

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

## Vídeo: O que há de novo na investigação sobre a doença de Huntington em 2012



Veja a comunicação de Ed Wild à EHA acerca da investigação na DH e dos tratamentos potenciais mais promissores

Escrito por Dr Ed Wild em 16 de Janeiro de 2013

Editado por Dr Jeff Carroll; Traduzido por Filipa Júlio

Publicado originalmente a 10 de Outubro de 2012

---

*Veja a comunicação de Ed Wild no Encontro anual da “European Huntington’s Association”, em Setembro de 2012, resumindo o funcionamento da investigação em novas terapias e explicando as estratégias mais emocionantes com que os investigadores estão a tentar estudar e tratar a DH.*

>>

**DR ED WILD:** Olá; boa tarde. O meu nome é Ed e o motivo pelo qual tenho três descrições de emprego diferentes no meu primeiro slide é porque sou muito mau a dizer não ao que me pedem. Especialmente a coisas que tenham a ver com a doença de Huntington.

**ED:** Portanto, para esclarecer, porque é para isso que aqui estou, a primeira significa que sou um investigador da doença de Huntington. A do meio significa que sou neurologista; e a de baixo significa que sou co-fundador do HDBuzz com o meu amigo e colega Jeff Carroll. O que venho fazer aqui hoje é muito fácil, qualquer pessoa o podia fazer, sem problema nenhum. Venho simplesmente explicar, em 50 minutos, dois dias e meio de ciência pura e dura. Por isso, tenho a certeza que não haverá nenhum problema. Será desnecessário dizer que o que vou ter que fazer é focar-me nas coisas mais excitantes, nas coisas que provavelmente terão

maior interesse e relevância para vocês. Quer estejam a viver com a doença de Huntington, quer conheçam alguém que está. Ou quer sejam profissionais que estejam envolvidos na prestação de cuidados a doentes de Huntington e a famílias. Portanto, o que eu decidi foi resumir. Foi um encontro ótimo; foi absolutamente fantástico. Vou tentar reduzi-lo a quatro temas. Temas científicos puros. O primeiro é sobre prevalência, o quão frequente é a doença de Huntington.

**ED:** O segundo é sobre compreender a doença. Às vezes pode parecer que passamos demasiado tempo a olhar para os microscópios e a descrever a doença de Huntington, quando o que devíamos estar a fazer é a tratar a doença de Huntington. Mas é evidente que não se consegue tratar a doença de Huntington enquanto não a compreendermos. Enquanto fazemos estudos clínicos e ensaios clínicos de um dos lados do processo, ao mesmo tempo, é absolutamente essencial que tenhamos investigação básica a decorrer, para compreender o que causa a doença. Como é que as células são danificadas e tudo isso. Porque é assim que mantemos o nosso processo de investigação a decorrer e sempre a avançar. Irei fazer alguns comentários sobre isto. Depois, quero especificamente abordar as células estaminais porque sei que toda a gente quer saber mais sobre isso, foram bastante debatidas neste encontro.

**ED:** Mas claro que a coisa sobre a qual imagino que querem ouvir mais falar deste encontro é como é que estamos em termos de terapias e possíveis tratamentos. Que, esperamos, ajudem a atrasar a progressão da doença de Huntington ou que providenciem novas terapias para os sintomas de DH, que dêem aos doentes mais qualidade de vida, por mais tempo. Portanto, o centro da minha apresentação é sobre terapias. Agora que vejo outra vez este slide, apercebo-me que irei falar de terapias em terceiro lugar e de células estaminais em quarto, isto foi só para garantir que estão concentrados. Mas antes, tenho que fazer a minha típica propaganda ao HDBuzz. Levantem os braços se já ouviram falar do HDBuzz. Excelente. Que bom. São, claramente, algumas das pessoas mais bem informadas do mundo em relação à doença de Huntington. Não porque conheçam o HDBuzz, mas porque todos vocês fizeram o esforço para estar aqui neste encontro. Portanto, estou mesmo contente que já o conheçam. Levantem as mãos se acham que o HDBuzz é útil. Excelente, bem, muito obrigado.

**ED:** De facto consigo reconhecer na assistência várias pessoas que representam Associações europeias que, muito generosamente, fizeram donativos para apoiar o HDBuzz. É um enorme prazer termos essas parcerias e podermos fornecer notícias sobre investigação. Assim, não preciso de perder muito tempo a ligá-lo. De facto, o que pretendo mesmo fazer é chamar a vossa atenção para alguns aspectos - oh, ali está o Jeff. Não tenho a certeza de que ele esteja na galeria - não, ainda anda algures por aí.

**ED:** Quero chamar a vossa atenção para alguns aspectos do HDBuzz que foram relevantes para este Encontro. Porque temos mesmo feito um grande esforço para conseguirmos difundir este Encontro e levá-lo à comunidade Huntington global através do HDBuzz. Há seguidores do Twitter na assistência? Hey, ótimo.

**ED:** Estivemos a enviar actualizações científicas ao longo do Encontro, o HDBuzzFeed é o nosso canal de Twitter. Fizémo-lo de forma bastante exaustiva. Fizemos, igualmente, actualizações no Facebook. Depois, no final de cada dia, produzimos estas reportagens com resumos das notícias, que são reunidas a partir do feed do Twitter. Já estão disponíveis se forem a hdbuzz.net, os artigos em inglês já aparecem. Mal são publicados, o nosso exército de tradutores começa a traduzi-los para 12 línguas. Portanto, basicamente, todas as sessões científicas estão cobertas pelo HDBuzz nessas reportagens.

