

EuroBuzz 2016: O congresso da Rede Europeia Euro-HD em Haia



Todos os nossos tweets da #EHDN2016 num mega artigo

Escrito por Dr Jeff Carroll em 30 de Setembro de 2016

Editado por Dr Ed Wild; Traduzido por Filipa Júlio

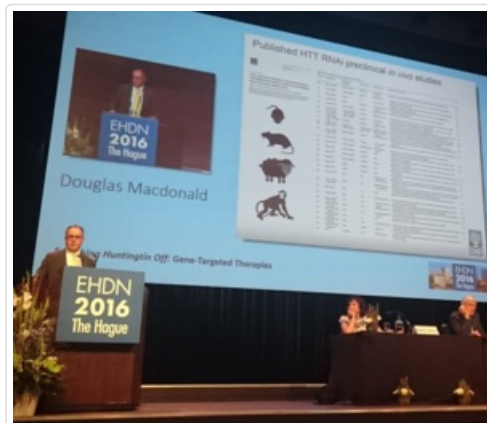
Publicado originalmente a 23 de Setembro de 2016

Aqui está o nosso resumo de todas as novidades científicas apresentadas no Congresso bienal da Rede Europeia de Doença de Huntington de 2016 - um dos maiores encontros de famílias, cientistas e profissionais de saúde.

A primeira sessão científica foi sobre os mais recentes avanços na compreensão da biologia da DH (nota de rodapé: pela 1ª vez, foi pedido aos oradores cientistas que fizessem um resumo da sua apresentação em linguagem simples para os familiares presentes. Apoiamos esta ideia!)

Dia 1 - Novos mecanismos

Laura Ranum começa a sessão com uma nova abordagem à forma como o gene da DH poderá causar danos. Ranum: tendemos a focar-nos na proteína mutante grande e má, mas alguns genes podem ser lidos de formas diferentes, como por exemplo, de forma inversa. Essas leituras genéticas instáveis podem fazer com que as células produzam pequenas proteínas esquisitas que podem estar a contribuir para os danos. Ranum mostrou que algumas destas pequenas proteínas esquisitas estão presentes nos cérebros dos doentes de Huntington, mas não demonstrou que estas são responsáveis pelos danos. Ranum: os fármacos “silenciadores de genes” devem ter como alvo a maior parte das moléculas mensageiras que dão origem a estas proteínas esquisitas.



Dr. Doug Macdonald referiu o grande número de estudos sobre redução da huntingtina feitos em modelos animais. Agora, estamos a testar estes fármacos em doentes!

Darren Monckton, de Glasgow, tem estudado o porquê de algumas pessoas terem DH mais cedo ou mais tarde do que o que seria esperado. O comprimento da mutação da DH é o principal factor envolvido no momento de início da DH. Em média, quanto maior for a expansão/comprimento, mais cedo será o início da doença. Por comprimento ou expansão, queremos dizer o número de vezes que a sequência CAG se repete no gene da DH. Contudo, por vezes, há outros erros de soletração, como CAG-CAG-CAA-CAG. Esses pequenos erros escondidos dentro do braço de CAG são difíceis de encontrar, mas existem novas tecnologias

que nos permitem lê-los. Monckton está a utilizar novas tecnologias de sequenciação para ler o código exacto da mutação da DH em várias centenas de doentes de Huntington. Resultados preliminares sugerem que estes pequenos erros escondidos poderão contribuir para que as células adoeçam e até para o momento de início da DH. Mas ainda estamos a começar.

A seguir, **Flaviano Giorgini**, da Universidade de Leicester, fala-nos das mitocôndrias, as pequenas gotas que dão energia às nossas células. Flav acabou de dizer “matrix”, mas não está a referir-se a um futuro distópico em que computadores controlam grandes colónias de escravos humanos. Nas células vivas, as mitocôndrias estão constantemente a dividir-se e a fundir-se, como gotas de água que se fundem num charco. Na DH, as mitocôndrias têm tendência a fragmentar-se, permanecendo como gotas de água separadas, em vez de se fundirem umas nas outras. Curiosamente, as mitocôndrias disfuncionais estão a ser apontadas como um dos principais factores subjacentes ao desenvolvimento da doença de Parkinson. Flav está a utilizar moscas da fruta para estudar as potenciais associações existentes entre os problemas mitocondriais das doenças de Parkinson e Huntington. Quando Flav faz com que as moscas da fruta expressem cópias adicionais de um gene mitocondrial da doença de Parkinson designado “Parkina”, elas vivem mais tempo. Este facto suporta a ideia de que determinados tipos de problemas mitocondriais das células dos doentes de Parkinson e de Huntington podem ser semelhantes.

