

## Notícias EuroBuzz: Dia 2

Notícias EuroBuzz: Dia 2. Ed e Jeff relatam o Encontro da "European Huntington's Disease Network" 2012, em Estocolmo



Escrito por Professor Ed Wild 03 de Janeiro de 2013

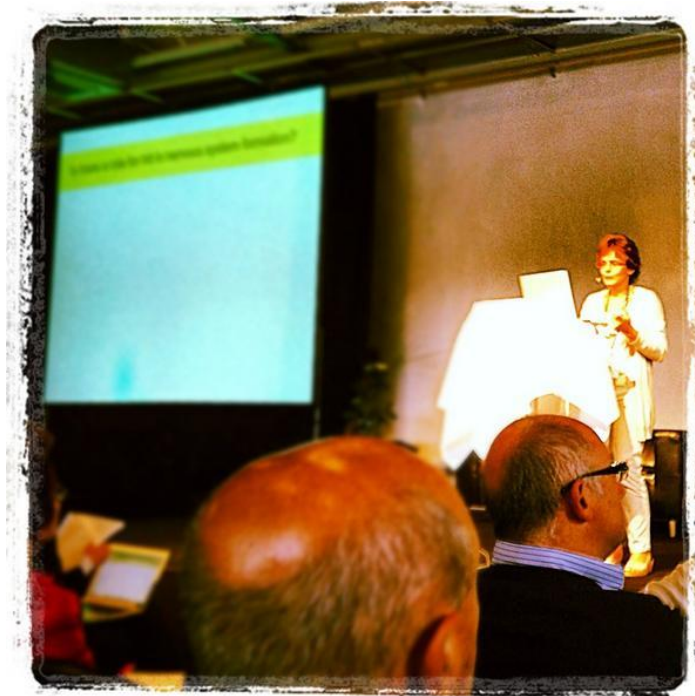
Editado por Dr Jeff Carroll Traduzido por Filipa Júlio

Publicado originalmente a 15 de Setembro de 2012

**O** nosso segundo relato diário do Encontro da "European Huntington's Disease Network" 2012, em Estocolmo. Os vídeos das duas sessões da tarde do EuroBuzz estarão disponíveis em HDBuzz.net na próxima semana.

## Sábado, 15 de Setembro de 2012

9:27 - Bom dia a partir de Estocolmo e bem-vindos ao segundo dia de reportagem do HDBuzz do Encontro da "European Huntington's Disease Network"



*Elena Cattaneo lembra-nos que os animais têm o gene da DH há 800 milhões de anos.*

*Autoria da imagem: Claudio Catalli*

9:27 - **Jeff:** Whoa! Elena Cattaneo, da “University of Milan”, lembra-nos que os animais têm o gene da DH há 800 milhões de anos. Até os ouriços do mar têm um gene muito semelhante. Porquê? O que é que este gene faz para ser tão importante?. Para tentar compreender porque é que o gene da DH é assim tão importante, a Prof Cattaneo estuda células de ratinhos que não têm o gene. Estas células têm problemas para se ligarem umas às outras e formarem estruturas maiores. Cattaneo está a fazer experiências muito interessantes - a sua equipa está a substituir o gene da DH do ratinho pelo gene da DH de outras espécies. Esta abordagem ajuda a compreender a história evolutiva deste misterioso gene. Se compreendermos melhor o que é que o gene da DH faz normalmente, poderemos ser capazes de conseguir obter melhores ideias para terapias.

9:32 - **Ed:** Elena Cattaneo (Milão, Itália) diz-nos que a proteína Huntingtina é antiga e que se encontra em muitas espécies, mas que a porção CAG é relativamente recente. Cattaneo estuda o papel da Huntingtina no desenvolvimento de embriões. As estruturas cerebrais muito precoces não se conseguem formar sem Huntingtina.

10:20 - **Jeff:** Fred Saudou está a construir pequenas divisões que lhe permitem isolar diferentes partes de células do cérebro de ratinhos. Esta é uma grande ajuda para tentar compreender que funções destas células são alteradas pela mutação que causa a DH.

10:22 - **Ed:** Saudou: Nas células, substâncias químicas importantes são transportadas em estruturas denominadas vesículas. Uma enzima chamada GAPDH fornece combustível às vesículas - a proteína Huntingtina liga a fonte de energia à vesícula. Esta é uma explicação nova e crucial para o papel da Huntingtina. Portanto, a Huntingtina associa o fornecimento de energia e o transporte de químicos essenciais. Isto poderá explicar uma das maneiras pela qual a mutação da DH causa danos nas células.