**ED:** Se houver alguma coisa que tenha perdido, pode sempre ir a HDBuzz e ver o que dissermos sobre isso durante a conferência. O outro assunto de que andámos a tratar foi do EuroBuzz, que fizemos no final de cada dia, entrevistando cientistas, divertindo-nos um pouco, explicando a investigação na DH. Essas sessões estarão disponíveis, se tudo correr bem, na próxima semana, na forma de dois vídeos que estarão visíveis no site do HDBuzz. Escolhemos especificamente os cientistas que apresentaram as investigações que poderão ser mais úteis para vocês, as pessoas da comunidade. Ajudámos os cientistas a explicarem as suas investigações de forma a que, esperamos, os doentes e os familiares possam ter compreendido. Esses vídeos estarão disponíveis daqui a uns dias.

**ED:** Será que me escapou alguma coisa? Não, acho que falei de tudo. Ainda sobre a questão das traduções, estas são as 12 línguas europeias em que o HDBuzz está agora disponível. Portanto, anotem o código do país que corresponde à vossa língua. No site do HDBuzz, têm que clicar neste pequeno símbolo de um globo, no topo da página, para aparecer uma lista dos idiomas.

**ED:** Esta é uma ante-estreia exclusiva do HDBuzz 2 que, esperamos, irá ser lançado ainda este ano. É um site com um aspecto novo. Haverá algumas coisas em que será mais fácil navegar. Mas, em particular, a lista de línguas é muito mais proeminente, o que, pensamos, irá encorajar uma muito maior participação de pessoas que não falam inglês.

**ED:** A outra coisa que estamos a tentar fazer para ajudar as pessoas recém-chegadas à investigação na DH é esta parte “comece aqui”. Assim, se é alguém ou se conhece alguém que quer saber mais sobre a doença de Huntington mas não tem ideia por onde começar. Pode enviá-las para o HDBuzz e dizer-lhes para carregarem no botão “comece aqui”. Isso fará com que se iniciem na doença de Huntington, fará com que nos conheçam. Depois, passamos logo para a investigação sobre terapias, começando pelas coisas básicas mais entusiasmantes. Portanto isto é tudo muito bom.

**ED:** A outra coisa é que a nova versão do HDBuzz permitirá descarregar PDF. Assim, se algum de vocês tiver familiares ou amigos interessados em saber mais sobre investigação mas que não estão ligados à internet ou que não gostam de usar a internet ou o Twitter, ou qualquer coisa assim, poderá imprimir estes PDF. Funcionam, basicamente, como folhas de informação, cada uma sobre um tópico científico. Tudo em linguagem simples. Se dinamiza grupos de apoio ou se é membro de um grupo de apoio, pode imprimir os exemplares que quiser; é tudo completamente gratuito. Estão nas 12 línguas de que dispomos. Nas unidades de saúde a que

vai, faça isso, leve algumas folhas de informação consigo. Diga aos directores clínicos que podem arranjar estes PDF e distribui-los pelas suas unidades. Quanto mais gente ler os nossos artigos, melhor.

**ED:** Okay, antes de começar a apresentar parte dos conteúdos científicos tratados neste Encontro, porque há muitas pessoas da assistência que não compreenderam muito do que foi dito. Porque, em última análise, cada cientista só consegue trabalhar num domínio restrito da doença de Huntington. Muitas vezes, eles sobem ao palco e fazem a sua apresentação como se toda a gente compreendesse tudo o que eles já compreendem e, portanto, só apresentam algumas coisas novas. Mas é evidente que precisamos de tentar fazer com que toda a gente consiga um certo grau de conhecimento, para que possa apreciar o que está a ser dito durante o Encontro.

**ED:** Então, queria começar pelo básico acerca do funcionamento da investigação, acerca do modo como fazemos ciência e, depois, poderemos avançar para o que é novo. Falo muitas vezes sobre o facto da investigação na doença de Huntington e da descoberta de terapias eficazes para a DH serem, um pouco, como a subida de uma montanha. Na DH, particularmente, é como se fosse uma montanha em que nem sequer sabemos exactamente o seu tamanho. Por isso, não sabemos quanto tempo iremos demorar a chegar lá. Só sabemos que é difícil e que é grande.

**ED:** Já ouvimos a palavra “esperança” e é uma palavra que é muito utilizada. Mas, por vezes, as pessoas dizem-me que estão fartas de ouvir a palavra “esperança”, porque já a ouvem há tanto tempo e ainda não temos tratamentos. Mas considero que ainda há espaço para a esperança nas vidas das pessoas que vivem com a DH. Mas o que eu encorajo as pessoas a ter, a par desta esperança, a esperança de que iremos atingir o topo da montanha atrás daquela nuvem, é um tipo de esperança diferente, ou um tipo especial de esperança. A que eu chamo esperança realista.

**ED:** Portanto, se estivessem a tentar subir esta montanha, ficariam um bocado insanos - por falar nisso, desculpem, tenho uma tendência para usar palavras esquisitas e antiquadas. Seriam um bocado malucos se pensassem que podiam, um dia, sair de manhã e chegar ao topo da montanha, atrás daquela nuvem. Não seria uma boa forma de abordar o problema. Na minha opinião, temos que dividir a viagem em etapas mais pequenas. Dessa maneira, mantemos a montanha em segundo plano na nossa mente, mas se, a cada momento, nos preocuparmos em subir aquele degrau, e mais aquele e mais o outro, de repente a viagem até ao topo da montanha parecerá muito mais fácil e muito menos intimidante. É também muito menos provável que fiquemos desapontados se acordarmos um degrau acima em vez de estarmos no topo da montanha. Portanto, é a isto que me refiro quando falo de esperança realista.

