

Notícias científicas sobre a Doença de Huntington. Em linguagem simples. Escrito por cientistas. Para toda a comunidade Huntington.

## "Therapeutics Conference" de 2012: uma retrospectiva



O HDBuzz analisa a "Huntington's Disease Therapeutics Conference" de 2012

Escrito por Dr Ed Wild em 19 de Maio de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll; Traduzido por Filipa Júlio

Publicado originalmente a 03 de Abril de 2012

*Neste artigo especial, fazemos a revisão da "Huntington's Disease Therapeutics Conference" de 2012, o maior encontro anual de caçadores de fármacos para a DH. Saímos de lá impressionados com alguns temas. O rápido progresso de substâncias desenhadas para a DH, a emergência de uma abordagem de "biologia de sistemas" para considerar a doença na sua totalidade e o cada vez maior conhecimento que está a surgir para nos ajudar a desenhar e desenvolver ensaios que tenham um grande impacto na DH.*

O vasto deserto de Palm Springs forneceu um pano de fundo teatral à "Huntington's Disease Therapeutics Conference" de 2012. Promovida pela CHDI, o maior financiador e condutor mundial de investigação sobre a DH, a Conferência recebe muitos dos investigadores de topo na DH, reunindo-os para debaterem as investigações mais recentes e para criarem colaborações valiosas que lhes permitem partilhar a sua experiência.

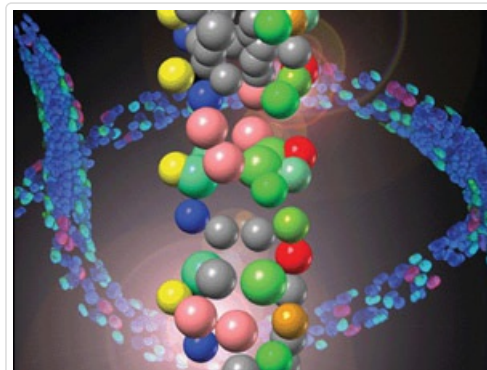
### Biologia de Sistemas

A Conferência começou com um tema pouco habitual:

**Biologia de Sistemas.** Esta é uma designação abstracta para a ideia simples de que nada em biologia acontece de forma isolada. Como muitas das pessoas que já cuidaram de um doente de Huntington sabem, cada sintoma afecta todos os outros sintomas, de modo complexo e imprevisível. A Biologia de Sistemas é a aplicação, aos nossos estudos sobre a DH, desta ideia de que tudo está ligado - das moléculas e células às comunidades.

Os computadores e a tecnologia conseguem, hoje em dia, ajudar os cientistas a estudar muito mais coisas do que aquelas que o cérebro humano consegue considerar de uma só vez. Dando um exemplo prático, começa a ser tão fácil sequenciar todo o genoma de uma pessoa como é testar ou quantificar as alterações num só gene. É

incrivelmente simples conseguir gerar quantidades enormes de dados - o que é difícil é



Os mapas animais 3D microscópicos de Hanchuan Peng são um exemplo de como a biologia de sistemas nos pode ajudar a compreender processos biológicos relacionados  
Autoria da imagem: Nature Publishing Group

transformar esses dados em informações úteis. Como conseguimos usar todas as informações que recolhemos, para melhor compreender a DH? Ou - como é que transformamos ideias em sabedoria?

É disto que trata a Biologia de Sistemas - e a CHDI entrou completamente neste campo . Contrataram um novo vice-presidente, **Keith Elliston**, cuja função é a de encorajar a abordagem da Biologia de Sistemas no sentido de se aproveitar ao máximo o trabalho dos cientistas da DH. O HDBuzz conseguiu uma entrevista com Elliston - procurem-na em artigos futuros.

A CHDI até alterou o seu símbolo para marcar a ocasião. **Simon Noble** apresentou o novo símbolo - uma árvore feita de círculos interligados, que reflecte a visão da CHDI de que átomos, genes, células e pessoas estão profundamente unidos na procura de tratamentos eficazes para a DH.