Robert Pacifici é o director científico da “CHDI Foundation”, fundação dedicada exclusivamente ao desenvolvimento de terapias para a DH. Pacifici descreve os esforços da fundação para desenvolver terapias que têm como alvo o tipo de défices energéticos que já foram abordados hoje. Pacifici recorda aos presentes que foram observados baixos níveis de energia nos cérebros dos doentes de Huntington em fases muito precoces da doença. E recorda que os dois maiores ensaios clínicos com humanos com DH desenvolvidos até hoje, que testaram a Criatina e a Co-Enzima Q10, pretendiam reforçar os níveis de energia. Infelizmente, ambos os ensaios não funcionaram na melhoria dos sintomas de DH. Pacifici acredita que isto não significa que reforçar os níveis de energia na DH seja uma má ideia, mas antes que não estamos a conseguir compreender completamente este processo. A CHDI está a trabalhar com um conjunto de especialistas em energia para tentar dissecar pormenorizadamente o modo como os défices energéticos ocorrem nas células com DH. Pacifici - Se conseguirmos compreender melhor a origem do défice energético nas células com DH, poderemos desenhar melhores formas de o corrigir. À medida que as células envelhecem, sofrem um processo designado por “stress oxidativo”, em que componentes celulares essenciais são danificados quimicamente. Pacifici descreve as associações existentes entre stress oxidativo e uma menor capacidade das células para produzirem energia suficiente para sobreviverem. A CHDI está a desenvolver medidas padronizadas para os investigadores quantificarem o stress oxidativo, um processo bastante complicado de fazer em laboratório. Os investigadores que estão a trabalhar com a CHDI utilizam equipamentos de ressonância magnética ultra-potentes para medir os químicos existentes nos cérebros de doentes de Huntington vivos. Isto permitirá que os ensaios clínicos futuros incluam avaliações em tempo

real da produção de energia nos cérebros dos doentes de Huntington. Estas avaliações de cérebros humanos vivos são um avanço “muito fixe” em relação ao uso de ratinhos ou de amostras de tecido de doentes de Huntington já falecidos.

Dia 1 - Desligar a Huntingtina: Terapias Genéticas

A sessão seguinte foca-se num tema extremamente excitante relacionado com estratégias de redução da Huntingtina, o que por vezes se designa como “silenciamento de genes”.

A sessão sobre terapia genética começa com uma introdução feita pela **Prof Sarah Tabrizi**, da “University College London”. A Professora recorda ao público algumas das noções básicas da biologia da DH: um gene mutado é lido pelas células e a informação é copiada numa “mensagem”. Esta “mensagem” copiada do gene é utilizada pelas células para produzirem a proteína huntingtina mutada que pensamos ser a causa da DH. Assim, temos diversos alvos em que queremos interferir - um gene mutado, uma mensagem do gene mutado e a própria proteína.