**ED:** O que significa que precisamos de alguém que mostre esses degraus e esperamos que seja isso que eu irei fazer. É isso que continuamos a fazer através do HDBuzz. Mas não quero que percam este significado abrangente de esperança, por isso vou dar-vos cinco razões fortes

para terem esperança.

**ED:** Gosto de dizer que a doença de Huntington é a mais curável das doenças neurológicas incuráveis. Algumas pessoas não gostam da palavra “cura”, outras não gostam da palavra “incurável”. Utilizo ambas com muita, muita precaução. Vejo que o Charles está ali sentado a fumar lentamente. Explico o que quero dizer com isto. Há quase 20 anos foi descoberto o gene e a doença de Huntington é invulgar no sentido de que toda a gente com aquela mutação tem doença de Huntington. Toda a gente com doença de Huntington tem a mesma mutação de base. Isso dá-nos logo um avanço em relação à doença de Alzheimer, à doença de Parkinson ou à doença do neurónio motor. Sabemos exactamente o que temos que fazer para tratar a doença de Huntington. Temos que nos livrar dos efeitos desta mutação.

**ED:** Muitos tratamentos já resultaram em modelos animais da doença de Huntington. Portanto, podemos colocar o gene num ratinho ou numa mosca ou num alce, para todos os locais que estão na assistência. Podemos dar fármacos ou iniciar tratamentos com estes animais e a doença não é tão má. Portanto, sabemos que é tratável nestes modelos animais. Tudo o que precisamos, agora, é de um comprimido que transforme humanos em ratinhos e ficará tudo bem.

**ED:** Mas agora a sério, já avançámos imenso. Eu sei que parece que não, porque os tratamentos ainda não existem, mas estamos mesmo a fazer progressos.

**ED:** O número dois parece um bocadinho aborrecido e trata-se da infraestrutura global. Ao contrário do que acontece em muitas outras doenças, temos organizações fantásticas como a EHDN, a EHA, nos Estados Unidos têm o “Huntington’s study group”. Os grupos de doentes são absolutamente essenciais e são extremamente bem organizados na doença de Huntington, porque é uma doença familiar e é uma doença comunitária. Devido à forma como a interacção com os doentes mobiliza os médicos e os profissionais, é muito raro haver investigadores ou outros profissionais que abandonem o mundo da doença de Huntington. Porque vos queremos ajudar. Estamos nisto a longo prazo. Por isso temos esta infraestrutura mundial fenomenal.

**ED:** Adicionalmente, temos esta coisa chamada Fundação CHDI. Eles não me pagam o salário, não recebo nenhum dinheiro deles. São uma organização sem fins lucrativos, parecida com uma companhia farmacêutica, mas focada, exclusivamente, em tratamentos com fármacos para a doença de Huntington. Investem imenso dinheiro e organização nisso. Penso realmente que essa estratégia... Se algo resultar, penso que esta estratégia de se comportarem como uma companhia farmacêutica, como a Pfizer ou a Glaxo, mas focando-se apenas na doença de Huntington, será a estratégia a ser bem sucedida.

**ED:** Por falar em grandes companhias farmacêuticas, existem grandes multinacionais, companhias farmacêuticas multi-milionárias que estão interessadas em tratamentos para a doença de Huntington. Só neste Encontro, ouvimos representantes da GlaxoSmithKline e da Pfizer - grandes companhias farmacêuticas. Uma das coisas que têm é dinheiro para promover ensaios clínicos, o que é muito difícil de obter de outra forma. Têm também a experiência de licenciar e comercializar fármacos. Mas penso mesmo que o facto de estas grandes

organizações estarem interessadas é um sinal de que a qualidade da investigação na doença de Huntington é muito boa. É como acontece quando os tubarões aparecem no mar, isso significa que o mar está muito limpo. Não estou a dizer que elas são tubarões, mas são predadores de alto nível! OK.

**ED:** E todo o mundo da doença de Huntington e da comunidade global está numa expansão crucial. Nos últimos anos assistimos à rede sul-americana, à rede chinesa, e há redes a surgirem em todo o mundo. Não estão isoladas umas das outras. Basicamente, o mundo está a tornar-se numa grande rede da doença de Huntington. Isso é um grande impulsionador no que diz respeito a investigação e a trabalho em terapias.

**ED:** O número três é o que chamamos a janela dourada da oportunidade e a Sarah Tabrizi apresentou este slide. Basicamente, nasce-se sem sinais da doença. Se se tiver o gene que causa a doença de Huntington, a certa altura, a menos que surjam tratamentos que atrasem o seu início clínico, desenvolver-se-ão sintomas. Antes dos sintomas começarem, no entanto, podendo ser 20 a 30 anos antes do início dos sintomas, sabemos que as células do cérebro, os neurónios, estão numa espécie de luta. Não estão a funcionar completamente bem por causa dos efeitos precoces e subtis daquela mutação. Contudo, como podemos realizar um teste genético, podemos prever quem irá desenvolver aqueles sintomas.

**ED:** Portanto, se conseguirmos desenvolver tratamentos que possam aliviar algumas dessas pressões nos neurónios, deveremos ser capazes de adiar a idade de início de sintomas. Temos isso na DH; não têm isso na doença de Alzheimer ou de Parkinson, porque não têm forma de saber quem é que irá desenvolver a doença. Isso irá ajudar-nos, no futuro, em relação aos tratamentos, mas também nos irá ajudar agora, quando se trata de estudar a doença.

