad de Huntington, así como también de los oligonucleótidos antisentido, sus características, forma de actuar y limitaciones, además de cómo se emplea en esta enfermedad, donde se ha observado produce una reducción de los niveles de mHTT en modelos tanto animales como humanos, existiendo ciertas variaciones en base a la dosis y el tipo de ASO utilizado, detectando efectos adversos manejables, relacionados con la ruta de administración.

Se recopiló un total de 150 artículos tras la búsqueda de información bibliográfica, de los cuales tras un análisis se descartó 30 documentos que no cumplían con el intervalo de tiempo establecido. Posterior a ello se revisó la calidad de la información y el acceso, donde se excluyeron 40 artículos. Finalmente tras aplicar criterios de inclusión rigurosos a un total de 80 documentos, que brindaban información sobre la enfermedad de Huntington, los oligonucleótidos antisentido y el uso de esta terapia como tratamiento de la enfermedad considerando además en estos últimos aspectos como la especificidad, la relevancia clínica de los hallazgos, y la calidad metodológica de la investigación, así como también que los estudios debían ofrecer datos cuantitativos acerca de la eficacia y seguridad de los ASO, siendo un total de 25 artículos los utilizados para esta revisión.

## DESARROLLO

Un aspecto importante que debemos conocer para comprender el uso de los oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Huntington son los mecanismos patológicos, fundamentalmente, la expansión de poliglutaminas a nivel de la proteína Huntingtina (HTT), que provoca la formación de agregados tóxicos los cuales afectan procesos moleculares y celulares, que producen la muerte de neuronas estriatales y corticales, y la afectación de la proteína Huntingtina de tipo salvaje (wtHTT) que se asocia con la aparición de la enfermedad debido a su papel en la regulación transcripcional y la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual es esencial para la supervivencia de las neuronas estriatales y corticales. <sup>(8,9,10)</sup>

## Definición

Los ASO son considerados como análogos de oligonucleótidos monocatenarios formados por 8 a 50 nucleótidos, los cuales son modificados químicamente para incrementar su vida media, proceso en donde se produce una modificación de los nucleótidos en la cadena de ARN para que resistan la degradación por las nucleasas,

modificación que se logra mediante la sustitución del oxígeno por azufre en el enlace fosfodiéster, la adición de grupos metilo en la posición 2' del azúcar ribosa, o la inclusión de enlaces fosfotioato, proceso esencial para evitar la degradación endonucleolítica de los oligonucleótidos, estos se unen al preARNm o al ARNm mediante el emparejamiento de las bases de Watson y Crick, provocando una alteración en la expresión de las proteínas, mediante mecanismos como la degradación del ARN, el bloqueo de la traducción y la modulación del empalme.  
(1,2,5)

### **Tipos**

Han existido varios tipos de ASO, los de primera generación cuya elaboración se enfocó en remplazar los átomos de oxígeno que no conformaban al esqueleto del nucleótido por otros grupos aminos (fosfoamidatos), metilo (metilfosfonatos), o azufre (fosfotioatos), generando esta última beneficios como el fortalecimiento de los enlaces entre nucleótidos, protección frente a la degradación de las nucleasas, mejorando la actividad de la ARNasa y favoreciendo a la degradación del ARN mensajero (ARNm). Los de segunda generación en los cuales se realizó una modificación a nivel del anillo de azúcar y se reemplazó el 2-hidroxilo por 2-metoxietilo, permitiendo así que actúen de manera independiente, logrando mayor resistencia a las nucleasas, mejorando la unión con el objetivo e incrementando la estabilidad de la hibridación permitiendo uniones más estrechas y por tanto oligonucleótidos formados por un número menor de nucleótidos, y finalmente los de tercera generación en los que se realizó modificaciones químicas a nivel del 2'-O-(2-metoxietil)-RNA (MOE) y los morfolinos fosforodiamidato (PMO), procesos fundamentales para incrementar la estabilidad metabólica, la afinidad por el objetivo, y propiedades farmacológicas, brindando mayor selectividad en el tratamiento de enfermedades.  
(11,12)

