

TRACK-HD revela alterações nos portadores da mutação da DH, impulsionando futuros ensaios

Dados de follow-up do estudo TRACK-HD provam que temos os testes necessários para realizar ensaios bem-sucedidos na D

Escrito por Prof Anne Rosser 16 de Dezembro de 2011 Editado por Dr Jeff Carroll
Traduzido por Filipa Júlio Publicado originalmente a 05 de Dezembro de 2011

Acabam de sair os resultados de um estudo de dois anos realizado com portadores da mutação Huntington, chamado TRACK-HD. Estes resultados provam a ocorrência precoce de alterações, incluindo na capacidade de raciocínio e no cérebro, nas pessoas portadoras da mutação da DH. Mais importante, mostram que estas alterações são adequadas para ser usadas como objectivos finais em futuros ensaios clínicos de substâncias que previnam ou atrasem o início clínico da DH.

O que é o TRACK-HD e porque é que é importante?

Os resultados longitudinais do estudo TRACK-HD foram publicados hoje na revista Lancet Neurology. O TRACK-HD é um estudo que envolveu pessoas portadoras do gene da DH mas que não têm sintomas (“em pré-manifestação”) e pessoas que estão nos estadios muito iniciais da doença (“em manifestação inicial”).



O TRACK-HD é um estudo desenhado para observar alterações ao longo do tempo em pessoas portadoras da mutação Huntington

O TRACK-HD seguiu (ou rastreou - “tracked”) indivíduos, ao longo de um período de tempo de dois anos, para saber se seria possível detectar a ocorrência de alterações subtis mesmo antes da doença se manifestar. Estas alterações são designadas como “biomarcadores” e serão importantes tanto para o diagnóstico clínico, como para o desenvolvimento de ensaios clínicos de novos tratamentos.

Porque é que precisamos de biomarcadores?

“Biomarcadores” são medidas biológicas que podem ser utilizadas para analisar as alterações na condição da doença. Podem ser consideradas inúmeras medidas, desde níveis de químicos específicos no sangue ou na urina, até alterações que podem ser medidas numa imagem cerebral, ou mesmo cotações num teste de memória e raciocínio.

Um dado importante acerca dos biomarcadores é o de que podem ser medidos repetidamente, e pode ser-lhes atribuído um valor que permitirá comparar entre indivíduos e também seguir as alterações num mesmo indivíduo ao longo do tempo.

Na ausência de biomarcadores, temos que medir as alterações utilizando escalas clínicas. Esta é a abordagem que tem sido escolhida na maioria dos estudos com doentes de Huntington feitos até à data. As escalas clínicas dependem de questionários ou da observação dos sintomas do doente feita pelo clínico.

Embora as escalas clínicas possam ser utilizadas com este objectivo, não são muito fidedignas porque dependem do julgamento de um clínico. Por exemplo, um médico poderá ter que avaliar a quantidade de problemas de movimento que um doente tem. Tudo o que depende do julgamento humano tende a ser bastante variável.

Por causa desta variabilidade, os ensaios têm tido necessidade de incluir muito mais doentes, o que os torna mais dispendiosos e difíceis de implementar. Este problema aumenta se quisermos fazer estudos com pessoas em fase pré-manifesta, já que as nossas escalas clínicas são muito pobres na avaliação de qualquer tipo de alteração nesta fase.

Por causa destes problemas com as escalas clínicas, ensaios clínicos de qualidade com indivíduos em fase de pré-manifestação da doença estarão altamente dependentes da identificação de biomarcadores adequados.

Todas as pessoas afectadas pela DH gostariam que se realizassem estudos que prevenissem ou atrasassem o início da DH, mas estes seriam muito difíceis ou impossíveis de realizar utilizando as escalas clínicas como medida de resultados.

Para além da sua importância para o futuro dos ensaios clínicos, os biomarcadores poderão ser úteis para os médicos que tentam diagnosticar o início da doença num indivíduo que fez o teste genético preditivo. Actualmente, a única forma de o fazer é seguindo alguém clinicamente durante um período de anos, tentando avaliar se a sua condição se alterou.

«Os resultados do TRACK-HD são importantes porque permitirão aos médicos e cientistas uma melhor selecção dos testes a incluir nos ensaios clínicos »

Como é que funcionou o TRACK-HD?

O TRACK-HD foi financiado pela fundação CHDI e começou em Janeiro de 2008. Contou com a participação de 117 indivíduos em fase pré-manifesta, 116 pessoas com DH inicial e 116 pessoas sem DH, para comparação. Como as avaliações eram complexas e demoradas, houve um limite no número de doentes a ser avaliados em cada clínica, pelo que o estudo abrangeu vários centros no Canadá, França, Holanda e Reino Unido.

Os participantes tinham uma visita inicial no começo do estudo, outra no final do primeiro ano, e outra no final do segundo ano.

A visita inicial de cada doente ocorreu entre Janeiro e Agosto de 2008. O PREDICT-HD é outro estudo, coordenado pela Universidade de Iowa, que utiliza métodos de avaliação complementares (e parcialmente sobrepostos).

Que medidas foram usadas no TRACK-HD?

Foi usada uma grande variedade de medidas para avaliar as alterações num leque diverso de sintomas da DH, incluindo movimentos involuntários, lentificação e irregularidade de movimentos, movimentos oculares, testes de memória e de raciocínio, e avaliação do comportamento. Os participantes foram igualmente avaliados com escalas clínicas normalmente já usadas, já que isso permitiu fazer a comparação entre os novos resultados e as medidas anteriormente utilizadas.