**ED:** Eu penso que os meus números estão mal; passei de três para cinco. Não estou a lidar muito bem com números, hoje. Ter sintomas não significa que é demasiado tarde. Portanto, aquele slide era sobre prevenir o início clínico, mas e se já se tiver sintomas quando desenvolvermos tratamentos? Bem, há uma técnica chamada silenciamento de genes, de que irei falar mais tarde. Basicamente, significa que se pode desligar o gene da DH. Ainda não é possível em humanos, mas está a ser aplicada em muitos modelos animais. O ratinho nasce com o gene ou a mutação da DH e, a determinada altura, deixa de estar bem. Se se desligar o gene depois do ratinho deixar de estar bem, o ratinho melhora, os sintomas melhoram. Se se olhar para o cérebro do ratinho ao microscópio, as lesões nos neurónios também melhoram.

**ED:** Agora, nada disto significa que a doença não é uma doença neurodegenerativa. Os neurónios morrem e, morrendo, não há maneira de os ressuscitar. No entanto, estamos optimistas de que, se conseguirmos retardar os danos nessas células, as pessoas que já têm sintomas poderão apresentar melhorias. Ou, pelo menos, poderão beneficiar desses tratamentos. Portanto, ter sintomas não significa que é demasiado tarde.

**ED:** Este é o último - este é o número cinco. A ciência é cumulativa. A ciência é como um glaciador. A neve vai caindo sobre ele e cada floco de neve não faz grande diferença. Mas com os anos, décadas e centenas de anos, o peso vai-se acumulando. O resultado final é uma estrutura enorme que consegue mover montanhas. Na minha opinião, é assim que a ciência funciona. Isto remete-nos outra vez para estes pequenos passos de esperança realista. Cada passo leva-nos para um pouco mais perto. Cada dia sabemos um pouco mais do que sabíamos ontem e amanhã saberemos um pouco mais.

**ED:** Okay, um breve desvio acerca de como os fármacos são desenvolvidos. Porque julgo que isto nos dá uma ideia da razão pela qual demoramos tanto tempo. Isto é aquilo de que já falei antes, o processo de desenvolvimento de fármacos. Ontem ouvimos falar de terapias que passaram por todo este processo. Basicamente, o que acontece é que se tem que fazer muito trabalho, de laboratório e com células, e de andar a brincar com químicos, para que um fármaco entre neste processo. Depois de se ter um fármaco, ou um alvo e um fármaco que correspondam um ao outro, testamo-lo. Testamo-lo em células, testamo-lo em organismos e por aí fora.

**ED:** Depois de ser testado exaustivamente, podem iniciar-se os ensaios com humanos. Estes são divididos em várias etapas. Primeiro, tem que se estabelecer nos voluntários saudáveis que a substância é segura. Depois, com números reduzidos de doentes, para ver a segurança. Então, ensaios grandes, onde se descobre se o fármaco realmente funciona em doentes ou não. Demora pelo menos 10 anos para que um fármaco atravesse este processo e a última parte demora muitas vezes, só por si, cerca de 5 anos. Assim, descobrimos o gene em 1993 e foi desde aí que fomos capazes de, realmente e pela primeira vez, identificar possíveis alvos nas células.

**ED:** Mas há alvos de que estamos a ouvir falar este ano, que são novos e excitantes, cujos fármacos terão que ser desenvolvidos desde o início. Portanto, para mim a mensagem primordial é a de que demora, de facto, bastante tempo, mas estamos a trabalhar nisso. Em segundo lugar, este processo está completamente preenchido. Actualmente, para a doença de Huntington, há fármacos que estão nas etapas mais iniciais e há fármacos que estão prestes a entrar em ensaios clínicos. Há ensaios clínicos a decorrer neste preciso momento, não façam confusões. Actualmente, há ensaios de medicamentos a acontecer na Europa e na América com substâncias que esperamos que atrasem a doença de Huntington.

**ED:** Okay, aqui vem a parte da ciência. Toda a gente está ainda acordada? Excelente. Então, a primeira coisa de que vos quero falar é do aumento da prevalência. Basicamente, prevalência responde à pergunta sobre quantas pessoas com doença de Huntington existem em determinado momento, numa determinada população. Michael Hayden falou sobre isto no primeiro dia do Encontro. Quando falamos de prevalência, falamos de números por 100,000 ou por 10,000. Isto significa que se tivermos 100,000 pessoas numa população, 4 a 6 delas teriam sinais de doença de Huntington. Estes são os números tradicionais, provenientes de estudos que foram conduzidos antes ou por volta do momento em que o gene foi descoberto.

**ED:** Contudo, muita coisa aconteceu desde então. Temos muito mais conhecimentos acerca de como diagnosticar clinicamente a doença de Huntington. Por outras palavras, se a doença é bem conhecida numa família, é fácil de detectar. Porque alguém diz “Oh, a minha mãe tinha doença de Huntington e eu quero fazer o teste”. Mas nos novos casos, em que a história da família não é conhecida ou em que a DH surge pela primeira vez, muitas vezes demora-se duas a três gerações para esse diagnóstico ficar evidente. Mas julgo que, agora, estamos a ficar um pouco melhores a detectar esses casos.

**ED:** As pessoas estão também a viver mais tempo, o que permite que surjam sinais de doença de Huntington de início tardio. Penso que muito do que está a acontecer tem a ver também com o facto de as pessoas estarem, gradualmente, a retirar o estigma a esta doença. Então, as pessoas estão mais preparadas para falar sobre ela com as suas famílias e com os seus cuidadores e médicos. Essencialmente, estamos muito mais conscientes dos casos que existem.