### **Farmacocinética**

#### *Administración*

Los oligonucleótidos antisentido se administran por diferentes vías, en dependencia de factores como la indicación terapéutica y el tejido objetivo, principalmente se administran por vía intravenosa, intratecal, subcutánea o intramuscular y en raras ocasiones por vía oral debido a la baja adsorción que se obtiene en la circulación sistémica, tras su administración, la cual no supera el 1 %.  
(13,14)

#### *Absorción*

Su absorción puede ocurrir a través de diferentes vías dependiendo de su formulación y propiedades fisicoquímicas como la constante de disociación ácida (pKa), la hidrofobicidad, la ionización y la vía de administración. Estos medicamentos son captados por las células a través de endocitosis mediada por receptores, que les confiere la capacidad de ingresar al interior de la célula y cumplir su función a nivel del ARNm, otras formas por las que se absorben los oligonucleótidos antisentido son la circulación sanguínea y la difusión por el líquido cefalorraquídeo cuando son administrados de forma intratecal.  
(14,15)

#### *Distribución*

Se realiza por diferentes mecanismos los cuales dependen de la concentración del fármaco, la perfusión sanguínea del tejido y la vía de administración. En el caso de los administrados por vía oral o intravenosa, se distribuyen por medio de la circulación sanguínea por la cual llegan a los órganos y tejidos donde cumplen con su acción terapéutica, mientras que, aquellos que son administrados por vía intratecal se distribuyen a través del líquido cefalorraquídeo, permitiendo así alcanzar el sistema nervioso central y cumplir con su efecto terapéutico en el cerebro y la médula espinal.  
(13,14,15)

#### *Metabolismo*

De forma general se realiza por medio de endonucleasas las cuales fragmentan los oligonucleótidos en elementos más cortos, que posteriormente serán degradados por exonucleasas, dando como resultado metabolitos más cortos que pierden la capacidad de antisentido, en el caso de los ASO que carecen de modificaciones en la ribosa, su metabolismo a pesar de realizarse también por medio endonucleasas y exonucleasas se diferencia en que los fragmentos obtenidos pueden conservar cierta actividad.  
(14,15)

#### *Excreción*

Los metabolitos resultantes de la degradación de los oligonucleótidos serán eliminados del organismo en 2 formas diferentes, como fragmentos sin alteración o como fragmentos cortos metabolizados, principalmente a través de la orina y las heces, dependiendo de factores como la dosis, la estructura y el tejido administrado, además de aspectos como la carga, polaridad e hidrofiliidad.  
(14)

## Farmacodinamia

La capacidad que poseen los ASO para modular la expresión génica a nivel del ARNm se logra por medio de diferentes mecanismos, como la degradación del ARNm, la inhibición de la traducción proteica, la modulación del splicing del ARNm, entre otros. Principalmente estos medicamentos se unen de manera específica a secuencias complementarias en el ARNm, lo que puede resultar en la inhibición de la síntesis de proteínas específicas o en la modulación de la función de ciertos genes, permitiendo de este modo frenar la replicación patógena que producen las enfermedades.<sup>(9,14)</sup>

## Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de estos medicamentos se centra en generar la fragmentación o el bloqueo del ARN, resultados que se pueden obtener mediante procesos como la degradación mediada por RNasa H1, la interferencia de ARN, la detención de la traducción debido a impedimento, y la modulación del empalme.<sup>(16)</sup>

## Degradación mediada por RNasa H1

Es un proceso que inicia cuando un oligonucleótido antisentido se hibrida con el ARN objetivo, formando un heterodúplex de ADN-ARN que es reconocido por la RNasa H1, lo que los transforma en sustratos para las enzimas RNasa presentes a nivel del citoplasma, que están encargadas de degradar el ARN en el heterodúplex, generando degradación del ARN.<sup>(16,17)</sup>

## Interferencia de ARN (ARNi)

Se produce cuando los oligonucleótidos de ARN de doble cadena, conocidos como ARN interferente pequeño (siARN), se asocian con la enzima Argonaute 2 (Ago 2) para formar el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), en este complejo, el fragmento pasajero del siARN es degradado, mientras que el fragmento guía dirige el RISC hacia la región complementaria del ARNm, donde Ago 2 segmenta el ARNm y produce el silenciamiento génico.<sup>(16,17)</sup>