Doug Macdonald, da “CHDI foundation”, fala à audiência sobre o primeiro destes alvos - a “mensagem” que liga o gene à proteína. Há diversas técnicas que permitem fazer isto, cada uma com benefícios e com desvantagens - no campo da DH estão a testar-se todas! Estas técnicas implicam ter como alvo a mensagem que liga o gene da DH à proteína, para que esta seja destruída. Algumas destas abordagens requerem um vírus inofensivo para transportar a substância responsável pela destruição da mensagem do gene da DH. Normalmente, a utilização de vírus como meio de transporte das instruções para as células é designada como “terapia genética”. Outras formas de chegar à molécula mensageira da DH não requerem vírus, como, por exemplo, um tipo de substância designada por “oligonucleotídeos antisense”. Esta última abordagem foi proposta pela primeira vez pela “Ionis Pharmaceuticals”, que está presentemente a desenvolver um ensaio promissor com doentes de Huntington. No entanto, há várias companhias que estão a avançar quer com as abordagens ASO, quer com as abordagens virais, para chegar à redução da mensagem da DH nos doentes de Huntington. Macdonald relembra à assistência que os tratamentos virais só necessitam de ser feitos uma vez, enquanto os ASOs precisam de ser administrados mais do que uma vez. Isto pode ser bom ou mau, seria bom só ter que fazer uma injeção, mas também seria bom poder parar de administrar fármacos quando necessário. Estas complexidades só podem ser resolvidas com ensaios clínicos em humanos, como o que a Ionis está a empreender agora. Os participantes neste tipo de ensaios são heróis da investigação, já que correm o risco de testar estes novos fármacos em benefício de toda a comunidade Huntington! Macdonald dá actualizações à audiência sobre os progressos no desenvolvimento de “biomarcadores” para os ensaios clínicos na DH que reduzem a mensagem e a proteína da DH. Biomarcadores são as coisas que avaliamos nas pessoas depois de as tratarmos com um fármaco. Um tipo de biomarcadores diz-nos se o nosso fármaco está a fazer o que era suposto fazer. Macdonald trabalha com uma vasta equipa de investigadores que desenvolveu testes extremamente

sensíveis para medir os níveis da proteína huntingtina. Assim, sendo que o nosso objectivo é reduzir os níveis da proteína da DH, os investigadores podem utilizar estas ferramentas para determinarem se os fármacos estão a resultar.

O **Dr. Paul de Sousa** pergunta à Prof. Tabrizi - “o que vem a seguir e qual é o período de tempo do ensaio clínico da Ionis que está a decorrer?” A Prof. Tabrizi recorda ao público que o ensaio da Ionis é um estudo de segurança, desenhado para perceber se o fármaco é seguro em humanos. Normalmente, estes estudos de segurança são seguidos por dois estudos adicionais para ver se o fármaco está mesmo a funcionar. Contudo, neste caso, existem planos para conseguir que este estudo passe a ser aquilo que se designa por abordagem **directa ao essencial!** Se for possível, o próximo estudo será um ensaio único que se destina a estabelecer se os fármacos são eficazes na DH. Esta é a prova de que toda a gente envolvida quer que estes fármacos cheguem aos doentes de Huntington o mais rapidamente possível, se se verificar que são seguros e eficazes.

Seguidamente, conselhos de um investigador que já trabalhou num estudo com ASOs em cérebros humanos. **Prof. Francesco Muntoni**, da “University College London”. Muntoni tem um vasto trabalho em doenças neuromusculares, como a Distrofia Muscular de Duchenne ou a Atrofia Muscular Espinhal. Em ambas as doenças, Muntoni utiliza ASOs para modular as mensagens para determinados genes, tal como gostaríamos de fazer na DH. Francesco Muntoni é uma espécie de lenda no desenvolvimento de tratamentos para doenças degenerativas em crianças. Muntoni estuda crianças com Atrofia Muscular Espinhal, que descreve como “poliomielite genética” porque as crianças com AME perdem o controlo muscular. Uma molécula ASO chamada Nusinersen ajuda os modelos animais de AME, depois de ser administrada no fluido que banha o cérebro e a medula espinhal. Está agora a ser testada em crianças com AME, que recebem injeções desta molécula no líquido cefalorraquidiano. A mesma forma de administração está a ser aplicada à molécula ASO que está agora a ser testada em adultos com DH, por isso podemos aprender muito com a AME. Muntoni descreve os resultados verdadeiramente excitantes dos ensaios com AME que mostram que as crianças tratadas com Nusinersen apresentam um desempenho muito melhor do que o esperado. Muntoni partilha um vídeo de uma criança tratada com Nusinersen que apresenta um grande controlo motor para uma criança com AME! Isto é muito importante no campo da AME.

A última comunicação desta sessão é feita por **Matt Chiocco**, da “Shire Pharmaceuticals” - eles têm uma abordagem diferente para a redução da huntingtina. Em vez de tentar destruir a mensagem, a Shire tem uma abordagem que impede desde o início que a mensagem se forme. Chiocco descreve os programas de terapia genética que estão em expansão na “Shire”. Lembrem-se de que estas são abordagens de administração única que dependem de vírus. A “Shire” e a “Sangamo” desenvolveram instrumentos muito bons chamados “Repressores de Proteína Dedos de Zinco”. É um termo complicado mas, basicamente, significa que desenharam proteínas personalizadas que se fixam ao DNA próximo do gene da DH. Quando são distribuídas às células, as proteínas bloqueiam fisicamente a maquinaria que copia o gene

na sua mensagem. Não há mensagem, não há proteína. A abordagem da Shire cria vírus que ensinam às células como impedir que o gene da DH seja copiado na sua mensagem. Quando administram estes vírus nos cérebros dos ratinhos Huntington, eles parecem apresentar uma melhoria de sintomas, o que sugere que estamos no caminho certo!