A abordagem da Biologia de Sistemas foi delineada numa série de comunicações que se iniciou com **Lee Hood** (“Institute for Systems Biology”, Seattle). Hood passou décadas a aplicar tecnologia à doença humana, e, recentemente, a sua organização está muito interessada na DH. Como exemplo do tipo de trabalho que é agora possível fazer, a equipa de Hood está a sequenciar o genoma inteiro de diversas famílias Huntington - analisando alterações muito raras no ADN que afectam a idade de início dos sintomas de DH. A ideia é a de que, se conseguirmos compreender porque é que algumas pessoas têm um início de sintomas tardio ou precoce, poderemos identificar novos alvos para o desenvolvimento de medicamentos.

A partir deste tema, **Jim Gusella** apresentou o seu trabalho de identificação de genes que afectam a progressão da DH. A equipa de Gusella agrupou e reanalisou recentemente enormes quantidades de dados, utilizando técnicas estatísticas modernas para re-avaliar se os “modificadores genéticos” anteriormente identificados conseguiam continuar a ter este papel após estes escrutínio. Gusella planeia aplicar métodos de análise que usam a interconectividade dos genes, de forma a aproveitar o máximo de informações possível dos vastos estudos genéticos que estão a decorrer.

**Hanchuan Peng** (do “Howard Hughes Medical Institute”) demonstrou com um exemplo impressionante a forma como a Biologia de Sistemas pode aumentar o nosso conhecimento. Utilizando tecnologia de ponta, produziu mapas a 3 Dimensões (3D) incrivelmente detalhados de vermes designados “C. elegans” que são frequentemente usados em investigação genética. Estes tipos de mapas irão ajudar-nos a passar para um nível em que as doenças ou tratamentos podem ser analisados em termos da forma como afectam redes inteiras de células.

## Silenciamento de genes

O **silenciamento de genes** é uma ideia simples bastante promissora como tratamento para a doença de Huntington. As substâncias silenciadoras de genes - com nomes como RNAi e ASO - são feitas à medida, para se ligarem à molécula mensageira que é produzida pelo gene DH.

Quando a substância se liga à molécula mensageira, a produção de proteína mutada diminui. A esperança é a de que isto permitirá que os neurónios afectados pela DH recuperem.

Até agora, todos os resultados dos ensaios com animais apontam para que as substâncias silenciadoras de genes sejam eficazes e suficientemente seguras para se passar para ensaios clínicos com humanos. Actualmente, pelo menos quatro equipas de cientistas estão a planear ensaios para testar diferentes substâncias silenciadoras de genes em doentes de Huntington. As “Therapeutics Conferences” já discutiram o silenciamento de genes anteriormente, mas agora foi diferente - aqui, o debate foi acerca das questões práticas de se avançar com estas substâncias para ensaios com humanos de uma forma rápida e segura, e de antecipar e evitar possíveis armadilhas.

**Frank Bennett** falou em nome da “Isis Pharmaceuticals”, uma companhia que se especializou em substâncias silenciadoras de genes designadas ASOs. Um ASO é uma molécula idêntica ao ADN, com um cordão em vez de dois. Os ASOs espalham-se pelo cérebro bastante bem, por isso a “Isis” planeia injectar esta substância no fluído da base da coluna vertebral. Pode soar horrível, mas lembrem-se de que a alternativa é injectar substâncias no cérebro. Bennett referiu que a “Isis” já utilizou as substâncias ASO silenciadoras de genes em mais de 2000 doentes com diferentes patologias - um historial que oferece alguma garantia.

Bennett debateu o desenvolvimento da substância ASO silenciadora de genes da “Isis” para a doença de Huntington. Um estudo de infusão da substância ASO no fluído da coluna vertebral de macacos demonstrou que esta conseguiu chegar a várias regiões cerebrais, especialmente ao córtex (a superfície enrugada do cérebro). A região profunda do cérebro que é afectada precocemente na DH - o estriado - recebeu uma dose mais pequena da substância, mas só os estudos com humanos nos dirão se essa dose é o bastante para fazer a diferença. Felizmente, a substância foi bem tolerada e não provocou quaisquer danos visíveis - um passo fundamental no caminho para ensaios com doentes.

O foco actual da “Isis” é em substâncias que silenciam ambas as cópias do gene Huntington que todos temos. Isso é mais simples de fazer e de testar, portanto faz sentido arrancar com esta abordagem. Mas a “Isis” está também a trabalhar em substâncias dirigidas apenas ao gene mutado, que deixam a cópia “normal” intocável. Criaram ratinhos DH especiais para os ajudarem a testar estas substâncias silenciadoras específicas para determinado alelo.