## Bloqueo estérico

Se realiza por 2 mecanismos la detención de la traducción debido a impedimento estérico, que implica interferir con el proceso de traducción del ARNm, mediante la unión del oligonucleótido antisentido al ARNm, impidiendo la unión de los ribosomas a nivel de subunidad 40S, frenando la síntesis de proteínas y por la modulación de empalme, que se produce a través de la interferencia estérica, donde los oligonucleótidos antisentido se unen al ARN pre-mensajero y bloquean los sitios de empalme, alterando el proceso de unión del ARN y la producción de proteínas.<sup>(16,17)</sup>

## Condiciones

Antes de administrar una terapia con ASO en cualquier tipo enfermedad se debe considerar factores como la seguridad en los ensayos clínicos previamente realizados, el estado de salud de los pacientes, el mecanismo genético y fisiopatológico asociado con la enfermedad, la vía y el tejido donde será administrado, todo ello con el fin de establecer la conveniencia de recibir el tratamiento, considerando aspectos como la seguridad a largo plazo y la posibilidad de experimentar efectos no deseados.<sup>(16,18)</sup>

## Limitaciones

El uso de este método terapéutico presenta ciertos desafíos en su administración, por lo cual es necesario establecer plataformas terapéuticas que garanticen que los fármacos lleguen correctamente a los órganos o tejidos, esto se consigue mediante procesos de modificación química, centrados en la incorporación de enlaces fosforotioato en remplazo de enlaces fosfodiéster, así como la sustitución del grupo hidroxilo a nivel de la posición 2' de la ribosa por grupos metilo o etilo. Además, modificaciones tipo gapmer que consisten en la adición de nucleótidos modificados en las posiciones 5' y 3' para mejorar la afinidad por el ARN diana y la resistencia a las nucleasas, en conjunto estas modificaciones desempeñan un papel crucial en la mejora de la estabilidad, eficacia y selectividad de los oligonucleótidos antisentido.<sup>(19,20,21)</sup>

Del mismo modo la implementación de estrategias de conjugación que confieren propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, y mecanismos de acción bien comprensibles, sumando a la capacidad de enfrentar aspectos propios del organismo como pH, temperatura, estado redox y actividad enzimática.<sup>(18,22)</sup>

## Efectos Adversos

Existen 2 efectos principales asociados con estos medicamentos los dependientes de la hibridación, que se presentan en raras ocasiones y se detectan cuando se realizan estudios preclínicos, siendo el más común la farmacología exagerada, que se refiere a la toxicidad producida por una actividad excesiva o prolongada a nivel de los órganos objetivo u otros órganos, y los independientes de la hibridación que se presentan a causa de la

interacción de los oligonucleótidos con proteínas, estando relacionados con la química del oligonucleótido, el sistema de administración, o la alta afinidad de unión a las proteínas.<sup>(23)</sup>

**Tabla 1. Efectos Adversos Reportados con el Uso de Oligonucleótidos Antisentido**

Inhibición de la coagulación sanguínea	Se produce a causa de la interacción de los oligonucleótidos que presentan modificaciones a nivel del fosforotioato con proteínas plasmáticas, produciendo una inhibición del complejo tenasa, generando una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial, afectando la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación sanguínea. <sup>(16,23)</sup>
Activación del complemento	Es un efecto reportado en la administración sistémica de oligonucleótidos modificados con fosforotioato, producido por la interacción de estos con proteínas plasmáticas, como el factor H, lo que provoca la activación de la vía alternativa del complemento. <sup>(23)</sup>
Inmunoestimulación	Es un efecto adverso asociado con la química y la secuencia de nucleótidos que conforman a los oligonucleótidos, estos activan al sistema inmune innato por medio de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como los receptores tipo Toll (TLRs), que se relacionan con la respuesta inmunitaria y la inflamación, en el caso de los oligonucleótidos diseñados con fines de antisentido, este efecto es mucho más frecuente y por tanto es recomendable realizar modificaciones estructurales para evitar dicho efecto. <sup>(23)</sup>
Trombocitopenia	Es un efecto ocasional que se ha reportado en ensayos clínicos realizados en animales, la causa exacta de esta condición no se conoce, pero mayormente se ha observado que se presenta con el uso de oligonucleótidos con modificaciones a nivel del fosforotioato, los cuales se unen con los receptores plaquetarios produciendo su activación. <sup>(23)</sup>