10:28 - **Ed:** Lisa Ellerby (Novato, EUA) está a apresentar descobertas importantes na investigação de células estaminais para a doença de Huntington. Células estaminais pluripotentes induzidas (células CEPi) são células estaminais produzidas a partir de amostras de pele do doente e podem ser transformadas noutros tipos de células. “Daqui a cerca de uma década” poderemos ser capazes de usar as células CEPi para tratar doentes de Huntington mas, para já, elas são úteis para estudar a DH. Uma vez que as células estaminais foram produzidas a partir das amostras de pele do doente, a mutação da DH pode ser corrigida em laboratório. Depois da mutação da DH ter sido corrigida nas células estaminais derivadas dos doentes, elas ainda serão capazes de originar neurónios. Ellerby faz parte de um esforço colaborativo multicêntrico com vista ao desenvolvimento e estudo de células estaminais CEPi para que se compreenda e possivelmente trate a DH.

10:51 - **Ed:** Leslie Thompson (Califórnia, EUA): os resultados preliminares do consórcio de células estaminais mostram que as células se apresentam e comportam como neurónios reais. As células estaminais CEPi podem ser utilizadas para revelar coisas acerca da DH nos

neurónios humanos que não podem ser estudadas de nenhuma outra forma. As células estaminais CEPi podem igualmente ser utilizadas para identificar novos alvos terapêuticos para a doença de Huntington e para testar fármacos em células humanas.

11:41 - **Ed:** Bev Davidson (Iowa, EUA) dá-nos actualizações sobre a diminuição da produção de Huntingtina ou terapias de “silenciamento de genes” - a abordagem mais promissora para tratar a DH. O silenciamento de genes tenta desactivar o gene DH anómalo para que as células não produzam a proteína Huntingtina prejudicial. As substâncias que diminuem a produção de Huntingtina podem ser feitas de ADN ou de uma molécula “mensageira” relacionada, RNA. Ambas estão a ser desenvolvidas e testadas. Tem sido um longo caminho desde a ideia da diminuição da produção de Huntingtina até ao ponto onde estamos hoje. Testes em células, ratinhos, macacos... Os ratinhos com DH aos quais foram administrados fármacos que reduzem a produção de Huntingtina vivem mais tempo, têm uma melhor função neurológica e têm menos danos nos neurónios. Observámos sucessos nos ratinhos com doença de Huntington nos tratamentos de redução de produção da Huntingtina baseados em RNA e em ADN. Davidson prefere a “redução de Huntingtina” ao “silenciamento de genes”, porque não pretendemos livrar-nos de toda a Huntingtina. Como já ouvimos anteriormente, a Huntingtina é importante nas células, portanto não a queremos perder completamente. Uma opção é desactivar apenas o gene mutante. Davidson tratou macacos-rhesus “normais” injectando no seu cérebro um fármaco baseado no RNA que diminui a produção de Huntingtina. A terapia de RNA decorreu de forma segura e não causou danos nas células do cérebro, o que podia ter acontecido. A terapia de RNA reduziu os níveis de Huntingtina para cerca de metade. Isto poderá fazer a diferença se for conseguido em doentes de Huntington. A diminuição da produção de Huntingtina baseada em ADN, denominada terapia “ASO”, espalha-se ainda mais pelo cérebro.

12:02 - **Ed:** Davidson refere que uma das preocupações, contudo, é saber se a terapia “ASO” consegue chegar aos “gânglios da base” - a região profunda afectada precocemente na DH. O silenciamento apenas da cópia mutante do gene é muito mais difícil, mas está a ser tentado. Poderíamos focar-nos na repetição CAG para tentar silenciar apenas o gene mutante, mas muitos genes têm repetições CAG, portanto isso pode causar problemas. Os ‘Micro RNAs’ são eficazes a silenciar apenas o gene mutante, reduzindo o risco de efeitos indesejados noutros genes. Uma descoberta recente é o silenciamento de genes com “RNA de cadeia única”, que combina o melhor de ambas as abordagens - ADN e RNA. “Temos muitas ferramentas na caixa de ferramentas” no que respeita às terapias de diminuição da produção de Huntingtina.