Dia 1 - Modelos animais grandes na DH

A sessão da tarde começa com um debate acerca de “modelos grandes” de DH. A maior parte do trabalho em laboratório feito na DH utiliza animais pequenos como moscas, minhocas e ratinhos, que são modelos relativamente simples para trabalhar. Mas **David Howland**, da “CHDI Foundation”, relembra à assistência que “só os humanos têm doença de Huntington”. Howland refere que o cérebro de um ratinho tem um milésimo do tamanho de um cérebro humano e não tem as circunvoluções do cérebro do Homem. Se os investigadores estão a tentar administrar fármacos ao cérebro, é muito mais fácil preencher o cérebro de um ratinho do que o de um humano, por exemplo. Howland sugere que animais como o macaco ou a ovelha são instrumentos importantes para desenvolver fármacos para a DH, já que têm cérebros grandes e complexos. Os investigadores já desenvolveram linhas de ovelhas, porcos e macacos com a mutação da DH, o que permite que se testem fármacos em cérebros maiores.

Prof. Jenny Morton, da “Cambridge University”, foi pioneira na utilização de ovelhas como modelos importantes da investigação na DH; Morton dá exemplos de tecnologias, como a Ressonância Magnética, que nos permitem ter imagens de cérebros vivos e que funcionam tanto em ovelhas, como em doentes de Huntington. A sua equipa já fez diversas experiências, incluindo analisar a capacidade de raciocínio/pensamento das ovelhas com DH. Morton tem um especial interesse pelos problemas de raciocínio/pensamento que acompanham a DH - estas capacidades são difíceis de estudar em ratos, que são bastante idiotas! Morton tem experimentado novas formas de testar operações mentais complexas, como o reconhecimento de faces. As ovelhas conseguem rapidamente aprender a reconhecer uma face, como a da actriz Emma Watson, e com grande precisão - mesmo com penteados diferentes! São necessários mecanismos cerebrais bastante sofisticados para reconhecer uma face humana específica e para a distinguir de outras faces. Este tipo de ginástica mental prova a utilidade dos modelos de ovelhas Huntington para testar fármacos que tenham como alvo as dificuldades de raciocínio/pensamento na DH.

Porque é que **Ralf Reilmann** está a criar porcos portadores da mutação da DH? Os porcos têm cérebros grandes que são de alguma forma semelhantes aos cérebros humanos. Os porcos de Ralf irão ajudar-nos a planear e desenhar ensaios de fármacos para a DH que se destinam a tratar os grandes cérebros humanos. E **Anthony Chan** ajudou a desenvolver o primeiro modelo de macaco com doença de Huntington.



O próximo estudo da “Ionis/Roche” sobre redução da huntingtina será um ensaio clínico único para estabelecer se os fármacos são eficazes na DH.



Dia 1 - Comunicações Breves

Um breve sumário da sessão de “Comunicações Breves” que não fomos capazes de emitir ao vivo: **Pamela Farshim**, da “UCL”, disse-nos que vírus recém criados conseguem espalhar-se muito melhor pelo cérebro dos ratinhos Huntington. Vírus melhores podem ajudar-nos a conseguir fazer chegar a “terapia genética” ou os tratamentos de “edição genética” a mais áreas do cérebro com DH. **Rana Soyly**, da “Lund University”, utilizou vírus para fazer com que regiões cerebrais específicas produzissem a proteína huntingtina mutada em ratinhos. O centro de controlo hormonal do cérebro, o hipotálamo, fez com que outras regiões cerebrais fossem danificadas quando produziu huntingtina mutada. **Gillian Bates & Nadira Ali**, da “UCL”, identificaram uma molécula mensageira que é produzida quando a leitura do gene da DH corre mal. Essa mensagem pode conduzir à criação de uma versão nociva mais curta da proteína huntingtina. Encontraram essa molécula mensageira mais curta nos cérebros com DH. Estão agora a tentar descobrir porque é que essa molécula mensageira se forma na DH e se a sua proteína causa danos. **Emma Yhnell** apresentou dados que demonstram que treinar antecipadamente ratinhos com DH melhorava o seu posterior desempenho em tarefas de raciocínio. Se o “treino cerebral” tiver benefícios a longo prazo na DH, seria excelente utilizá-lo em humanos. Emma está agora a planear um estudo com doentes. E o **Dr Ed Wild** anunciou o Estudo “HDClarity”, o maior projecto de sempre com líquido cefalorraquidiano na DH. Wild: “O Estudo HDClarity abriu agora as suas portas” - os investigadores podem solicitar a utilização de amostras e dados através do site hdclarity.net.