### Uso en la Enfermedad de Huntington

El éxito de la terapia con oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Huntington radica en mantener un equilibrio entre reducir la toxicidad de la huntingtina mutante y mantener los niveles totales de HTT, debido a que con ello evitamos el desarrollo de efectos adversos asociados con la pérdida total de HTT, como la aparición de gliosis, calcificación talámica y alteraciones en la homeostasis del hierro.<sup>(5)</sup>

Los oligonucleótidos en esta enfermedad actúan mediante 2 mecanismos, la supresión selectiva de la Proteína de Huntingtina mutante expandida (mHTT) que se logra mediante el diseño de oligonucleótidos que se dirigen a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), como el rs362307, para dirigirse al mHTT sin afectar al HTT de tipo salvaje (wtHTT), reduciendo significativamente la síntesis de mHTT, y la supresión no selectiva del HTT donde los ASO se unen al ARNm tanto de la wtHTT como del mHTT, degradando una porción de cada uno de ellos.<sup>(1,2,5)</sup>

En el caso de la enfermedad de Huntington la administración de oligonucleótidos se coloca directamente en el líquido cefalorraquídeo por medio de inyección intratecal o por punción lumbar, pues con ello se obtiene mejores resultados al permitir una mejor distribución del fármaco.<sup>(18,24)</sup> Mediante la realización de ensayos clínicos a lo largo de los últimos años, tanto de forma privada como los realizados por Emory University, National Natural Science Foundation of China, así como estudios patrocinados por compañías farmacéuticas como Roche y Genentech, o los implementados en Instituciones Académicas y Centros de Investigación, se han analizado varias opciones de oligonucleótidos antisentido.<sup>(23,24)</sup>

Siendo los de mayor prospecto son el Tominersen investigado por Hoffman-La Roche (anteriormente denominado como IONIS-HTTRx/RG6042) que se trata de un ASO sin relación con un alelo en específico, administrado con una dosis de entre 90 mg y 120 mg, con la cual durante la evaluación preclínica se observó una reducción del ARNm de mHTT y la proteína mHTT de forma sostenida, así como un reversión del fenotipo de la EH, reflejando resultados positivos para el tratamiento de la EH dando inicio a ensayos clínicos los cuales actualmente se encuentran en fase 3. Otras opciones terapéuticas con resultados alentadores son el WVE-120101 y WVE-120102 investigados por la Wave Life Sciences, ASO dirigidos a alelos específicos, en el caso del WVE-120101 dirigiéndose a nivel de la rs362307 (SNP1) mientras que la WVE-120102 enfocándose en el rs362331 (SNP2), ambos administrados a una dosis de entre 8 mg a 16mg, fármacos que no reportaron información acerca de los resultados de sus estudios preclínicos y actualmente encontrándose en fases Fase 1b/2a respectivamente.<sup>(1,5,18)</sup>

Los efectos adversos que se han reportado con el uso de estos medicamentos son la activación del Sistema Inmunitario a causa de la acción de los receptores de reconocimiento de patrón celular, que generan en los pacientes respuestas inflamatorias que producen daño orgánico e interfieren directamente con la eficacia del tratamiento, otros efectos comunes son de tipo local como cefalea, enrojecimiento e hinchazón del sitio de colocación, y en raras ocasiones generar nefrotoxicidad y hepatotoxicidad producto de la acumulación del medicamento en estos órganos.<sup>(17,18)</sup>

