

Un modulador del ciclo visual como potencial tratamiento farmacológico de la DMAE seca y el Stargardt

Un medicamento oral para la forma seca de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) ha entrado en la fase II de ensayos clínicos tras mostrar resultados positivos en cuanto a seguridad y eficacia en estudios previos preclínicos realizados en animales y en la fase I de ensayos en personas. Desarrollado por la compañía Acucela, el ACU-4429 es un compuesto no retinoide que actúa inhibiendo la regeneración de los pigmentos visuales y, con ello, ralentizando el ciclo visual y reduciendo la acumulación de productos de desecho tóxicos que conducen a la degeneración de la retina en la DMAE seca. En la actualidad no hay prácticamente tratamiento alguno para esta enfermedad, que es causa frecuente de pérdida grave de visión en personas mayores.

Según las investigaciones de la compañía, el ACU-4429 ha demostrado un excelente perfil de seguridad y tiene el potencial de ser aplicable a un amplio espectro de personas. Se piensa que su mecanismo de actuación podría ser también beneficioso para el tratamiento de personas con la enfermedad de Stargardt. Los resultados de la fase II de ensayos clínicos con ACU-4429 proporcionarán mayor información sobre su capacidad para preservar la visión en pacientes que sufren degeneración macular.

El ACU-4429

La compañía biotecnológica Acucela está desarrollando el fármaco llamado ACU-4429 para el tratamiento, mediante una sola dosis oral al día, de la DMAE seca. Esta enfermedad es la causa principal de pérdida de visión en las personas de más de 50 años en los países industrializados, y sólo en EEUU existen actualmente más de 1,75 millones de afectados, esperándose que esta cifra aumente hasta los casi 3 millones en 2020. Las dos formas existentes de DMAE (seca y húmeda) en conjunto afectan hoy día a 20 millones de personas en todo el mundo, de las cuales la forma seca (no exudativa) constituye un 85-90% de los casos. Además, estos pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar la forma húmeda, la cual provoca una pérdida de visión repentina y

severa. Actualmente no existe ningún tratamiento terapéutico aprobado para la DMAE seca.

El ciclo visual se inicia con la captación de la luz por los pigmentos visuales de los fotorreceptores, denominados rodopsina en los bastones y opsinas roja, verde y azul en los conos. Estos pigmentos contienen un cromóforo denominado 11-cis-retinal que al absorber los fotones de la luz cambia su estructura (se “fotoisomeriza”), desencadenando una cascada de señales en el interior de los fotorreceptores que finalmente se transducen en un impulso nervioso. Este se transmite a través de la retina y de allí viaja al cerebro a través del nervio óptico, teniendo como resultado la percepción de la luz y la visión. El cromóforo debe regenerarse de forma continua para recuperar su estructura original, lo cual ocurre mediante las reacciones

bioquímicas del ciclo visual. El funcionamiento de este ciclo puede, no obstante, conllevar la acumulación patológica de subproductos tóxicos, principalmente en forma de lipofucsina, los cuales matan a los fotorreceptores y producen la degeneración de la retina, especialmente de la mácula. Por ello, se espera que atenuando dicha acumulación pueda retardarse o prevenirse la muerte de los fotorreceptores y así preservar la visión. Para ello, una estrategia posible es actuar sobre alguna de las reacciones del ciclo visual, de forma que éste se ralentice y dé la vuelta completa un menor número de veces a lo largo de la vida.

El ACU-4429 es una molécula pequeña que, aunque no es un retinoide (es decir, no es un derivado de la vitamina A), posee la propiedad de actuar como moduladora del ciclo visual. Este compuesto es capaz de inhibir la enzima que lleva a cabo la isomerización del todo-trans-retinol (vitamina A) a 11-cis-retinol en el ciclo visual, un paso necesario para la regeneración del cromóforo 11-cis-retinal de los pigmentos visuales. En concreto, el mecanismo de actuación del ACU-4429 es inactivar parcialmente la enzima llamada isomerohidrolasa humana, también conocida como la proteína RPE65, tanto en ensayos llevados a cabo in vitro como en ratones in vivo. Este fármaco ha demostrado ya efectos beneficiosos en varios modelos preclínicos de degeneración retiniana, al ser capaz de reducir la acumulación de subproductos tóxicos relacionados con los retinoides, como es el caso del A2E, el principal componente de la lipofucsina. Esta última es conocida por su toxicidad para las neuronas de la retina y por activar un factor del complemento (inmunológico) que se cree juega un papel significativo en la patogénesis de la DMAE.

