

los participantes que recibieron la dosis más alta de orforgliprón (36 mg una vez al día) experimentaron una pérdida de peso promedio del 7,9 % (aproximadamente 7,3 kg de media) después de 40 semanas de tratamiento, en comparación con una reducción del 1,6 % (alrededor de 1,3 kg de media) en el grupo placebo. Además, se observaron mejoras significativas en el control glucémico, con reducciones de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) de entre 1,3 y el 1,6 puntos porcentuales desde un valor inicial promedio del 8 %. Más del 65 % de los participantes que recibieron la dosis más alta alcanzaron niveles de HbA<sub>1c</sub> por debajo del 6,5 %, el umbral habitualmente considerado para el diagnóstico de la diabetes. Los efectos adversos más comunes fueron gastrointestinales, generalmente leves a moderados, y se presentaron principalmente durante el periodo de escalada de dosis, de manera similar a lo ya conocido para semaglutida o tirzepatida.

La introducción de orforgliprón como una opción terapéutica oral podría representar un avance significativo en el tratamiento de la obesidad, especialmente para aquellos pacientes con baja adherencia a los tratamientos de administración subcutánea. Su aprobación supondría ampliar el acceso a tratamientos efectivos para la obesidad e introduciría ventajas a nivel logístico, pues al tratarse de una molécula pequeña puede almacenarse a temperatura ambiente.

## UNA NOVEDOSA TERAPIA GÉNICA EN INVESTIGACIÓN PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico que afecta a más de 10 millones de personas en todo el mundo, siendo la

segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente tras el alzhéimer. Se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro, lo que conduce al desarrollo de síntomas motores tales como temblores, rigidez y bradicinesia, así como a síntomas no motores como ansiedad, problemas visuales o alucinaciones, entre muchos otros, que impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los tratamientos disponibles, que alivian los síntomas, no existen por ahora ni una cura ni terapias que detengan o reviertan la progresión de la enfermedad.

AB-1005 es una terapia génica en investigación consistente en un vector viral adenoasociado serotípico 2 (AAV2) que contiene el gen del factor neurotrófico derivado de glía (GDNF). Este gen codifica para una proteína con el mismo nombre que promueve la supervivencia y diferenciación de las neuronas dopaminérgicas. La administración de AB-1005 se realiza mediante una única infusión bilateral directamente en el putamen, una región cerebral clave en la regulación del movimiento, con el objetivo de lograr una expresión sostenida y localizada de GDNF, restaurando así la función neuronal y ralentizando la progresión de la EP.

Hace escasas semanas se comunicaron resultados preliminares de un ensayo clínico de fase 1b que evaluó la seguridad y tolerabilidad de AB-1005 en 11 pacientes con EP en etapa leve (n= 6) a moderada (n= 5). Los resultados a 18 meses mostraron que AB-1005 fue bien tolerado, sin eventos adversos graves atribuibles al tratamiento. En la cohorte de EP moderada se observaron mejoras clínicas significativas, incluyendo una reducción promedio de 20,4 puntos en la puntuación de la parte III (exploración motora) de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson de la

Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS) en estado “OFF” de medicación –que implica una pobre respuesta al tratamiento–, y una disminución de 1,7 horas en el tiempo en estado “OFF”, junto con una reducción en la dosis diaria equivalente de levodopa. En la cohorte de EP leve, los pacientes mantuvieron una estabilidad clínica general durante el periodo de seguimiento.

Estos hallazgos preliminares respaldan el potencial de AB-1005 como una terapia modificadora de la enfermedad para la EP. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 2 denominado REGENERATE-PD, que busca evaluar más a fondo la seguridad y eficacia de esta terapia génica en una población más amplia de pacientes con EP moderada. Además, la FDA ha otorgado a AB-1005 la designación de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa (RMAT), lo que podría acelerar su desarrollo y revisión regulatoria. Aunque aún se requieren más estudios para confirmar estos resultados y establecer su eficacia a largo plazo, AB-1005 representa una prometedora aproximación terapéutica en la búsqueda de tratamientos que no solo alivien los síntomas, sino que supongan un freno en el curso de la enfermedad de Parkinson.

**Philipp N, Christine C, Merola A, Elder J, Larson P, San Sebastian W et al.**

Preliminary Efficacy of Bilateral Intraputaminal Delivery of GDNF Gene Therapy (AAV2-GDNF; AB-1005) in Parkinson's Disease: 18-Month Follow-Up From a Phase 1b Study [abstract]. Mov Disord. 2024; 39(suppl 1). Disponible en: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/preliminary-efficacy-of-bilateral-intraputaminal-delivery-of-gdnf-gene-therapy-aav2-gdnf-ab-1005-in-parkinsons-disease-18-month-follow-up-from-a-phase-1b-study/>.

3 La parte III de MDS-UPDRS evalúa la función motora del paciente mediante la observación de síntomas como temblores, rigidez y lentitud de movimientos. Esta sección tiene una puntuación máxima de 132 puntos, donde una puntuación más alta indica una mayor gravedad de los síntomas. Una reducción de 20,4 puntos en esta escala en estado “OFF” (cuando la medicación no está haciendo efecto y los síntomas son más pronunciados) representa una mejora significativa en la función motora del paciente. Para ponerlo en perspectiva, se considera que una disminución de aproximadamente 5 puntos en esta sección es clínicamente relevante.

4 En la enfermedad de Parkinson, los pacientes experimentan fluctuaciones entre períodos “ON” (cuando la medicación está funcionando y los síntomas están controlados) y “OFF” (cuando la medicación ha perdido efecto y los síntomas reaparecen). Una reducción de 1,7 horas en el tiempo “OFF” diario significa que el paciente pasa 1,7 horas menos al día con síntomas motores no controlados. Reducciones de 1 hora diaria en el tiempo “OFF” se consideran clínicamente relevantes.