Tema	Año	Autor	Medicamento	Química	Dosis	Observación
Tecnología antisentido: descripción general y prospecto	2021	Crooke et al.	Tominersen (RG6042/ISIS 443139)	2'-MOE	10-120mg, IT	Reducciones dependientes de la dosis en la concentración de mHTT en LCR
			WVE-120101	2'-OMe stereopure PS	2-32mg, IT	En Curso
			WVE-120102	2'-OMe stereopure PS	2-32mg, IT	En Curso
Oligonucleótidos antisentido: un área emergente en el descubrimiento y desarrollo de fármacos	2020	Dhuri et al.	Tominersen	2'-O-MOE-PS	10, 30, 60, 90, 120 mg IT	Reducción promedio del 40 % en las proteínas mHTT en el LCR
Opciones terapéuticas actuales y posibles futuras para la enfermedad de Huntington	2022	Ferguson et al.	Tominersen (RG6042/ISIS 443139)	2'-MOE	90 mg y 120 mg	El mHTT del LCR se redujo en un 40 %
			WVE-120101	2'-OMe stereopure PS	2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg	No provocó cambios en mHTT
			WVE-120102	2'-OMe stereopure PS	2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg	No provocó cambios en mHTT
			BioMarin (CUG) 7	ASO específico de alelo	Infusión intracerebroventricular (ratones)	Reducción de la dosis en la concentración de mHTT en LCR en ratones
Terapia con oligonucleótidos antisentido: del diseño a la clínica de la enfermedad de Huntington	2022	Rook et al.	Tominersen (RG6042/ISIS 443139)	2'-MOE	10-120mg, IT	Reducción de mtHTT en el LCR
			WVE-120101	2'-OMe stereopure PS	2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg	No provocó cambios en mHTT
			WVE-120102	2'-OMe stereopure PS	2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg	No provocó cambios en mHTT
			WVE-003	ASO específico de alelo	No especificada	Reducción de mtHTT en neuronas motoras y ratones

## DISCUSIÓN

Los enfoques terapéuticos actualmente utilizados en la EH, se enfocan en el control de los síntomas, los ASO se plantean como una estrategia prometedora gracias a su capacidad para reducir selectivamente los niveles de la proteína huntingtina mutante(mHTT), que es la proteína anómala asociada con la enfermedad de Huntington, permitiendo así controlar los síntomas y la progresión de la enfermedad, generando de un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y a reducir los costos asociados con el manejo de los síntomas de la enfermedad a largo plazo.

Según la información presentada por (Dhuri et al., 2020) el oligoelemento principalmente estudiado mediante la realización de ensayos clínicos era el Tominersen desarrollado por la empresa Ionis Pharmaceuticals donde se evidenció que tras el empleo de las fases I y II donde se usaron dosis de 90 y 120 mg mensuales por 3 meses se observó una reducción del 40 % de la mHTT a nivel de LCR, ya para 2021 conforme a la información presentada por (Crooke et al., 2021) el medicamento Tominersen continúa siendo estudiado y entre la información más relevante se plantea que al usar dosis de 120 mg se produjo una reducción de entre el 65 % al 70 %, teniendo como efecto adverso más común la cefalea, además se inician ensayos clínicos con medicamentos diseñado para disminuir selectivamente el HTT mutante al atacar polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), como el

WVE-120101 y WVE-120102. De allí para 2022 según lo presentado por (Ferguson et al., 2022) en los ensayos clínicos del Tominersen, se identificó una disminución del 40 % en el mHTT en el líquido cefalorraquídeo con dosis de 90 mg y 120 mg, mostrando dependencia de la dosis y una incidencia de eventos adversos similar a la observada en pacientes que usaron placebo. Con relación a los ensayos clínicos de WVE-120101 y WVE-120102 se determinó que producía una reducción del 40 % en el mHTT en el LCR, por otro lado, según (Rook & Southwell, 2022) los ensayos clínicos de Tominersen mostraron una reducción dosis-dependiente de mHTT en el líquido cefalorraquídeo, con una disminución promedio del 20 % al 42 %, sin embargo puede alcanzar un pico máximo de hasta el 63 %, no obstante se observó una mala tolerabilidad a dosis de 120 mg, con un aumento de eventos adversos y un empeoramiento del rendimiento clínico en pacientes tratados con Tominersen, mientras que los ensayos clínicos de los medicamentos WVE-120101 y WVE-120102 mostraron una reducción modesta en los niveles de mHTT en el líquido cefalorraquídeo, con una disminución promedio del 12,4 % en el caso de WVE-120101, sin embargo, no se observaron reducciones significativas en los niveles de mHTT en comparación con el grupo placebo.

De acuerdo a lo presentado por (Ferguson et al., 2022) y (Rook & Southwell, 2022) con relación al enfoque de los medicamentos, el enfoque selectivo es considerado mejor que el no selectivo en la supresión de mHTT mediada por ASO, ya que proporciona una reducción preferencial del mHTT sin afectar significativamente al wtHTT, lo que ofrece beneficios terapéuticos sin los posibles efectos adversos asociados a la pérdida de wtHTT que principalmente tras la realización de estudios se ha demostrado que produce un importante aceleramiento en la edad de inicio de la enfermedad de Huntington en los seres humanos.