**Neil Aronin**, da “University of Massachusetts”, fez uma actualização brilhante de alguns dos desafios que tem vindo a tentar ultrapassar no campo das substâncias silenciadoras de genes. Aronin está particularmente interessado nas substâncias específicas para determinado alelo, que têm como alvo apenas o gene mutado. Tal como os outros grupos que trabalham em silenciamento de genes, a equipa de Aronin começou a debruçar-se sobre as questões práticas de desenvolver ensaios com humanos. Recrutou um colega neurocirurgião para tentar fazer algo novo e invulgar - fazer uma cirurgia cerebral a uma ovelha. As ovelhas têm cérebros quase

tão grandes como o do Homem, portanto são ideais para apurar as técnicas de exploração e de cirurgia que irão ser necessárias para entregar as substâncias silenciadoras de genes aos doentes.

Aronin está também a pensar cuidadosamente acerca de como se podem minimizar os possíveis efeitos secundários das substâncias silenciadoras de genes. Utilizando peças de Lego gigantes, demonstrou como é que a molécula da substância pode ser dividida em parte mais pequenas, cada uma das quais permanecendo ainda capaz de se ligar à molécula mensageira - possivelmente desligando outros genes em que preferimos não tocar. Melhorar o nosso conhecimento sobre a forma como as células dividem as substâncias silenciadoras de genes irá ajudar-nos a criar substâncias que minimizem estes efeitos “ao lado do alvo”.



Está a começar uma nova era, com várias terapias que foram especificamente desenhadas para a DH prontas a serem testadas em doentes



Alguns dos resultados até agora mais avançados acerca do silenciamento de genes na DH foram recentemente publicados pela equipa do consórcio entre a companhia de tecnologia médica “Medtronic”, a produtora de substância RNAi “Anylam” e investigadores da “University of Kentucky”. **Bill Kaemmerer**, da “Medtronic”, revelou que está já numa fase avançada de planeamento de um ensaio clínico da sua substância e do método de entrega dessa substância aos doentes.

Kaemmerer debateu a questão do desafio de perceber se a substância resulta em doentes - uma matéria complexa porque a DH causa alterações lentamente, ao longo de anos. Se tivermos sorte, veremos melhorias nas medidas clínicas. Mas isso não está garantido, mesmo que a substância funcione. Portanto, precisamos de um plano de recurso.

Medidas de **biomarcadores** cerebrais poderão ser úteis - os químicos libertados quando os neurónios estão disfuncionais ou a morrer. Se o tratamento alterar os níveis destes biomarcadores químicos, poderá dar-nos pistas sobre se a substância estará a funcionar. A “Medtronic” propõe-se utilizar vários potenciais biomarcadores para ajudar a desenvolver os seus ensaios.

**Steve Zhang** ( da “Sangamo BioSciences”) falou acerca de uma abordagem de segunda geração ao silenciamento de genes, usando substâncias “**dedo de zinco**”. São substâncias desenhadas para se ligarem directamente a sequências seleccionadas do nosso ADN. As substâncias “dedo de zinco” podem impedir directamente o gene DH de ser lido e até, num futuro a longo prazo, fazer “edição do genoma” para cortar de vez os genes maus. Estas técnicas ainda irão demorar bastante, mas é óptimo saber que estas tecnologias excitantes estão a ser aplicadas à DH para que consigamos ver um progresso contínuo na nossa capacidade de intervir na doença.

## Vizinhos do lado

Toda a gente tem grandes expectativas em relação ao silenciamento de genes, mas temos que ter cuidado para não pôr todos os ovos no mesmo cesto. As substâncias silenciadoras de genes poderão não ser o suficiente para deter a DH completamente, e a maioria dos investigadores considera que poderão ser necessários vários tratamentos, dirigidos a diferentes aspectos da DH. Por isso, esta sessão sobre alvos terapêuticos anteriores e posteriores foi importante.

Com isto, queremos designar os vizinhos do lado, antes e depois da proteína huntingtina ser criada. O primeiro passo para produzir uma proteína é criar uma “molécula mensageira” RNA, utilizando o gene DH como modelo. Este processo de **manufatura de RNA** é o vizinho anterior. O vizinho posterior é o que acontece depois da proteína ser produzida: são acrescentadas sinalizações químicas que alteram a forma como a proteína é manuseada nas células. Esse processo é designado como **modificação pós-translacional**.