Dia 1 - Manter as células cerebrais em funcionamento: recuperação e substituição neuronal

Lori Quinn, da “Columbia University”, descreve um estudo sobre actividade física em que está envolvida e que se designa “Engage-HD”. O estudo pretende estabelecer se o facto de se apoiar e supervisionar activamente a actividade física na DH poderá ser benéfico. Apresentou dados que sugerem que foram capazes de aumentar a actividade física dos doentes durante o ensaio de curta duração. Mais empolgante, os doentes de Huntington com um aumento da actividade física também demonstraram uma ligeira melhoria da sua flexibilidade mental. Este pequeno estudo bem controlado sugere que manter os doentes de Huntington activos é bom e poderá ter benefícios inesperados mais abrangentes. Enquanto concluem este estudo inicial, Quinn deseja planear estudos maiores, que possam fornecer orientações mais detalhadas.

Beth Fisher, da USC, está igualmente interessada no impacto que o exercício pode ter na saúde cerebral, mais especificamente na Doença de Parkinson. Tal como a doença de Huntington, a doença de Parkinson resulta da perda lenta de células cerebrais específicas durante um longo período de tempo. Para Fisher, isto é notável, já que indica que o cérebro consegue compensar os danos que está a sofrer ao longo do tempo, existindo um grande período sem sintomas! O seu grupo estuda doentes de Parkinson e modelos de ratinhos Parkinson. Estão interessados no impacto do exercício físico em ratinhos e em doentes de Parkinson que já apresentam sintomas. Quer os ratinhos, quer os doentes foram envolvidos em

exercícios de alto ou baixo impacto, tais como correr e andar, respectivamente. Utilizando uma elaborada técnica de imagem médica, que se chama Tomografia por Emissão de Positrões (PET), a equipa de Fisher consegue analisar alterações de funcionamento cerebral em cérebros intactos. Nos ratinhos e nas pessoas com doença de Parkinson, o exercício físico de alto impacto melhora o funcionamento dos circuitos cerebrais que controlam o movimento. Fisher acredita que os aspectos mais importantes de um programa de exercício físico passam por aprender novas competências e pela intensidade aeróbica. O sucesso dos estudos sobre exercício físico na doença de Parkinson dão-nos um reforço adicional para que estudemos estes benefícios na DH.

Marina Papoutsi, da “UCL”, está interessada na forma como os doentes de Huntington podem treinar o seu cérebro para que este seja mais “plástico” ou flexível. O seu estudo, “HD-Brain-Train”, utiliza algo que se chama “treino de neurofeedback” como uma espécie de exercício cerebral para os doentes de Huntington. Os participantes, dentro de um scanner, vêem uma representação gráfica dos níveis de actividade de regiões específicas do seu cérebro. Quando imaginam actividades, como correr, a actividade daquela região cerebral aumenta, tal como aconteceria se estivessem realmente a mexer-se. Os doentes conseguem ter um feedback imediato sobre a quantidade de actividade cerebral que está a existir. Esse feedback permitiu aos participantes aumentarem a sua actividade cerebral ao longo de 4 semanas de treino. Esse aumento de actividade cerebral está associado a um melhor desempenho em algumas tarefas motoras que se deterioram nos doentes de Huntington. Os estudos de Papoutsi sugerem que o exercício cerebral poderá ser igualmente útil pelo menos para alguns doentes de Huntington e alguns estudos maiores estão agora a decorrer.