**ED:** A Associação de doentes de Huntington do Reino Unido falou com Sir Michael Rawlins, que é o presidente da “NICE”, uma organização de saúde do Reino Unido. Disseram “Foi-nos dito que há 4 a 6 doentes por 100,000 pessoas. Nós temos duas vezes mais pessoas do que essas nas listas de pessoas que apoiamos. Portanto, não é possível que esses números estejam correctos.” Então, Michael Rawlins realizou um estudo em que analisou a base de dados nacional de clínica geral, e chegou a este número no Reino Unido de, pelo menos, 12 pessoas com doença de Huntington por 100,000.

**ED:** O grupo de Michael Hayden, no Canadá, fez um estudo semelhante, em que chegou a um valor até 15. Portanto, parece que a doença de Huntington é, pelo menos, duas vezes mais comum na população do que pensávamos.

**ED:** Isto provavelmente não é nenhuma surpresa para vocês, já que estas descobertas provêm, basicamente, da comunidade. Do facto das famílias dizerem “Não é possível que a doença de Huntington seja assim tão rara”. Por isso, isto é, de facto, a ciência a justificar o que a comunidade disse.

**ED:** Isto significa que os governos e as organizações de saúde têm que dar mais recursos para o apoio às famílias e doentes de Huntington. Significa também que no futuro, com o envelhecimento da população, podemos chegar a ter ainda mais casos de doença de Huntington. Portanto, é algo a ter em mente.

**ED:** Avançando para a ciência de laboratório, por assim dizer, para vos falar da patologia e de tratamentos. Apenas uma breve contextualização, porque vou falar de células, de genes e de tudo isso. Isto é o ponto de vista de um artista sobre a nossa galáxia, a Via Láctea. Contém 100,000 m de estrelas. Se multiplicarmos este número por 100, temos o número de células do corpo humano. Portanto, é muita coisa. Cada uma dessas células contém o nosso genoma, todos os nossos genes, incluindo duas cópias do gene huntingtin.



**ED:** A célula tem um núcleo onde está o ADN e um citoplasma onde acontece tudo o resto. Basicamente, as células são alimentadas e todas as suas funções são da responsabilidade de máquinas chamadas proteínas. No núcleo está o nosso ADN, os nossos genes compostos por ADN. Um gene é uma receita para uma proteína. Uma das formas de fazer com que a proteína seja uma molécula mensageira, chamada RNA, é manufacturá-la. Então, é utilizada para fazer um cordão destas pequenas partículas chamadas aminoácidos e essas depois agregam-se numa proteína. No caso da doença de Huntington, o gene huntingtin leva ao RNA huntingtin e isso, por sua vez, levará à proteína huntingtina.

**ED:** Como sabem, a genética da huntingtina tem tudo a ver com o CAG. Temos estas repetições de CAG, estas letras no nosso gene. Cada CAG corresponde a um pequeno bloco de construção denominado glutamina, a que os cientistas chamam letra Q. O que isto faz é pegar nesta proteína huntingtina normal, que se parece com isto. A porção CAG está aqui, ou esses Q todos, as glutaminas, estão ali. Ter demasiadas glutaminas numa fila altera a configuração disto, mas também altera a configuração de toda a proteína.

**ED:** Portanto, toda a configuração da proteína se altera em resultado da pequena expansão deste pedaço de glutamina. Se se for uma proteína, então a mudança na configuração resultará numa mudança de função. Porque o funcionamento das proteínas depende da sua configuração.

**ED:** O que nos leva à inimiga pública número um, que é esta, a proteína huntingtina mutada. Esta é uma fotografia microscópica da proteína huntingtina. Como podem ver, molda-se nestas partículas semelhantes a montanhas chamadas agregados. Mas pensamos que a porção tóxica é, de facto, esta porção aqui, antes de se transformar no agregado. Esta é então a causa de todos os problemas na doença de Huntington, a proteína huntingtina mutada. Que faz muitas coisas. Basicamente, altera inúmeras coisas que têm que acontecer para que as nossas células sejam felizes. Infelizmente, os nossos neurónios sofrem devido a isso. Portanto, isto é a introdução básica para a doença de Huntington.

**ED:** O que é que aprendemos durante este Encontro acerca do modo como esta proteína causa danos? Bem, para mim houve duas apresentações impressionantes.

**ED:** Esta é Gill Bates, de Londres, que estuda uma proteína chamada HDAC 4. As HDAC são uma família de enzimas que controlam que genes são ligados e desligados. A HDAC 4 há muito que tem interesse no que diz respeito a um possível tratamento para a doença de Huntington, porque a proteína huntingtina altera o ligar e desligar de outros genes. Mas a Gill tem andado a estudar todas estas enzimas HDAC com particular ênfase na HDAC 4. O que ela revelou é que parece que os efeitos da HDAC que protegem - ou que têm que ver com a doença de Huntington - estão a acontecer não no núcleo, onde está o ADN, mas no citoplasma, onde não existe nenhum ADN. Portanto, isto é uma grande alteração no nosso conhecimento sobre esta importante proteína. O laboratório da Gill está agora a analisar as causas disso acontecer.

**ED:** A outra apresentação que realmente me fascinou sobre a ciência básica da doença de Huntington foi feita por Ray Truant, que tem estudado a estrutura da proteína e a forma como se movimenta nas células. Ele descreve a proteína como sendo um pouco como uma mola. Tem muitas porções extensíveis e altera a sua configuração. Pode ter que ver com o envio de sinais pela célula baseando-se na configuração que tem.