As avaliações foram desenhadas para ser o mais objectivas possível e para remover o máximo de dependência de julgamento humano. Por exemplo, em vez de se basearem nas observações dos médicos, as avaliações motoras usaram um sensor que podia ser segurado entre o dedo indicador e o polegar. O mesmo tipo de dispositivo pode ser aplicado na língua, para avaliar quão constante é a pressão; embora pareça estranho, isto é uma medida indirecta dos problemas de movimento.

Em vez de serem escritos e transcritos à mão, os resultados foram obtidos directamente e armazenados electronicamente. Outro exemplo da tecnologia avançada utilizada no TRACK-HD foi o uso de equipamento de “eye tracking” sofisticado para medir os movimentos subtis muito rápidos feitos pelos olhos.

Para além dos testes clínicos, foram realizadas ressonâncias magnéticas para medir as alterações de volume de certas estruturas cerebrais e foram feitas colheitas e armazenamento de sangue.

Quais foram os resultados do TRACK-HD

após dois anos?



Necessitamos, agora, de trabalhar medidas que sejam suficientemente sensíveis para detectar alterações e para testar fármacos antes do início dos sintomas

O estudo revelou muitas alterações ao longo do tempo no grupo de doentes de Huntington iniciais. A mais óbvia foi a perda de volume cerebral, mas existiram alterações nas tarefas de memória e raciocínio e de movimento. Houve igualmente alterações mensuráveis nos movimentos oculares, mas necessitam de ser mais trabalhadas antes de poderem ser utilizadas em ensaios clínicos. Poucos testes comportamentais apresentaram alterações fidedignas, apesar de um teste de redução da motivação parecer promissor e poder servir como base para trabalho futuro.

Sem surpresas, foi muito mais difícil encontrar alterações no grupo em fase pré-manifesta. Como existe uma relação entre o número de repetições CAG no gene Huntington mutado e a idade esperada de início de sintomas de DH, os investigadores conseguem prever de forma grosseira se alguém está “perto” ou “longe” do início esperado dos sintomas. Quando os participantes pré-manifestos foram divididos desta forma, os investigadores conseguiram ver mais alterações nas ressonâncias magnéticas do grupo que se previu estar mais perto do início dos sintomas.

Onde é que isto nos deixa e onde nos leva a seguir?

Alguns dados do TRACK-HD já foram previamente publicados, mais especificamente, dados transversais que fizeram uma comparação das diferenças entre os grupos em fase pré-manifesta e com doença de Huntington inicial na sua primeira visita à clínica. Estes dados transversais têm sido úteis, mas os dados apresentados na actual publicação são muito mais valiosos, já que seguem os indivíduos ao longo do tempo.

Este estudo de follow-up descreve detalhadamente as alterações clínicas e cerebrais do grupo ao longo do período de tempo do estudo, mas alguns destes resultados continuarão a ser analisados e, por isso, espera-se que hajam mais publicações no futuro. É de particular interesse o facto de os investigadores continuarem a analisar as amostras de sangue, em busca de alterações químicas.

Os resultados do TRACK-HD são importantes porque permitirão que médicos e cientistas consigam seleccionar testes melhores para incluir nos ensaios clínicos. Ao mesmo tempo, irão facilitar a consideração de estimativas mais realistas acerca do número de doentes que é necessário incluir nestes ensaios. É extremamente caro realizar ensaios clínicos e estes acarretam algum risco para os participantes, por isso, embora seja importante garantir que os ensaios têm um número suficiente de doentes para que se obtenha uma resposta, é igualmente importante não incluir doentes desnecessariamente.

Mais ainda, ensaios muito grandes requererão muitos doentes e resultariam na condução de um menor número de estudos ou ensaios. Este ponto irá sendo cada vez mais pertinente, à medida que forem surgindo cada vez mais fármacos para serem testados. O TRACK-HD ajuda-nos a compreender quantos sujeitos necessitamos exactamente para cada ensaio.

Existem algumas coisas que ainda não sabemos sobre os dados do TRACK-HD. Particularmente, não sabemos se é possível modificar as alterações observadas com um tratamento. Se, de facto, encontrarmos um fármaco que melhore os sintomas da DH, será que este também modificará as alterações comportamentais e cerebrais reveladas pelo TRACK-HD? Este é o objectivo fulcral na definição de um biomarcador, que permitirá que ensaios subsequentes sejam desenvolvidos de forma ainda mais eficiente.

Da mesma forma, continuamos a não saber se as alterações vistas num biomarcador específico estão relacionadas com alterações no modo de funcionamento da pessoa. Não estamos muito interessados em biomarcadores que se alteram em resposta a um fármaco, se esse fármaco não melhorar também os sintomas do doente. Tudo isto são questões para o futuro, por isso esperamos mais publicações da equipa do TRACK-HD.

O Dr Ed Wild, co-fundador do HDBuzz, é colaborador próximo de Sarah Tabrizi, a investigadora principal do estudo TRACK-HD. O Dr Wild não teve qualquer tipo de participação na escrita e edição deste artigo. Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...

GLOSSÁRIO

biomarcador qualquer tipo de teste - incluindo análises sanguíneas, testes de raciocínio e ressonâncias magnéticas ao cérebro - que consegue medir ou predizer a progressão de uma doença como a DH. Os biomarcadores poderão fazer com que os ensaios clínicos de novos fármacos sejam mais rápidos e confiáveis.

© HDBuzz 2011-2021. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilhual 3.0 Não Adaptada .

O HDBuzz não é um recurso de aconselhamento médico. Para mais informações, visite hdbuzz.net

Criado a 29 de Abril de 2021— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/061>

Parte do texto desta página ainda não foi traduzido. É mostrado no idioma original. Estamos a trabalhar para traduzir todos os conteúdos o mais brevemente possível.