Porquê focar-nos nestes vizinhos do lado? Estão próximos da própria proteína mutada, por isso, pequenas alterações nestes processos podem ser capazes de fazer uma grande diferença nos muitos efeitos negativos da proteína.

**Melissa Moore** (da “University of Massachusetts”) explicou como poderá ser possível exportar a maquinaria de manufatura de RNA das células para tratar a DH. As substâncias dirigidas directamente à RNA não podem ser tomadas sob a forma de comprimidos e requerem cirurgia para as introduzir no cérebro. A vantagem de intervir nas máquinas de produção de RNA, em vez de na própria RNA, é a de que as substâncias de “pequenas moléculas” poderão funcionar - o tipo de químico que pode ser tomado na forma de comprimidos.

Na prática, podemos acabar por intervir tanto na mensagem RNA como na maquinaria produtora de RNA. Por exemplo, percebeu-se recentemente que uma proteína designada SPT4 está envolvida na descodificação de longas repetições CAG no nosso ADN. Uma substância dirigida à SPT4 poderá potenciar a acção da substância silenciadora de genes, ajudando-a a intervir na cópia mutada do gene. Substâncias que actuam na maquinaria produtora de RNA estão já a ser testadas em doenças como a fibrose cística e abordagens semelhantes estão agora a ser desenvolvidas na DH.

**Naoko Tanese** (da “New York University”) abordou uma nova função intrigante da proteína huntingtina. A huntingtina tem inúmeras funções, e estão constantemente a ser descobertas funções novas. A equipa de Tanese descobriu que a huntingtina se mistura com diversas moléculas mensageiras de RNA, levantando a possibilidade de que uma das suas funções seja a de “distribuidor” de RNA em torno das células. Mais intrigante, parece que a huntingtina poderá distribuir a sua própria molécula mensageira de RNA. Compreender as funções básicas da huntingtina é importante à medida que nos aproximamos da fase em que alteraremos a produção e a função da huntingtina nos doentes.

Olhando para o vizinho do lado “inferior”, **Lisa Ellerby** fez uma revisão das diferentes sinalizações que podem ser acrescentadas às várias partes da proteína huntingtina. Diferentes máquinas moleculares, chamadas enzimas, acrescentam e removem cada sinalização, dependendo da situação em que a célula se encontra.

Como sabemos que sinalizações, e que enzimas, são as mais importantes? **Marcy MacDonald**, do “Massachusetts General Hospital” propôs que conseguir explorar a natureza invulgar da mutação Huntington nos poderá ajudar nesta decisão. Sabemos que a proteína huntingtina mutada se torna mais tóxica se contiver mais blocos de construção de glutamina - cada um correspondendo a um “CAG” no gene da DH. MacDonald produziu proteínas huntingtina contendo diferentes quantidades de glutamina. As modificações encontradas na proteínas mais longas poderão ser as mais importantes.

**Dimitri Krainc** (também do “Massachusetts General Hospital”) fez uma actualização acerca de um tipo de modificação pós-translacional, a **acetilação**. Acrescentar uma sinalização de “acetila” à proteína huntingtina, diz às células para se livrarem dela, dissolvendo-a. Uma enzima denominada HDAC4 remove as sinalizações de acetila, portanto pensa-se que reduzir a actividade da HDAC4 seria bom. Quando a equipa de Krainc produziu células sem HDAC4, descobriu indícios de que a remoção de huntingtina tinha aumentado.

Uma enzima HDAC, a sirtuína-1, é o alvo de um ensaio terapêutico em curso na DH. O Selisistat - uma substância que reduz a actividade da sirtuína-1 - está a ser testada na Europa, num ensaio designado PADDINGTON. A equipa de Krainc descobriu que a substância realmente age na sirtuína-1 para aumentar a sinalização de acetila, como era esperado. A publicação dos resultados da primeira fase do ensaio irá dar-nos mais informação.