**ED:** Mais especificamente, a doença de Huntington está algo relacionada com a forma como as nossas células lidam com o stress. A poliglutamina originada por todas aquelas glutaminas extra da proteína huntingtina mutada parece fazer com que a proteína huntingtina seja menos capaz de ajudar a célula a lidar com stress. Há algo naquela extensão de glutaminas que faz com que a proteína huntingtina seja menos flexível. Ray chama a isto a sua hipótese “dobradiça enferrujada”, o que é muito útil. Entrevistámos Ray Truant em palco, por isso, quando os vídeos do EuroBuzz estiverem disponíveis no HDBuzz, poderão ouvir Ray a falar directamente sobre a sua ciência. Com termos que são fáceis de compreender, penso eu.

**ED:** Avançando, então, para as terapias. Quanto tempo tenho ainda? Alguns minutos, excelente. Vou continuar até deixarem de haver minutos. Então, terapia de silenciamento de genes; mãos no ar se já ouvirem falar dela. Eu falei dela anteriormente, portanto deverão ter todos a mão no ar, mas não era isso que eu estava a perguntar. Esta é uma das abordagens possíveis mais famosas. Basicamente, se a vossa casa está inundada, é importante limpar a água. Mas o mais importante é fechar a torneira (“tap”). Ou “faucet”, se forem oradores americanos.

**ED:** A terapia de silenciamento de genes ou de redução da huntingtina envolve, essencialmente, a admissão de que é muito difícil alterar o ADN em todas as nossas células. Dizer “Bem, mas talvez se o RNA huntingtin for produzido mas conseguirmos impedir que seja transformado numa proteína, então talvez deixe de haver tantas proteínas mutadas a circularem.”

**ED:** Acontece que as nossas células já têm mecanismos para se livrarem de RNA indesejável. Portanto, tudo o que é preciso é criar substâncias que se coleam ao RNA e que digam à célula “Por favor, livre-se disto. Disto a que estou colado, livre-se disto.”

**ED:** Basicamente, resulta. Foi já testado numa série de modelos celulares da DH e de modelos de ratinhos Huntington. Há várias abordagens diferentes para produzir estas moléculas e várias maneiras de conseguir que elas entrem no cérebro do animal. Mas, fundamentalmente, sempre que foram tentadas estas abordagens de redução da huntingtina elas resultaram no animal.

**ED:** Há um ensaio desta técnica a decorrer na doença do neurónio motor, também conhecida como ELA, em humanos. Nos últimos 12 meses - e isto foi debatido neste Encontro - tivemos três ensaios diferentes feitos em macacos, que têm cérebros grandes, bastante semelhantes aos cérebros humanos, que mostram que esta substância... Consegue levar-se a substância

para dentro do cérebro, onde é necessária e, no local onde aterra, o gene é desligado. Esses macacos, no geral, não experienciaram efeitos secundários negativos. Isto está realmente a acontecer.

**ED:** Portanto, nos próximos 12 a 18 meses irá decorrer pelo menos um ensaio de silenciamento de genes, o primeiro na doença de Huntington com doentes humanos. Os primeiros ensaios irão possivelmente acontecer na América e provavelmente envolverão doentes com doença de Huntington inicial a moderada. Mas julgo que, muito rapidamente, existirão ensaios a decorrer também na Europa.

**ED:** Escrevemos bastante sobre isto no HDBuzz e aqui estão três artigos a que poderão querer dar uma vista de olhos. Só precisam de escrever [hdbuzz.net/](http://hdbuzz.net/), depois escrevem 69, 58 ou 23. Depois de chegarem a um artigo sobre silenciamento de genes, facilmente conseguirão clicar para chegar aos outros.

**ED:** Quando eu falo sobre silenciamento de genes ou redução da huntingtina, muita gente quer saber como é que funciona ou como é que irá ser na prática. Neste momento, a forma como funciona é que estas substâncias são feitas de ADN e de RNA. Se as tomar como comprimidos, elas serão destruídas pelo ácido do estômago, não conseguirão chegar ao cérebro.

**ED:** Portanto, isto significa que, neste momento, os tratamentos têm que ser injectados para o sistema nervoso. Seja para o líquido cefalorraquidiano (LCR), na base da coluna vertebral, ou sendo directamente injectado no cérebro ou nos ventrículos que estão no meio do cérebro. Todo o céu azul tem uma nuvem cinzenta. Estas são substâncias extremamente promissoras, mas da forma como estão actualmente previstas, irão envolver injeções na coluna vertebral e, possivelmente, injeções no cérebro. Mas, se resultar, valerá a pena.

**ED:** Depois, há a questão de devermos desligar um dos genes ou ambas as cópias do gene. Toda a gente tem duas cópias e a maioria das pessoas com doença de Huntington tem uma cópia normal e uma cópia anormal. Se conseguirmos desligar aquela que produz a proteína mutada, deixando a outra produzir a proteína suadável, isso seria melhor. É algo que também está a ser trabalhado actualmente.

**ED:** Bev Davidson foi a pessoa que apresentou esta investigação da redução de huntingtina e ontem à tarde foi entrevistada no EuroBuzz. Portanto, o segundo dia do vídeo EuroBuzz contém uma entrevista muito boa com Bev, que é uma das pessoas mais iluminadas no campo da redução de huntingtina. Uma senhora também com muita graça, o que é sempre importante.