12:17 - **Jeff:** Beverly Davidson, da “University of Iowa”, está a descrever o seu trabalho de laboratório no silenciamento do gene da DH em modelos de ratinhos. O laboratório de Bev mostrou que se consegue usar vírus para transportar substâncias silenciadoras para o cérebro, o que tem efeitos benéficos. O laboratório de Bev está agora a trabalhar no transporte de substâncias silenciadoras em cérebros de macacos. Isto é muito mais difícil de fazer, já que os cérebros dos macacos são muito maiores do que os cérebros dos

ratinhos, e estão mais próximos dos desafios apresentados pelos cérebros humanos. O novo trabalho do laboratório de Bev está também focado em perceber como se pode fornecer as substâncias silenciadoras apenas às células que precisam delas. Se conseguíssemos entregar estas substâncias apenas às células doentes ou com stress, poderíamos potencialmente reduzir os efeitos secundários.

13:00 - **Jeff:** Excelente sessão matinal! Fiquem atentos a mais ciência emocionante hoje, mais tarde.

14:00 - **Ed:** E estamos de regresso do almoço para relatar as sessões da tarde do encontro da "European Huntington's Disease Network", em Estocolmo.

14:00 - **Ed:** A eminente investigadora de DH, Gill Bates (Londres, Reino Unido) está a falar de um trabalho que aborda os fragmentos do processamento da Huntingtina nas células. A Huntingtina é cortada em diferentes fragmentos, cada um com propriedades úteis ou nocivas diferentes. As proteínas como a Huntingtina podem ser produzidas em diferentes formas, como se arranjassemos peças da Lego por ordens diferentes. Bates descobriu que, nos animais com a mutação da DH, há formas estranhas de Huntingtina, em que os blocos 1 e 2 da proteína não estão juntos (estes blocos são denominados "exões").

14:26 - **Ed:** Ellen Nollen (Groningen, Holanda) trabalha na doença de Parkinson, na qual concentrações anómalas de proteínas provocam a morte de células do cérebro. A acumulação de concentrações anómalas de proteínas chama-se agregação e é observada em muitas doenças, incluindo a doença de Huntington. Na doença de Parkinson, estes agregados são formados por uma proteína chamada alfa-sinucleína. (Na DH são formadas pela proteína Huntingtina). Nollen diz que ajudar as células a lidar com a acumulação anómala de proteínas poderá ser útil em várias doenças neurodegenerativas, como Parkinson e DH. Nollen estuda a acumulação de alfa-sinucleína num organismo chamado "C. elegans" - um nemátodo popular entre os cientistas porque se reproduz rapidamente! Desactivando os genes um a um, descobriram vários que preveniam a acumulação de alfa-sinucleína. A desactivação do gene chamado TDO preveniu a acumulação de proteínas e melhorou o movimento destes organismos. Curiosamente, o gene TDO está relacionado com a enzima KMO que é já um potencial alvo na doença de Huntington. Desactivar o gene TDO em organismos com o gene da DH mutante, protegeu-os de alguns dos seus efeitos nocivos. O TDO é um alvo promissor na investigação de tratamentos para a doença de Huntington - é sempre bom ter um novo alvo terapêutico a entrar no processo de ensaios.

14:49 - **Jeff:** Erich Wanker, do "Max Delbruck Center", em Berlim, sugere que há conexões entre as diferentes doenças "neurodegenerativas" - incluindo a DH, a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer. Erich tem vindo a dedicar-se ao mapeamento de outras proteínas com as quais a proteína da DH interage enquanto desempenha a sua actividade na célula. Isto ajuda a criar um "mapa" do que a proteína da DH poderá estar a fazer. Perguntas semelhantes foram colocadas por outros investigadores, incluindo William Yang, da "UCLA", cujo trabalho foi abordado recentemente no HDBuzz. Em vez de se focar apenas na

proteína da DH, o grupo de Wanker está a fazer um mapeamento sistemático de todas as interações entre as proteínas que causam diversas doenças neurológicas. Todos os seus dados estão a ser abertamente partilhados, encorajando outros investigadores a olharem para os parceiros das suas proteínas favoritas.

14:51 - **Ed:** Erich Wanker (Berlim, Alemanha; o W pronuncia-se como V) está a mapear as proteínas com as quais a Huntingtina interage na célula. Erich está a fazer uma “Neuronet” - um “mapa” destas interações.

15:00 - **Ed:** Nicholas Perentos (Cambridge, Reino Unido) está a falar do modelo de ovelha Huntington recentemente desenvolvido. As ovelhas têm cérebros grandes, são espertas (apesar dos estereótipos) e fáceis de cuidar - tudo muito útil para testar tratamentos como o silenciamento de genes. São os primeiros passos da ovelha com DH, mas estão a correr muito bem e estão a ser cuidadosamente estudados.

