

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

Estudo de referência põe ensaios clínicos para a doença de Huntington a caminho



Resultados finais do estudo TRACK-HD mostram alterações específicas na DH. Estamos prontos para ensaios: tragam fármac

Escrito por Dr Faye Begeti em 12 de Maio de 2013

Editado por Dr Jeff Carroll; Traduzido por Filipa Júlio

Publicado originalmente a 09 de Maio de 2013

Se encontrarmos uma terapia que pensamos que atrasa a doença de Huntington, como é que conseguimos provar que resulta nos doentes? Que testes devemos fazer e durante quanto tempo devemos seguir as pessoas depois do tratamento para podermos ver algum benefício real? Um novo e importante artigo de Sarah Tabrizi e colegas, reportando os resultados finais do estudo TRACK-HD, dá-nos informações que nos ajudarão a desenhar melhor os ensaios para testar novas terapias na DH e a compreender como é que a doença progride.

Porque é que precisamos do TRACK-HD?

Muitas famílias com doença de Huntington estarão um bocadinho cansadas de ouvir falar de fármacos que são eficazes nos modelos animais da DH - certamente que queremos curar pessoas e não ratinhos ou ratos ou vermes? Mas antes de começarmos a fazer ensaios clínicos com sucesso em doentes de Huntington, temos que compreender exactamente o que acontece às pessoas quando começam a ficar doentes.

Que sinais da DH queremos tentar corrigir para que façam parte de um ensaio terapêutico? Este tipo de perguntas é particularmente desafiante porque, ao contrário das doenças que afectam outros órgãos, é difícil saber se os fármacos realmente conseguem atrasar o processo de doença no cérebro, já que este está escondido dentro do crânio.

É aqui que entram os estudos “observacionais”. Os estudos observacionais são aqueles em que os doentes são estudados sem lhes serem dados quaisquer tratamentos, para que se consiga compreender o processo de doença detalhadamente.

Dirigido pela Prof Sarah Tabrizi, da “University College

London”, o estudo TRACK-HD foi desenhado para ser feito como um ensaio clínico de um fármaco falso. As pessoas portadoras da mutação da DH seriam estudadas por um período de



A medição cuidadosa da atrofia cerebral, detectada com a utilização de exames de ressonância magnética, foi uma das formas mais poderosas de medir a progressão da doença de Huntington, de acordo com o TRACK-HD.

tempo definido (36 meses), recorrendo a um vasto leque de medidas, incluindo imagens cerebrais, medidas motoras especializadas e exames médicos.

O que é que aconteceu?

No quarto artigo consecutivo publicado na revista científica de topo “Lancet Neurology”, a equipa do TRACK-HD acabou de reportar os seus dados finais, descrevendo o que viu nas pessoas portadoras da mutação após 3 anos de observação. Este período de tempo é importante, porque é uma janela temporal razoável para um ensaio clínico real. Permite-nos responder à pergunta “se tivéssemos um tratamento eficaz, poderíamos testá-lo em portadores da mutação da doença de Huntington em 3 anos?”

Há uma mensagem simples e esperançosa que surge a partir deste estudo, que é a de que temos agora melhores formas de fazer ensaios clínicos na DH. Sabemos que testes específicos são mais sensíveis à mudança em diferentes fases do processo da doença. Em consequência disto, sabemos quantas pessoas são necessárias para ver, de forma confiante, essas alterações enquanto parte de um qualquer ensaio terapêutico nos doentes de Huntington.

Como é que o fizeram?

O TRACK-HD envolveu um seguimento anual de grupos de pessoas que herdaram a mutação da doença de Huntington. Utilizando cálculos matemáticos bem estabelecidos que ajudam a prever quando é que alguém com a mutação irá ter sintomas de DH, as pessoas sem sintomas de DH foram divididas em dois grupos: as que se estimou estarem perto e as que se estimou estarem longe do início da doença.

A equipa seguiu também um grupo de doentes no estadio inicial da DH e, para comparação, uma população controlo que não era portadora da mutação da DH. Muitos dos participantes do grupo controlo eram familiares dos portadores da mutação da DH.

Dos 366 indivíduos envolvidos no estudo, 298 completaram o seguimento de 36 meses. Sem surpresa, muitos dos participantes que abandonaram o estudo estavam nos estadios mais avançados da DH.

O que é que encontraram?

Lembre-se, o objectivo principal do estudo TRACK-HD era determinar que medidas melhor conseguem prever o início da DH e seguir o seu percurso após o início dos sintomas. Então, o que é que a equipa observou em cada um dos grupos do estudo?