Se debe destacar que según las últimas publicaciones analizadas sobre estos medicamentos tanto (Ferguson et al., 2022) y (Rook & Southwell, 2022) indican que los 3 ensayos clínicos del Tominersen fueron cancelados a causa de que en sus resultados se observó un empeoramiento de los resultados clínicos, y una incapacidad para reducir de manera efectiva el mHTT, situación similar con los ensayos de WVE-120101 y WVE-120102 donde se determinó que no producían una disminución efectiva de mHTT en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, lo que planteó preocupaciones sobre la seguridad y tolerabilidad de la plataforma utilizada. Ambos recomiendan que para obtener mejores resultados se deben desarrollar estrategias que permitan una reducción más selectiva de la proteína huntingtina mutante, minimizando los posibles efectos fuera del objetivo y optimizando la eficacia del tratamiento, así como realizar estudios a largo plazo para comprender de mejor manera su potencial en la práctica clínica y explorar completamente su seguridad y eficacia.

Finalmente, ya en 2023 informa (Estevez-Fraga et al., 2023) sobre la implementación del ensayo clínico GENERACIÓN HD2 (NCT05686551) el cual se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego y de búsqueda de dosis en fase 3 cuyo objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de Tominersen, como también conocer la dosis adecuada en 24 meses a la que deben someterse los pacientes con enfermedad de Huntington en etapas tempranas.

## CONCLUSIONES

Los oligonucleótidos antisentido representan una estrategia terapéutica innovadora y prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, gracias a su capacidad para modular selectivamente la expresión génica, los ASOs ofrecen la posibilidad de abordar directamente la causa principal de la enfermedad al disminuir los niveles de la mHTT. Sin embargo, a pesar de que ya sean realizado ensayos clínicos en seres humanos, aún existen importantes desafíos, como la entrega específica al tejido cerebral afectado, la duración de la respuesta terapéutica y la necesidad de encontrar un equilibrio entre reducir la toxicidad de la huntingtina mutante y los niveles totales de HTT, por cual es esencial realizar nuevas investigaciones que se enfoquen en dar solución a estas limitaciones, además de implementar evaluaciones preclínicas de mayor duración donde se evalúe la eficacia terapéutica y tolerabilidad en modelos de roedores con enfermedad de Huntington antes de la implementación de ensayos clínicos en seres humanos para que de este modo se optimice su uso y evalúe la seguridad a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Current and Possible



Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2022.

2. Jiang A, Handley RR, Lehnert K, Snell RG. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.

3. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Welter PG, Brocardo PS, Rosenstock TR, Gil-mohapel J. New avenues for the treatment of huntington's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.

4. Jurcau A, Simion A, Jurcau MC. Emerging antibody-based therapies for Huntington's disease: current status and perspectives for future development. *Expert Rev Neurother*. 2024 Feb 7;1-14.

5. Rook ME, Southwell AL. Antisense Oligonucleotide Therapy: From Design to the Huntington Disease Clinic. *BioDrugs*. 2022;36(2).

6. van Lonkhuizen PJC, Frank W, Heemskerk AW, van Duijn E, de Bot ST, Mühlbäck A, Landwehrmeyer GB, Chavannes NH, Meijer E, Chavannes NH, de Bot ST, van Lonkhuizen PJC, Landwehrmeyer GB, Steck F, Klempíř J, Konvalinková R, Bezuchová E, Dolečková K, Klempířová O, Roth J, Ulmanová O, Squitieri F, Maffi S, Scaricamazza E, Migliore S, Di Giorgio C, D'Alessio B, Casella M, Hoblyn J, Thangaramanujam M, Burke T, O'Malley E, McKenna S, McKenna I, Thorpe J, Coffey A, Moldovan R, Foley P, Kerr J. Quality of life, health-related quality of life, and associated factors in Huntington's disease: a systematic review. *Journal of Neurology*. 2023.

7. Shaw E, Mayer M, Ekwaru P, McMullen S, Graves E, Wu JW, Budd N, Maturi B, Cowling T, Mestre TA. Disease Burden of Huntington's Disease (HD) on People Living with HD and Care Partners in Canada. *J Huntingtons Dis*. 2022;11(2).