A **Prof Anne Rosser**, da “Cardiff University”, investiga se a substituição das células cerebrais perdidas poderá ser uma abordagem viável para o tratamento da DH. Estudos prévios sobre “substituição celular” apresentaram resultados heterogéneos mas parecem indicar que as células certas na região certa podem funcionar. Actualmente, a substituição celular não é fiável. As células injectadas podem morrer e as respostas têm grande variabilidade. Como podemos melhorar esta situação? Rosser formou o consórcio “Repair-HD” para analisar outros tipos de células que possam solucionar o problema. A ciência progrediu bastante - agora conseguimos produzir células cerebrais a partir de tecidos cutâneos - conhecidas como células estaminais pluripotentes induzidas. Temos receitas melhores para fazer células cerebrais e uma ideia melhor do modo como as conseguimos fazer felizes e preparadas para serem injectadas no cérebro.

Dia 2 - NRF2 e stress oxidativo - Racional biológico e desenvolvimento de fármacos

Esta sessão é sobre stress oxidativo na DH - o modo como o corpo lida com químicos reactivos. É difícil permanecer vivo! As nossas células estão constantemente a produzir químicos que podem ser nocivos se ficarem pelo corpo. Os químicos mais reactivos podem causar danos através da oxidação de outros elementos - igual ao que acontece quando

queimamos alguma coisa. Soa mal. Sem surpresa, os nossos corpos têm mecanismos de defesa químicos para nos proteger deste dano oxidativo. A NRF2 é uma proteína que actua como um interruptor importante para controlar a resposta ao stress oxidativo. Tem sido reportado que a resposta ao stress oxidativo não corre bem na DH. Lembram-se da Coenzima Q? Foi um antioxidante que testámos na DH. A Coenzima Q não funcionou, mas talvez se consiga desenvolver novos fármacos que serão melhores. Melhores a entrar no cérebro, melhores a reparar os danos.

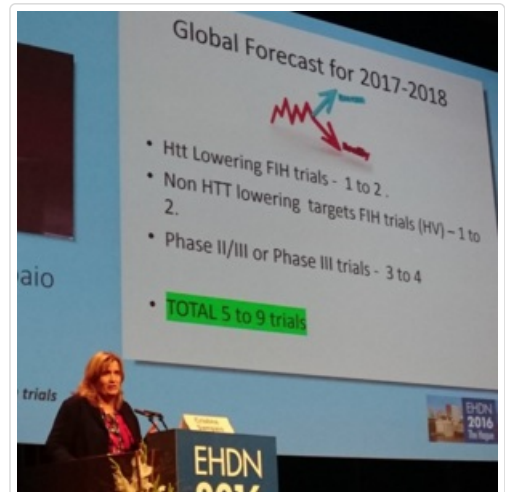
Alberto Bresciani está a trabalhar com a “CHDI Foundation” para desenvolver fármacos que se liguem à NRF2. Os vídeos de Alberto sobre o alvo dos fármacos são muito impressionantes e científicos! **Jeff Johnson** utiliza ratinhos geneticamente modificados e vírus para investigar se o dano oxidativo é importante na DH. **Brian Wipke**, da “Biogen”, apresenta dados provenientes da Esclerose Múltipla e do fármaco DMF. O DMF funciona bem na Esclerose Múltipla e uma das suas acções é antioxidante, activando a via do NRF2. Será que isto vai ser útil na DH?

Dia 2 - Viver com a DH

Alice Rivieres pergunta: qual é o papel da arte na vivência de algo tão real como a doença de Huntington? A sua organização, “Ding Ding Dong”, explora a experiência da DH através da arte. Rivieres diz-nos que devemos ouvir e acreditar nos doentes de Huntington quando nos dizem como se sentem. Rivieres acaba a sua comunicação agradecendo “aos seus pequenos irmãos e irmãs” - todos os ratinhos Huntington do mundo!