Ensayos preclínicos

Se han llevado a cabo una serie de estudios toxicológicos en animales de varias espe-

cies previamente al desarrollo clínico del ACU-4429. Estos estudios comprendieron ensayos de dosis única, de dosis repetidas (hasta 28 días), genotóxicos y de seguridad farmacológica, entre otros. Los resultados fueron que el ACU-4429 no era genotóxico en ensayos in vitro, y no afectaba a los canales hERG de las células cardíacas. No hubo tampoco efectos significativos sobre el comportamiento, el sistema nervioso central o la función pulmonar en ratas (tras administración oral con sonda), o la función cardiovascular en perros (idem en cápsulas) monitorizada mediante telemetría. Estos estudios también establecieron los límites de toxicidad del ACU-4429 en ratas y perros. Se concluyó así que este fármaco presentaba un perfil de seguridad preclínica positivo, con un margen suficientemente amplio como para acometer los ensayos clínicos en fase I. Los datos preclínicos indicaron también que el ACU-4429 era capaz de ralentizar el ciclo visual en los bastones, lo cual tenía como resultado una disminución en la generación del subproducto tóxico A2E, precursor de la lipofucsina. Dado que la acumulación de forma crónica de esta última se cree implicada en los mecanismos patológicos que conducen a enfermedades degenerativas maculares, la acción del ACU-4429 era indicativa de su potencial efecto terapéutico sobre estas enfermedades, entre las cuales están la DMAE y el Stargardt.

Ensayos clínicos: fase I

En el Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO) celebrado en Florida en 2009, Acucela presentó datos nuevos sobre la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del ACU-4429 en personas. Los participantes fueron voluntarios sanos de 55 a 80 años, y se llevó a cabo un estudio durante un total de 5 visitas, todas ellas a lo largo de una semana y en el mismo centro. Se formaron 3 grupos de 6 individuos cada uno, 5 de los cuales recibieron una sola oral de

ACU-4429 y 1 un placebo, y se utilizó el electroretinograma (ERG) como instrumento para medir la actividad y función de los bastones. Así, se registraron ERGs de campo completo tras adaptación a la oscuridad y a intervalos de 10 min tras la exposición a un flash de luz intensa para “blanquear” todo el campo visual.

La administración oral de ACU-4429 fue bien tolerada hasta 20 mg, y no tuvo lugar ningún efecto adverso significativo inesperado. Los ERGs registrados tras adaptación a la oscuridad no se vieron afectados. Sin embargo, la mayoría de los sujetos presentaron un marcado retraso en el tiempo de recuperación de la retina tras el flash durante las 24 a las 48 h post-dosis. Este retraso persistía en el día 2, pero ya no se detectó en la última visita (día 6-7). Así, todos los parámetros del ERG habían retornado a sus niveles normales al cabo de 7 días tras la dosis de ACU-4429. Estos datos demostraron que este fármaco era seguro y se toleraba bien por personas sanas. Los datos farmacocinéticos indicaron que el ACU-4429 tenía una vida media en el plasma de 4-6 h. El curso prolongado de adaptación a la oscuridad detectado en los ERGs en la mayoría de los sujetos indicaba que este compuesto puede retrasar de forma efectiva el ciclo visual de los bastones. Con ello, el Dr. Ryo Kubota, fundador y director ejecutivo de Acucela, ha destacado que el fármaco ACU-4429 ha mostrado un excelente perfil de seguridad hasta ahora, y que podría constituir un tratamiento revolucionario para las enfermedades maculares citadas. Asimismo, ha señalado que podría estar indicado para un amplio espectro de personas, incluidos pacientes jóvenes y mujeres en edad fértil.