8. Alkanli SS, Alkanli N, Ay A, Albeniz I. CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2023.

9. Gonzalez Rojas N, Cesarini ME, Peker G, Da Prat GA, Etcheverry JL, Gatto EM. Review of Huntington's Disease: From Basics to Advances in Diagnosis and Treatment. *J Neurol Res*. Elmer Press, Inc.; 2022 Oct;12(3):93-113.

10. Monine M, Norris D, Wang Y, Nestorov I. A physiologically-based pharmacokinetic model to describe antisense oligonucleotide distribution after intrathecal administration. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2021;48(5).

11. Egli M, Manoharan M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(6).

12. Krishnan A V., Mishra D. Antisense Oligonucleotides: A Unique Treatment Approach. *Indian Pediatrics*. 2020.

13. Kilanowska A, Studzińska S. In vivo and in vitro studies of antisense oligonucleotides-a review. *RSC Advances*. 2020.

14. Shadid M, Badawi M, Abulrob A. Antisense oligonucleotides: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2021.

15. Takakusa H, Iwazaki N, Nishikawa M, Yoshida T, Obika S, Inoue T. Drug Metabolism and Pharmacokinetics of Antisense Oligonucleotide Therapeutics: Typical Profiles, Evaluation Approaches, and Points to Consider Compared with Small Molecule Drugs. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2023.

16. Lauffer MC, van Roon-Mom W, Aartsma-Rus A. Possibilities and limitations of antisense oligonucleotide therapies for the treatment of monogenic disorders. *Communications Medicine* [Internet]. 2024 Jan 5;4(1):6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43856-023-00419-1>

17. Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang X hai. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021.

18. Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. Nature Reviews Drug Discovery. 2020.
19. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta A, Vikram A, Bahal R. Antisense oligonucleotides: An emerging area in drug discovery and development. Journal of Clinical Medicine. 2020.
20. Gopi C, Dhanaraju MD, Dhanaraju K. Antisense oligonucleotides: recent progress in the treatment of various diseases. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
21. Helm J, Schöls L, Hauser S. Towards Personalized Allele-Specific Antisense Oligonucleotide Therapies for Toxic Gain-of-Function Neurodegenerative Diseases. Pharmaceutics. MDPI; 2022.
22. Scoles DR, Minikel E V., Pulst SM. Antisense oligonucleotides: A primer. Neurol Genet. 2019;5(2).
23. Hammond SM, Aartsma-Rus A, Alves S, Borgos SE, Buijsen RAM, Collin RWJ, Covello G, Denti MA, Desviat LR, Echevarría L, Foged C, Gaina G, Garanto A, Goyenvalle AT, Guzowska M, Holodnuka I, Jones DR, Krause S, Lehto T, Montolio M, Van Roon-Mom W, Arechavala-Gomez V. Delivery of oligonucleotide-based therapeutics: challenges and opportunities. EMBO Mol Med. 2021;13(4).
24. Ramasamy T, Ruttala HB, Munusamy S, Chakraborty N, Kim JO. Nano drug delivery systems for antisense oligonucleotides (ASO) therapeutics. Journal of Controlled Release. 2022;352.
25. Estevez-Fraga C, Tabrizi SJ, Wild EJ. Huntington's Disease Clinical Trials Corner: August 2023. J Huntingtons Dis. 2023;12(2).

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

#### **FINANCIACIÓN**

Los autores agradecemos a la Dirección de Investigación y Desarrollo DIDE por el financiamiento, a través del proyecto titulado: "Evaluación de la actividad antimicrobiana y antibiofilm de aceites esenciales micro encapsulados", aprobado bajo Resolución Nro. UTA-CONIN-2024-0025-R.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Ariel Solis-Chiriboga, Alberto Bustillos.

*Investigación:* Ariel Solis-Chiriboga, Alberto Bustillos.

*Metodología:* Ariel Solis-Chiriboga, Alberto Bustillos.

*Redacción - borrador original:* Ariel Solis-Chiriboga, Alberto Bustillos.

*Redacción - revisión y edición:* Ariel Solis-Chiriboga, Alberto Bustillos.