Os seus ovos: não os ponha todos no mesmo cesto. Estão a ser investigadas muitas abordagens diferentes para tratar a DH, para que, se alguma falhar, haja muitas outras opções

## Pequeno é bonito

Os caçadores de fármacos estão um bocadinho obcecados com as **pequenas moléculas**. Químicos maiores ou complexos tendem a não ser boas substâncias, já que são normalmente instáveis e têm dificuldade em entrar no cérebro. Portanto, o ideal é uma pequena molécula dirigida a um alvo seleccionado. Os produtores de substâncias fazem muitos ajustes químicos para maximizarem as propriedades desejáveis e reduzem os efeitos colaterais.

Um dos campos em que o desenvolvimento de substâncias progrediu significativamente no ano passado foi na **inibição da fosfodiesterase (PDE)**. **Vahri Beaumont**, da CHDI, e **Chris Schmidt**, da “Pfizer”, apresentaram conjuntamente os resultados da sua colaboração. No ano passado ouvimos falar acerca de sinapses - as ligações químicas que transmitem sinais entre

neurónios - e das enzimas PDE que destróiem as moléculas sinalizadoras nos extremos afastados das sinapses. Sabemos que a função sináptica está alterada na DH, e isto parece estar associado ao funcionamento das enzimas PDE. Como as conexões são muito importantes no cérebro, pensa-se que restabelecer a função sináptica poderá melhorar os sintomas de DH - e, se tivermos sorte, poderá igualmente atrasar o processo degenerativo.

Há muitas enzimas PDE, e um estudo cuidadoso identificou a PDE9 e a PDE10 como as mais envolvidas na DH, como as mais prováveis de serem consideradas como alvo de novas substâncias. Através do estudo de fatias de cérebro de ratinhos Huntington, podemos identificar um comportamento eléctrico anormal. Beaumont revelou que o uso de substâncias que inibem a PDE9 e 10 restaurou propriedades eléctricas positivas nestas fatias de cérebro. De forma promissora, este restauro incluiu melhorias nas funções de longo prazo que se pensa estarem subjacentes à aprendizagem e memória.

Schmidt anunciou um plano cuidadosamente pensado pela “Pfizer” para fazer evoluir os inibidores PDE para ensaios com humanos. O PDE10, o alvo mais promissor, é o candidato prioritário. Em primeiro lugar, a “Pfizer” conduzirá estudos em animais para avaliar a segurança e eficácia da substância. Não podemos fatiar os cérebros das pessoas e meter-lhes eléctrodos, portanto, iremos precisar de biomarcadores que nos dêem uma ideia sobre se a substância está a fazer o que queremos que faça. É o mesmo princípio que mencionámos anteriormente para os ensaios com silenciadores de genes. Para a “Pfizer”, isto significa o desenvolvimento de novas técnicas de imagiologia cerebral para olhar para o funcionamento das sinapses nos humanos.

A agenda da “Pfizer” para o seu inibidor PDE10 inclui estudos em humanos no final de 2012 e um ensaio mais vasto de 6 meses, em 2013-14. “ Não se trata de nos precipitarmos para um ensaio... mas de uma experiência clínica”, disse Schmidt, “portanto quer sejamos bem sucedidos, quer fracassemos, aprenderemos muito”.

Os **inibidores KMO** foram uma das grandes histórias da terapia na DH em 2011. A KMO é uma enzima que altera o equilíbrio entre um químico que protege os neurónios - Kyna - e outro que os danifica - Quin. Uma substância desenvolvida pelo grupo de Paul Muchowski, JM6, aparentemente reduziu a actividade da KMO e permitiu que os ratinhos DH vivessem mais tempo. **Ladislav Mrzljak** desvendou o candidato a inibidor KMO da CHDI - **CHDI-246**. Esta substância tem propriedades favoráveis e, até agora, parece produzir alterações saudáveis na química cerebral, parecendo ser segura. Curiosamente, tal como a JM6, a CHDI-246 não entra realmente no cérebro. Em vez disso, parece ter efeitos positivos inibindo a KMO nas células sanguíneas. Esta é uma abordagem nova e inovadora no desenvolvimento de substâncias para o cérebro - mas, se resultar, vai virar moda.

A CHDI está a levar a cabo testes do CHDI-246 em três modelos de roedores Huntington diferentes. Isto é mais rigoroso do que os procedimentos envolvidos em muitas outras substâncias, mas consideramos que é crucial que as substâncias sejam testadas desta forma,

para garantir que só as melhores passarão à fase dispendiosa e laboriosa dos ensaios em humanos.