**ED:** Agora, uma breve referência ao que chamamos modificação pós-translacional. É um completo jargão. Basicamente, significa que, depois da proteína ser feita nas células, essa proteína deverá ter que ir para diferentes regiões da célula. É um pouco como entregar encomendas. Cola-se nelas uma etiqueta semelhante a um código de barras ou um endereço e é isso que é essencialmente feito pelas células.

**ED:** Uma dessas pequenas etiquetas ou rótulos que estão ligados às células chama-se acetyl. Não interessa o que é ou como se chama. Mas, fundamentalmente, há uma etiqueta que diz às células para moverem a proteína para um saco de enzimas que dissolvem a proteína e se livram dela. Esta é a forma como as células se desembaraçam de proteínas grandes como a proteína huntingtina.

**ED:** Há uma enzima chamada sirtuína 1. Uma das coisas que esta enzima faz é livrar-se destas etiquetas acetyl. Portanto, se me estão a acompanhar, o que essa enzima faz é dizer às células para não se desembaraçarem da proteína. Mas nós queremos encorajá-las a livrarem-se da proteína má. Por isso, o que queremos fazer é diminuir a actividade daquela enzima. Há muita coisa a ficar baralhada aqui.

**ED:** O ponto-chave é que, se conseguirmos arranjar uma substância que iniba esta enzima sirtuína 1, deveremos ser capazes de etiquetar estas proteínas e dizer à célula para se livrar delas. Andrea Caricasole, da Siena Biotech, é o homem que apresentou ontem esta substância - desenvolveu um inibidor chamado Selisistat, é difícil de dizer com a boca seca. Selisistat. Esta enzima, quando ele a analisou em laboratório e em modelos animais de doença de Huntington, encoraja a rotulagem daquela proteína com a etiqueta acetyl. A qual encoraja a remoção da proteína.

**ED:** Esta substância teve vários efeitos benéficos. Não sabemos se funcionará em humanos, mas este é um ensaio que está a decorrer agora. Uma parte desse ensaio chama-se "Paddington Study". É financiado pela UE e pela "Euro HD Network". O ensaio da Fase 1b já terminou, a Fase 2a terminou a semana passada na Europa. Até agora a substância parece ser segura. Portanto, os resultados desse ensaio ainda têm que ser analisados. O próximo passo, se forem bons, será o de avançar para um ensaio maior para ver se, de facto, consegue atrasar a doença.

**ED:** Umhas breves palavras sobre sinapses, porque quero avançar agora para algo muito interessante que se chama inibição da fosfodiesterase. Então, como provavelmente sabem, os sinais no cérebro são eléctricos. Os nossos neurónios transmitem sinais electricamente. Mas no fim de cada neurónio existe uma brecha. Podem vê-la aqui. Uma brecha entre os dois neurónios, a que se chama sinapse. O sinal eléctrico chega ao fim, mas o sinal consegue passar através da sinapse de uma forma química. O que isto significa é que o segundo neurónio recebe uma mensagem química e, depois, tem que convertê-la para uma mensagem eléctrica para que a transmissão ocorra.

**ED:** Então, isto é o exterior químico do segundo neurónio. Basicamente, o químico entra e, depois, ocorre uma torrente de sinalizações. Portanto, uma coisa pequenina desencadeia uma enorme torrente. Depois, no processo de limpeza dessa mensagem, estas enzimas chamadas fosfodiesterase, ou enzimas PDE, entram em jogo. Essencialmente, elas varrem todas estas moléculas sinalizadoras. Agora, na doença de Huntington, o que se observou é que as sinapses, as conexões entre os neurónios, funcionam de forma menos eficaz. Um das razões poderá ser pelo facto destas enzimas PDE serem hiperactivas, estarem a limpar demais ou

demasiado cedo estas moléculas sinalizadoras, o que faz com que a sinalização seja menos eficiente. Assim, um dos objectivos - e isto foi publicado muito recentemente, apenas há dois ou três anos. Tem havido muita agitação em relação a saber se conseguiremos inibir estas enzimas PDE com um fármaco, e se isso poderá melhorar o funcionamento das sinapses.

**ED:** É aqui que entram os gigantes farmacêuticos, a Pfizer e a Glaxo, GSK. A Pfizer tem uma substância com este nome extremamente apelativo, que inibe uma PDE chamada PDE10. Repara alguns dos problemas sinápticos na DH e melhora as lesões celulares nos ratinhos Huntington. Estão a trabalhar com a CHDI para testarem estas células. Devo dizer que os resultados que foram apresentados parecem muito encorajadores. Esta é uma substância que realmente parece estar a fazer a diferença no funcionamento das sinapses. Se tivermos sorte, poderá ter mais efeitos de longo-prazo. A Pfizer é mesmo uma profissional de fármacos. Tem um plano extremamente meticuloso para avaliar os doentes e ver se têm os mesmos problemas de sinalização, para depois se poder avançar para um ensaio com humanos. Isto está tudo a acontecer agora e provavelmente será... Os estudos com humanos, se tudo correr bem, acontecerão no próximo ano.

**ED:** E a GSK tem também um programa PDE. Escolheram focar-se na PDE4. Este é o nome do seu fármaco. Infelizmente, não o podem comprar pela internet, mesmo que consigam fixar o nome. Esta substância mostrou também melhorias promissoras na sinalização, quando a testaram em células de cultura. Mais especificamente, notaram que algumas das pistas eléctricas que nos dizem se as células serão boas na aprendizagem de coisas novas parecem ter melhorado na presença do seu fármaco. Testaram-no agora em voluntários saudáveis. Havia algumas preocupações acerca de efeitos secundários, como náusea, nos voluntários saudáveis. Não obstante, planeiam avançar brevemente para ensaios em humanos para verificarem se, no geral, isto ajuda ou se torna as coisas piores. Estamos optimistas de que irá ajudar.