Anne Lennon-Bird descreve corajosamente a sua experiência familiar com a DH, e os seus desafios enquanto mãe e esposa. Ela e o marido optaram por ter uma abordagem muito aberta na comunicação com os seus filhos acerca do diagnóstico de DH do pai. Anne descreve de forma comovente o paradoxo que é cuidar de uma pessoa que é irritável ou explosiva mas que precisa desesperadamente da nossa ajuda. E a enorme injustiça que existe no facto dos filhos terem que se tornar cuidadores dos pais que têm DH. Ela deu mais poder aos filhos ao envolvê-los nas decisões que tomavam acerca dos cuidados a prestar ao pai. Lennon-Bird diz acerca do horror que sentia quando pensava que algum dos filhos poderia herdar a DH - “não conseguimos proteger os nossos filhos, não conseguimos mantê-los seguros”. Lennon-Bird conclui dizendo que, embora a DH seja uma tragédia terrível para a sua família, “fez-nos ser quem somos e aquilo que somos”.

Finalmente, a **Dra. Martha Nance** partilha a sua experiência enquanto médica especialista em DH no Minnesota. O conselho de Nance para os médicos que trabalham com a doença de Huntington - digam “sim” às oportunidades de envolvimento com a comunidade. E que “o maior



Cristina Sampaio prevê que inúmeros ensaios clínicos comecem brevemente

presente que podemos dar enquanto médicos é o nosso tempo”. Por fim, Nance diz-nos: “precisam de uma equipa, não se consegue abordar a doença de Huntington sozinho”.

Dia 2 - Comunicações Breves

Agora, mais ciência! A segunda sessão de “Comunicações Breves”, onde se apresentam os desenvolvimentos recentes mais entusiasmantes.

Davina Hensman-Moss, da “UCL”, apresenta o seu trabalho sobre vias de reparação do ADN na DH. Davina reuniu um elevado número de amostras de ADN de doentes de Huntington e de outros doentes raros geneticamente semelhantes. Analisou as diferenças genéticas que poderão afectar a capacidade das células de reparar o seu próprio ADN. Uma teoria pressupõe que, se as células não conseguem reparar o seu ADN, o erro genético da DH pode crescer nalgumas delas, acelerando a doença. Descobriu que as diferenças genéticas nos mecanismos de reparação do ADN estão associadas a um início de doença mais precoce nestas doenças de “expansão genética”. É empolgante pensar que estes resultados poderão eventualmente conduzir a tratamentos que funcionarão para várias doenças.

Ahmad Aziz, da “University of Leiden”, perguntou-se se o número de CAG no gene da DH afecta o cérebro mesmo na população geral. Descobriu algumas evidências de que existe um efeito, mas é complicado, já que a depressão é muito comum e multifactorial.

Izelle Labuschagne estuda a ocitocina, uma hormona que tem uma relação complexa com a biologia e o comportamento. A ocitocina poderá estar reduzida na DH, por isso Izelle fez uma experiência com Ressonância Magnética onde analisou os efeitos de vaporizações nasais de ocitocina. Os doentes a quem foi administrada ocitocina apresentavam maior activação cerebral quando tentavam reconhecer emoções.



Sampaio: “Devemos ser bons a destruir!!!” (com isto, quer dizer que devemos ser bons a destruir más ideias e fármacos que não funcionam!)

Duncan McLauchlan, da “Cardiff University”, estuda a apatia na DH - perda de energia e motivação. McLauchlan desenvolveu uma série de jogos de computador para medir a apatia e a motivação. McLauchlan encontrou diferenças no desempenho que podem ajudar a explicar as funções cerebrais que contribuem para a apatia. **Clare Eddy**, da “University of Birmingham”, usa estimulação eléctrica para estudar o cérebro na DH. Estimular o cérebro ajuda-nos a estudar coisas como as diferenças em termos de memória. Eddy descobriu que a estimulação eléctrica melhorou momentaneamente alguns aspectos de funcionamento nalguns doentes. Ainda não estamos preparados para começar a electrocutar os cérebros com DH, mas vale a pena perceber se isto aumenta a eficácia de outros tratamentos.



Dia 3 - Ensaios Clínicos

Claudia Testa apresenta dados do First-HD trial, com uma forma modificada de tetrabenazina. O SD809 foi benéfico na redução de movimentos involuntários e fez com que as pessoas se

sentissem melhor. O ensaio ARC-HD analisou o que acontecia quando as pessoas mudavam de tetrabenazina para SD809. Os resultados mais importantes do ARC-HD mostraram que o controlo da coreia era mais ou menos o mesmo depois dos doentes passarem a tomar o SD809.