Outro gigante farmacêutico, a “Novartis”, acabou de completar um ensaio em humanos na DH. **Graham Bilbe** descreveu como é que a sua substância, **Mavoglurant**, bloqueia os receptores de glutamato no cérebro e parece tratar os sintomas de DH - especialmente os movimentos involuntários. Os resultados do ensaio serão anunciados em breve. Uma das lições importantes a tirar daqui é o tempo que leva a transformar uma ideia numa substância - a ideia de bloquear os receptores de glutamato surgiu há várias décadas, após anos de trabalho intensivo, e só agora foi testada em doentes.

## Acertar à primeira

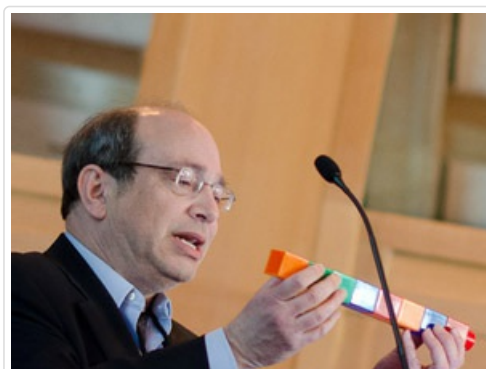
Com todas estas substâncias prontas para serem testadas, é fulcral que a próxima geração de ensaios em humanos, na DH, seja inteligente e eficiente. Testar fármacos é incrivelmente dispendioso, por isso é essencial acertar à primeira. Felizmente, este tem sido um campo na investigação em DH onde têm sido feitos progressos reais, e pensamos estar agora prontos para testar estas substâncias que têm estado à espreita.

A liderar os esforços para ensaios clínicos da “CHDI” está \* Cristina Sampaio\*. Como ex-líder da “European Medicines agency”, Sampaio traz uma vasta experiência em testar substâncias e em conseguir que sejam aprovadas - e os seus poderes estão agora dirigidos, tal como um laser, para a doença de Huntington! Sampaio, que não se inibe de expressar opiniões controversas, defende que temos que ultrapassar as abordagens passadas que fracassaram nos seus resultados. Temos que dirigir ensaios inteligentes, em vez de ensaios maiores ou mais demorados, sugeriu.

Sampaio referiu também que os novos tratamentos deverão ser primeiramente testados em pessoas com sintomas de DH, em que é possível avaliar o seu sucesso. Os tratamentos que resultarem serão depois testados para ver se conseguem prevenir o desenvolvimento de sintomas. Reforçou ainda a ideia já transmitida de que tratamentos múltiplos com efeitos diferentes deverão ser necessários para se enfrentar a DH.

Marcando o fim de uma era e o início de uma nova era, **Sarah Tabrizi** (da “University College London”) anunciou os dados dos 3 anos finais do estudo internacional TRACK-HD. O TRACK-HD pretendeu identificar a melhor combinação de medidas para testar substâncias em diferentes estadios de DH - os **biomarcadores** que anteriormente mencionámos.

Tabrizi demonstrou como é que a “**caixa de ferramentas TRACK-HD**” poderá ser utilizada para decidir quantas pessoas serão necessárias para um ensaio de qualquer fármaco, e que biomarcadores serão os melhores para o testar.



Neil Aronin utilizou blocos de Lego gigantes para explicar como é que as substâncias silenciadoras de genes podem dividir-se em moléculas mais pequenas, com efeitos colaterais próprios. Crédito da Imagem: Lev Blumenstein, para a “CHDI”



O TRACK-HD identificou alterações no cérebro muito antes do diagnóstico oficial de sintomas de DH. Isto poderá parecer preocupante, mas poderá também ser visto como uma coisa boa, já que sugere que o cérebro é na verdade muito bom a compensar os danos. Como Tabrizi defendeu, “há muita coisa que poderemos conseguir resgatar”.

Com esta ideia, Tabrizi anunciou um novo estudo, o **TrackOn-HD**, destinado a analisar estas alterações funcionais no cérebro com DH antes do aparecimento dos sinais da doença, para nos ajudar a compreender como é que o cérebro se compensa e para nos dar biomarcadores para ensaios em DH “pré-manifesta”.