En conclusión: hacia la fase II

ACU-4429 pertenece a una nueva clase terapéutica de fármacos conocidos como “moduladores del ciclo visual”, los cuales están diseñados para atenuar la isomerización del todo-trans-retinol (vitamina A) a 11-cis-retinol.

Se modularía de esta forma en el paciente la producción de intermediarios del ciclo visual con el objeto de prevenir o inhibir la generación en la retina de subproductos tóxicos (por ej., A2E y lipofucsina) que puedan originar trastornos maculares degenerativos. El ACU-4429 es un potente inhibidor de dicha actividad de isomerización tanto in vitro como in vivo. Los datos han demostrado la seguridad del ACU-4429 en voluntarios sanos, y también que este compuesto protege in vivo a los fotorreceptores frente al daño agudo por luz por un lado, y reduce la generación de A2E/lipofucsina en un modelo animal genético de la enfermedad de Stargardt (ratones ABCA4 KO) por otro. Una sola dosis oral al día podría ralentizar o incluso detener el progreso de la DMAE seca. Acucela está en la actualidad reclutando afectados de DMAE seca para participar a lo largo de este año en la fase II de ensayos clínicos con ACU-4429. Conocido como el ensayo ENVISION Clarity, este estudio ha comenzado ya en enero de 2010 en múltiples lugares a lo largo de los EEUU. Acucela planea incluir al menos 56 participantes en el estudio, los cuales recibirán el fármaco o bien un placebo. Si los ensayos en fase II dieran los resultados esperados, este fármaco podría representar el primer tratamiento médico disponible para esta enfermedad que tan seriamente amenaza la visión en personas mayores. Según considera el Dr. Stephen Rose, director de investigación de la Fundación Lucha contra la Ceguera de EEUU (FFB), es motivo de entusiasmo el ver este medicamento avanzar en dirección a la DMAE seca, ya que son muy pocas las opciones terapéuticas existentes para esta frecuente causa de pérdida visual. También considera que dado el mecanismo de actuación de este fármaco, basado en frenar la acumulación de desechos y toxinas en la retina, podría también ser beneficioso para el tratamiento de personas con la enfermedad de Stargardt.

Agradecimientos

Le agradecemos a D. José Antonio Muñoz, de Las Palmas de Gran Canaria, colaborador de la Lista de correo sobre retinosis pigmentaria en español (RPESLIST), el habernos informado puntualmente sobre este descubrimiento.

Referencias

Foundation Fighting Blindness (2009) Promising dry AMD treatment moves into phase II clinical trial.

https://www.blindness.org/index.php?view=article&catid=64%3Aamacular-degeneration&id=2035%3Apromising-dry-amd-treatment-moves-into-phase-ii-clinical-trial&option=com_content&Itemid=120

Business Wire (2009) Acucela presents dry AMD therapy data at ARVO.

<http://www.businesswire.com/news/home/20090512006279/en/Acucela-Presents-Dry-AMD-Therapy-Data-ARVO>

Bavik C, Murata K, McGinn T, Zhong S, Hayes S, Lieu K, Scott I, Kubota R (2009) Novel therapy for non-exudative AMD. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50: ARVO E Abstract 1217.

Kubota R, Birch D, David R (2009) Phase 1, dose-escalating study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ACU-4429 in healthy volunteers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50: ARVO E Abstract 5009.

McGee DH, Goldenthal EI, Gauvin D, Kubota R (2009) Nonclinical profile of a novel visual cycle modulator for oral treatment of age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50: ARVO E Abstract 1460.

Maiti P, Kong J, Kim SR, Sparrow JR, Allikmets R, Rando RR (2006) Small molecule RPE65 antagonists limit the visual cycle and prevent lipofuscin formation. Biochemistry 45: 852-860.

Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX (2005) RPE65 is the isomero-hydrolase in the retinoid visual cycle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 12413-12418.