**ED:** Por causa da agitação sobre isto, escrevemos um artigo Buzz sobre inibidores PDE, que é o [buzz.net/86](http://buzz.net/86). Okay, estamos quase lá. Ok, esta é a minha ideia sobre a Pfizer e a Glaxo. [Risos]

**ED:** Estamos numa fase em que, essencialmente, temos estes dois atletas de elite a competir em relação à produção de fármacos para a doença de Huntington. Portanto, é uma situação bastante saudável para se estar.

**ED:** Isto foi intrigante para mim; este é o último fármaco de que vos vou falar. Bupropion. Algo novo que aprendi neste Encontro. O Bupropion é também vendido como Wellbutrin. É um medicamento que ajuda a deixar de fumar. Mas, na doença de Huntington, tem como alvo a apatia. Apatia é quando os doentes de Huntington têm dificuldade em motivarem-se para sair da cama ou ir para o trabalho, ou sair e socializar. É algo familiar? Sim. Ouço falar muito sobre isto. É algo com que verdadeiramente lutamos para conseguir tratar. Portanto, seria óptimo se isto funcionasse. Este estudo chamase "Action! HD" e está a decorrer na Alemanha; está agora a recrutar participantes.

**ED:** Foram notícias muito emocionantes e estamos desejosos para ouvir quais serão os resultados disto.

**ED:** Última coisa, assumindo que ainda tenho alguns minutos...Dois, okay [Risos]. Então, a última coisa são as células estaminais. Um grande título chamativo, as células estaminais. Uma célula estaminal é uma célula que consegue transformar-se em qualquer outro tipo de célula. Parecem extraordinárias, e são. Todos começámos como células estaminais. O que as células estaminais não são é um tratamento mágico para a doença de Huntington. Portanto, não se pode simplesmente pegar nas células estaminais, transformá-las em neurónios, injectá-los no cérebro e assumir que os neurónios que morreram irão ser substituídos. Infelizmente, não funciona assim. É um pouco como passar energia num cadáver e estar à espera que ressuscite. Seria óptimo, mas não é o que acontece.

**ED:** Todavia, as células estaminais são, actualmente, uma ferramenta extremamente útil para estudar a doença de Huntington. Em particular, as chamadas células CEPi, que significa células estaminais pluripotentes induzidas. Basicamente, recolhe-se uma amostra de pele de um doente de Huntington ou de alguém com a mutação. A partir daí, dá-se um passo atrás e transformam-se essas células em células estaminais. Então, dá-se um passo à frente e transformam-se em neurónios.

**ED:** Agora, até agora, a única forma de se conseguirem neurónios vivos que fossem de humanos era comprando-os numa loja, numa loja na internet. E, nesse caso, não tinham nada que ver com a doença de Huntington nem nada que ver com doentes reais. Ou então, utilizando neurónios animais. Portanto, pode pegar-se num animal com DH e extrair-lhe os neurónios. Mas o que não se pode fazer é enfiar a mão no cérebro do doente e tirar-lhe os neurónios, analisá-los ao microscópio e testar fármacos neles.

**ED:** As células CEPi permitem-nos, absolutamente pela primeira vez, ter células reais, que contêm o ADN real de doentes reais, mas que se comportam e assemelham exactamente a neurónios. Portanto, podemos testar fármacos nelas. Podemos avaliá-las com um pormenor incrível e dizer “O que é que se passa de errado com estes neurónios?” Este sim é um progresso incrível. Acreditem ou não, este ano e no ano que passou foram as primeiras vezes em que isto foi possível. Graças a um grande consórcio multinacional de células estaminais, que envolve pessoas de todo o mundo.

**ED:** Lisa Ellerby foi a pessoa que nos falou sobre isto, assim como Leslie Thompson, da Califórnia. Lisa fez um grande esforço para nos mostrar que isto ainda não é um tratamento. Poderá vir a ser, mas estamos a falar de cerca de uma década, provavelmente mais. O que as células são agora, definitivamente, é ferramentas de investigação valiosas para estudar a doença de Huntington e testar estes fármacos. Porque é entusiasmante - já agora, esta é Lisa Ellerby, que nos confessou que, a par do bilhar, era grande fã de usar tutus.

**ED:** No segundo dia do EuroBuzz entrevistámos também Lisa, portanto vejam essa vídeo, porque Lisa é muito boa a explicar o que são as células estaminais, o que fez e como é que serão úteis como instrumentos de investigação.

**ED:** Penso que é tudo o que tenho para dizer. Obrigado por me terem dado uns minutos extra e obrigado pela vossa atenção. [Aplausos]

---

*Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar. 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

**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

**neurodegenerativa** Uma doença que é causada pela disfunção progressiva e morte das células cerebrais (neurónios)

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

**prevalência** Um número que estima quantas pessoas com uma determinada condição médica existem numa população em particular.

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

**terapias** tratamentos

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

**agregado** Amontoados de proteína que se formam dentro de células na doença de Huntington e em algumas outras doenças neurodegenerativas.

**núcleo** Uma parte da célula que contem genes (ADN)

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

**LCR** Um fluído claro produzido pelo cérebro, que envolve e sustenta o cérebro e a medula espinhal

---

© HDBuzz 2011-2018. 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 17 de Janeiro de 2018 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/100>