«As substâncias que reduzem a Huntingtina podem ser feitas de ADN ou de uma molécula “mensageira” relacionada, RNA. Ambas estão a ser desenvolvidas e testadas.»

15:08 - **Jeff:** Passamos muito tempo a falar de ratinhos Huntington, mas Nicholas Perentos está a falar das recém-desenvolvidas ovelhas Huntington! Porque é que precisamos de ovelhas? Porque raio precisamos de um modelo de ovelha? Em grande parte porque elas têm cérebros grandes, que são anatomicamente mais parecidos com os cérebros humanos do que os cérebros dos ratinhos. Isto faz com que sejam mais convenientes para testar terapias que requerem algum tipo de administração cerebral especial, como uma injeção.

15:17 - **Jeff:** Robert Pacifici, director científico da “CHDI”, apresenta o motivo de tanta excitação. A “CHDI” e outros grupos estão a trabalhar em novos fármacos desenvolvidos especificamente para a DH. Espera-se que estes sejam mais bem sucedidos do que os fármacos que até agora foram testados na DH.

15:18 - **Ed:** Robert Pacifici (“CHDI Foundation”, EUA) está a apresentar os avanços da “CHDI” no desenvolvimento de fármacos para a doença de Huntington. Pacifici surpreende a audiência, imitando Clint Eastwood ao falar para uma cadeira vazia acerca do desenvolvimento de fármacos para a DH.

15:22 - **Jeff:** O que é a “CHDI”? É uma companhia de desenvolvimento de fármacos sem fins lucrativos. É financiada por uma fundação privada, o que significa que não têm que perder tempo a angariar fundos. Focam-se exclusivamente na DH. Trabalham como uma companhia “virtual” - 60 empregados a tempo inteiro dirigem as investigações de centenas de pessoas em laboratórios académicos e comerciais de todo o mundo. Ser uma entidade sem fins lucrativos é importante, segundo Pacifici, “porque não temos concorrentes, se alguém já está a trabalhar sobre algo, podemos simplesmente ir ter com ele e ajudá-lo”. Estudos observacionais, como o PREDICT-HD e o TRACK-HD, são essenciais para Pacifici. Como ele diz - “não há nada mais importante para um caçador de medicamentos do que conhecer a população que quer tratar”.

15:30 - **Ed:** Doug Macdonald, da "CHDI", dá uma visão global do trabalho da "CHDI" na diminuição da produção de Huntingtina. Há muito a acontecer e a encaminhar-se rapidamente para ensaios clínicos. Sucessos e bons dados de segurança de diferentes abordagens - um fármaco baseado em ADN injectado no líquido cefalorraquidiano e um fármaco RNA no cérebro. As técnicas de redução da Huntingtina que suprimem selectivamente a cópia mutada do gene da DH são uma das abordagens da "CHDI".

15:37 - **Jeff:** O cientista que lidera os trabalhos da "CHDI" para reduzir o gene da DH é Doug MacDonald. Lidera projectos para desenvolver não 1, mas 7 tecnologias diferentes para tentar reduzir os níveis da proteína da DH que causa a doença.

15:45 - **Ed:** Andrea Caricasole ("Siena Biotech", Itália) está a falar do fármaco da "Siena", selisistat, que está a ser testado na Europa - estudo PADDINGTON. O selisistat reduz a actividade da enzima sirtuina-1 e pretende ajudar as células a eliminar a proteína Huntingtina mutante. São adicionados grupos "acetyl" à Huntingtina mutante, que dizem à célula para se livrar dela. A enzima sirtuina-1 actua para reduzir esta útil acetilação. Por isso, inibir a sirtuina-1 deverá ser útil para a DH. O estudo de segurança do selisistat estará completo nas próximas semanas.