Em primeiro lugar, que os exames de ressonância magnética cerebral muito sensíveis, que são capazes de medir com uma grande precisão a forma e o tamanho do cérebro da pessoa, conseguiram detectar diferenças entre todos os grupos do estudo. Mesmo as pessoas que se previa estarem



Uma mensagem de esperança deste estudo é a de que as pessoas que herdaram a mutação que causa a DH parecem ser capazes de lidar com isso durante bastante tempo.



longe do início da doença tinham áreas específicas com alterações cerebrais ao longo dos 3 anos de duração do estudo. Esperemos que todos os novos estudos de terapias na DH incluam imagens cerebrais, para que os cientistas possam ver se se consegue prevenir esta perda de tecido neuronal.

No grupo de participantes que se previa estarem longe do início da doença, houve muito poucas alterações nas medidas comportamentais ou noutras medidas clínicas ao longo do seguimento de 3 anos. Estas pessoas parecem estar a conseguir lidar muito bem com as alterações nos seus cérebros observadas na ressonância magnética.

No entanto, ao longo dos 36 meses, os participantes que se previa estarem perto do início da doença, comportaram-se de forma bastante diferente. Começaram a exibir alterações nalguns testes clínicos, incluindo numa séries de tarefas motoras e de memória. Tal como no grupo que se previa estar longe do início da doença, estas alterações comportamentais foram acompanhadas por alterações nos exames cerebrais, que revelaram uma atrofia.

Durante o período de 3 anos de duração do estudo, alguns dos participantes que não tinham sido diagnosticados com doença de Huntington no início do estudo, começaram a desenvolver sintomas da doença. Isto permitiu que os cientistas tentassem descobrir que medidas prediziam a transição de “pré-manifesto” para “manifesto”.

Vários comportamentos foram úteis para prever o início dos sintomas da doença, nomeadamente tarefas motoras como o “finger tapping” (bater com o dedo). Dando consistência à ideia de que as pessoas com doença de Huntington têm dificuldades com a empatia e com a regulação emocional, as pessoas que desenvolveram a doença também demonstraram problemas numa tarefa de reconhecimento de emoções.

O que podemos fazer com esta informação?

Este estudo irá ajudar-nos a escolher melhor os testes para avaliar os portadores da mutação da doença de Huntington que estão mais perto do início da doença e em estadios iniciais da doença. Isto será importante, já que estes são os grupos com maior probabilidade de ser incluídos nos ensaios terapêuticos.

É importante notar que as medidas descritas não podem ser usadas para prever o início da doença nos participantes individuais - só fazem sentido quando são aplicadas a grupos de pessoas, como num ensaio clínico.

Ao utilizarem uma combinação de medidas, desde testes clínicos simples a técnicas de imagiologia refinadas, os autores asseguraram que, no futuro, a utilização destes



testes pode ser feita num vasto número de centros, o que faz com que a participação em quaisquer ensaios clínicos futuros seja, logisticamente, muito mais fácil.

Estudar voluntários ao longo de 3 anos foi crucial para desenvolver medidas que permitam a realização de ensaios clínicos “preventivos” em portadores “pré-manifestos” da mutação da DH.

Podemos começar agora a planear ensaios que utilizarão as medidas descritas. Contudo, é importante salientar que ensaios “preventivos”, que queiram testar tratamentos antes do início dos sintomas, terão que durar bastante tempo, de forma a conseguir ver-se um efeito: provavelmente, cerca de 36 meses, se o TRACK-HD for a nossa referência.

Agora, as questões cruciais são que terapias é que iremos testar e como é conseguiremos assegurar que elas irão fazer nos humanos aquilo que fazem nas células ou nos modelos animais de DH. Por exemplo, se bloquearmos a produção da huntingtina mutada nas células ou nos animais com as técnicas de “silenciamento de genes”, como conseguiremos confirmar que este tratamento está de facto a fazer o que é suposto nos cérebros dos doentes de Huntington?

Uma mensagem de esperança saída deste estudo é a de que as pessoas que herdaram a mutação que causa a doença de Huntington parecem ser capazes de lidar com isso durante bastante tempo. Se conseguirmos desenvolver terapias que as ajudem a repelir os efeitos negativos da mutação, acreditamos que as pessoas poderão esperar ter mais anos saudáveis, graças à capacidade extraordinária do nosso cérebro para lidar com as perdas.

Finalmente, devemos dar os parabéns aos investigadores, aos doentes e aos participantes controlos pela sua dedicação a este estudo intenso. Sem a sua contínua determinação para trabalharem ao longo de três anos, o estudo não poderia chegar a estas conclusões tão significativas.

O Dr Ed Wild, editor principal do HDBuzz, é colaborador próximo de Sarah Tabrizi, a investigadora principal do estudo TRACK-HD. O Dr Wild não teve qualquer papel na decisão de divulgar esta investigação no HDBuzz, nem na elaboração ou edição do artigo. 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

Ressonância magnética Uma técnica que utiliza campos magnéticos potentes para produzir imagens detalhadas do cérebro de humanos e animais vivos.

terapias tratamentos

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

hdbuzz.net

Criado a 17 de Janeiro de 2018 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/129>