## Pensar em grande

A conversa sobre o “início” dos sintomas de DH serviu para introduzir **Mark Guttman** (do “Centre for Movement Disorders”, em Ontario), que iniciou um debate acerca da forma como a doença de Huntington é definida. Será que a DH está presente desde o nascimento, será que começa quando o neurologista a diagnostica, ou será que existe um “espectro” de sintomas que aparece gradualmente ao longo de muitos anos? Este é um tópico pertinente, porque um diagnóstico de “início” é frequentemente utilizado para assumir decisões importantes como seja em relação ao emprego e ao planeamento familiar - e também como parâmetro de entrada em ensaios clínicos e na aprovação de novos fármacos.

Este tópico é provavelmente menos controverso do que poderá pensar quando ouve as opiniões polémicas muitas vezes emitidas. Tanto doentes, como médicos, estão conscientes de que alterações “suaves” precedem o diagnóstico oficial de DH. Se calhar, tudo o que é necessário é um consenso acerca da melhor linguagem para as descrever. Já foi iniciado um debate com a comunidade global para se resolver esta questão.

Na sua comunicação de encerramento, **Michael Hayden** (da “University of British Columbia”) olhou para o futuro. Estatísticas recentes sugerem que a DH poderá ser duas vezes mais frequente do que anteriormente se pensava. Se juntarmos isto à questão do envelhecimento da população, o resultado, defende Hayden, será o de que a DH se tornará numa doença relativamente comum, com a maioria dos casos a serem identificados nos idosos - algo em que os prestadores de cuidados de saúde terão que pensar. Entretanto, os estudos de Hayden com amostras de esperma para perceber com que frequência as contagens de CAG aumentam ou diminuem, poderão aumentar a confiança do aconselhamento genético para pessoas em risco de DH.

## Uma nova era

Depositámos grandes esperanças na “Therapeutics Conference” de 2012, e não ficámos desapontados. Está a começar uma nova era no desenvolvimento de fármacos para a doença de Huntington, com diversas terapias prontas para serem testadas em doentes, que foram desenhadas especialmente para a DH, aplicando conhecimentos meticulosamente acumulados desde que a mutação da DH foi descoberta há quase vinte anos. Isto coloca-nos numa posição muito diferente daquela em que estávamos recentemente, há cerca de cinco anos.

Não só temos agora as substâncias para serem testadas - e mais se avizinham -, como temos também uma ideia clara acerca de com as devemos testar, graças a estudos como o TRACK-HD. Os próximos ensaios clínicos devem ser bem dirigidos, inteligentes e eficientes. Não há qualquer garantia sobre se algum dos tratamentos experimentais irá funcionar, mas podemos estar seguros de que os ensaios, e as substâncias que estes testam, serão tão bons quanto possível.

Em relação a detalhes, mantenha os seus ouvidos e olhos abertos para notícias acerca de substâncias inibidoras de PDE e de estudos sobre silenciadores genéticos, durante os próximos meses e anos. Onde quer que esteja a ler este artigo, é aqui que encontrará as últimas novidades mundiais sobre a investigação em tratamentos para a DH.

---

*O custo da inscrição do Dr Wild e do Dr Carroll na "Therapeutics Conference" foi suportado pela "CHDI Foundation, Inc.", patrocinadores da Conferência, mas a sua participação foi suportada pelo HDBuzz e pela "European HD Network", com fundos independentes da "CHDI". A "CHDI" não teve poder de decisão na selecção de temas ou de conteúdos da cobertura da conferência feita pelo HDBuzz Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...*

---

## Glossário

**Silenciamento de genes** Uma abordagem ao tratamento da DH que utiliza moléculas-alvo para dizer às células para não produzirem a proteína huntingtina nociva

**proteína huntingtina** A proteína produzida pelo gene da DH

**Fosfodiesterase** Uma proteína que inactiva o cíclico-AMP e o cíclico-GMP

**glutamina** o aminoácido que é repetido demasiadas vezes no início da proteína huntingtina mutante

**terapias** tratamentos

**eficácia** Uma medida de se o tratamento funciona ou não

**genoma** nome dado a todos os genes que contêm as instruções completas para criar uma pessoa ou outro organismo

**ASOs** Um tipo de tratamento por silenciamento de genes, em que moléculas de ADN especialmente desenhadas são utilizadas para desligar um gene

---

© HDBuzz 2011-2017. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilha Igual 3.0 Não Adaptada .

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

[hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Criado a 22 de Julho de 2017 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/079>