15:58 - **Ed:** Chris Schmidt (Pfizer) fala de inibição da PDE - que pretende melhorar a sinalização entre células na DH. A PDE10 é uma enzima que remove as moléculas de sinalização dos neurónios depois de terem recebido um sinal de outro neurónio; assim, inibir a PDE10, deverá aumentar a actividade destas ligações (chamadas sinapses) - que são menos eficientes na DH. A "Pfizer" desenvolveu um inibidor de PDE-10A que tem um bom desempenho em laboratório. O inibidor de PDE10A tem o atraente nome PF-2,545,920. A "Pfizer" e a "CHDI" estão a colaborar para testar o inibidor de PDE10A em diferentes modelos de doença de Huntington. A terapia com PDE10A nos neurónios com doença de Huntington melhora o seu comportamento eléctrico. "Pfizer": resultados preliminares encorajadores foram obtidos com o fármaco inibidor de PDE10A também em modelo de ratinhos Huntington. A seguir, a "Pfizer" irá realizar um estudo de imagiologia cerebral para medir os níveis de PDE10 em pessoas com DH, em preparação para um ensaio.

16:10 - **Ed:** Há aqui duas coisas especialmente entusiasmantes: 1) grandes companhias farmacêuticas a investir no desenvolvimento de fármacos para a DH e 2) a rapidez com que a PDE se transformou num alvo.

16:12 - **Ed:** A seguir, Frank Gray, de outro gigante farmacêutico, a GSK, fala sobre outro programa de inibição da PDE para a DH. A GSK está a focar-se na PDE4, que está igualmente envolvida na sinalização de sinapses, as ligações entre neurónios. O fármaco da GSK inibe a PDE4 e chama-se GSK356278. Santinho! O fármaco da GSK apresenta benefícios quando é testado em neurónios em cultura, que crescem em placas - há melhorias em funções importantes para a aprendizagem. A GSK está a desenvolver o seu fármaco como um possível tratamento para os problemas de cognição (pensamento) na doença de Huntington. O fármaco inibidor de PDE4 já foi testado em voluntários humanos.

Seguidamente, a GSK pretende realizar um ensaio clínico em doentes de Huntington. Como em qualquer fármaco neurológico, os efeitos secundários são uma potencial preocupação. É necessário garantir que o fármaco é seguro e que melhora as coisas, não que as torna piores.

16:24 - **Ed:** Josef Priller (Berlim, Alemanha): a apatia é um enorme problema na DH - por ex. a recusa em sair de casa, em sair da cama ou em socializar - mas não há terapias que ajudem a questão da apatia na doença de Huntington. Um fármaco chamado bupropion ("Wellbutrin") - que é sobretudo prescrito para ajudar as pessoas a deixar de fumar - está a ser testado no tratamento da apatia na DH. O ensaio chama-se "Action-HD". Utilizará medidas clínicas e de imagiologia funcional para avaliar o seu sucesso.

16:37 - **Ed:** Julie Stout: "Reach2HD" é o nome de um ensaio de PBT2, um fármaco redutor de cobre da "Prana Biotech" - o "Reach2HD" está agora a recrutar nos EUA e na Austrália.

16:39 - **Jeff:** A "Prana Biotechnology" está a testar um fármaco chamado PBT2 num ensaio promovido em conjunto com o "Huntington Study Group" - o ensaio está a recrutar agora!

16:40 - **Ed:** Que sessão sobre terapias tão cheia! Ouvimos falar também do estudo "Prequel" (coenzima Q - ainda sem resultados) e de uma revisão de estudos sobre o "Huntexil"/Pridopidina.

17:55 - **Ed:** Matt Ellison relata o sucesso da HDYO, a "Huntington's Disease Youth Organisation" - os jovens a assumirem uma posição.

---

*Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)*

---

## GLOSSÁRIO

**Células estaminais pluripotentes induzidas** Células estaminais que foram criadas a partir de células adultas

**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

**Doença de Parkinson** Uma doença neurodegenerativa que, tal como a DH, envolve problemas de coordenação motora

**Células estaminais** Células que se conseguem dividir em células de diferentes tipos

**Ensaio clínico** Experiências, planeadas com todos os cuidados, que são desenhadas de forma a responder a questões específicas sobre como um fármaco afeta seres humanos.

**repetição CAG** O trecho de ADN na porção inicial do gene DH, que contem a sequência CAG repetida muitas vezes, e que é anormalmente longo nas pessoas que vão desenvolver DH.

**terapias tratamentos**

**neurónio** Células cerebrais que armazenam e transmitem informação

**Exões** A pequena fração do nosso ADN que é diretamente usada para instruir as células em como fazer proteínas.

**RNA** o químico, similar ao ADN, que compõe as moléculas 'mensagem' que as células usam como cópias de trabalho dos genes quando estão a produzir proteínas.

---

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

O HDBuzz não é um recurso de aconselhamento médico. Para mais informações, visite [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Criado a 02 de Outubro de 2021— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/095>

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.