Dominique Bonneau apresenta um ensaio de cisteamina na DH. A cisteamina demonstrou benefícios em modelos animais de DH mas, na verdade, não sabemos como funciona. O ensaio de cisteamina com humanos demorou 18 meses em regime cego (blind), seguido por uma extensão de 18 meses em regime aberto (open-label). **A cisteamina falhou no cumprimento do seu objectivo principal - não resultou.** O ensaio com cisteamina foi grande, mas, possivelmente, não foi suficientemente grande. Não ficou claro se há vontade de fazer um ensaio maior e mais longo.

Harald Gelderblom apresenta o ensaio “Action-HD” de Bupropiona para o tratamento da apatia na DH. A bupropiona é um fármaco utilizado para ajudar as pessoas a deixarem de fumar - a associação a um aumento da motivação inspira a ideia de que talvez ajude na apatia. Precisamos *mesmo* de bons tratamentos para a apatia na DH, já que é um problema significativo que é muito difícil de tratar. **Infelizmente, a bupropiona não teve benefícios na apatia - um ensaio negativo.**

Monica Busse, da “Cardiff University”, apresenta o ensaio “Exert-HD” sobre exercício estruturado na DH. **O Exert-HD foi um ensaio POSITIVO.** 3 meses de exercício físico supervisionado conduziram a um melhoramento da condição física e da função motora! Não se verificaram benefícios do exercício físico no pensamento (cognição). Os doentes que fizeram exercício perderam peso - o que pode ser bom ou mau, dependendo do peso que se tem inicialmente.

Michael Hayden, da “Teva Pharmaceuticals”, apresenta o recentemente finalizado ensaio “Pride-HD”, que testou a pridopidina para o movimento na DH (ler aqui a história do ensaio de pridopidina). Enquanto o ensaio Pride-HD estava a decorrer, a “Teva” descobriu que o fármaco pode ter diferentes efeitos em diferentes sistemas cerebrais. **O resultado mais importante do ensaio Pride-HD: a pridopidina NÃO melhorou a função motora quando comparada com o placebo.** A “Teva” está a investigar se existirá um efeito na progressão da doença apesar da ausência de benefício motor. Não é claro que exista. Mais acerca disto brevemente no HDBuzz!

Bernhard Landwehrmeyer faz um apanhado de todos os ensaios clínicos em curso. Há muitos! **Cristina Sampaio** faz uma breve apresentação prévia de ensaios clínicos futuros - a DH está a ser pioneira no planeamento de ensaios com um design inovador, por exemplo ensaios de primeira exposição no Homem (também conhecidos como ensaios fase 0) com doentes, não com voluntários saudáveis. Sampaio: “Devemos ser bons a destruir!!!” (com isto, quer dizer que devemos ser bons a destruir más ideias e fármacos que não funcionam!). Sampaio - a “Wave Life Sciences” parece ser a companhia estreante mais comprometida com a questão da redução da huntingtina. Sampaio: nos próximos dois anos, com certeza que vamos ter 1 ou 2 ensaios clínicos de novos fármacos dirigidos à DH. Vamos andar atarefados! Juntem-

se ao Enroll-HD para se prepararem para estes ensaios futuros! E os aparelhos de **Ralf Reilmann** para medir movimentos estão agora a ser utilizados em vários ensaios clínicos.

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

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

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

Esclerose múltipla Uma doença do cérebro e da medula espinhal, em que episódios de inflamação causam danos. Ao contrário da doença de Huntington, a EM não é herdada geneticamente.

Antioxidante Um químico que consegue "exterminar" os químicos nocivos que são produzidos quando as células libertam energia a partir da comida

Hipotálamo Uma região cerebral minúscula com funções importantes no controlo das hormonas e do metabolismo corporal.

terapias tratamentos

Placebo Um placebo é um medicamento falso, que não contém ingredientes activos. O efeito placebo é um efeito psicológico que faz com que as pessoas se sintam melhor mesmo que estejam a tomar um comprimido que não funciona.

Hormona Mensageiros químicos, produzidos por glândulas e libertados no sangue, que alteram a forma como outras partes do corpo se comportam.

Coreia Movimentos involuntários, irrequietos e irregulares, que são comuns na DH

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



Jeff e Ed apresentaram o seu resumo das sessões no palco EuroBuzz 2016

