

Atualização confirma que o ensaio-clínico de 'silenciamento genético' para a doença de Huntington está no bom caminho

Ensaio HTTRx-Ionis pretende baixar níveis da proteína huntingtina. Recrutamento completo e expansão em plano



Escrito por [Dr Jeff Carroll](#)

08 de Julho de 2017

Editado por [Dr Tamara Maiuri](#)

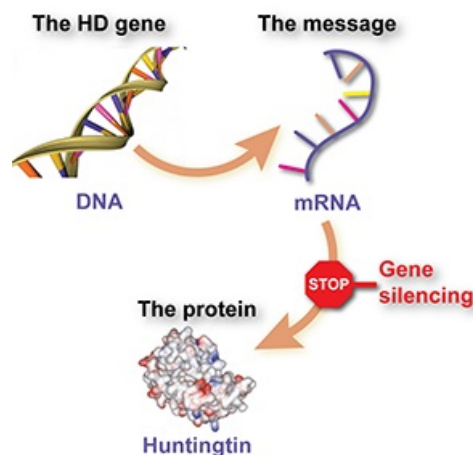
Traduzido por [Antonio Azevedo](#)

Publicado originalmente a 22 de Junho de 2017

A farmacêutica Ionis lançou o primeiro ensaio-clínico de sempre com um fármaco para a redução dos níveis de huntingtina - às vezes chamado de 'fármaco de silenciamento genético'- próximo do fim de 2015. Numa atualização significativa, a companhia anunciou dois marcos importantes: o ensaio tem agora o recrutamento completo, e uma extensão em 'ensaio-clínico aberto' vai ser ativada para os voluntários do presente ensaio. Embora nada esteja garantido, isto é um bom indicador para o futuro deste programa importante.

Um resumo rápido da redução dos níveis de huntingtina

A ideia de 'desligar' a causa da doença de Huntington foi um dos primeiros pensamentos que vieram à cabeça dos investigadores quando o gene da DH foi descoberto em 1993.



Fármacos de redução dos níveis de huntingtina - previamente chamados de fármacos de 'silenciamento genético' - reduzem os níveis de huntingtina mutante dizendo às células para eliminarem a 'molécula mensageira' do gene da huntingtina

O primeiro progresso substancial para tornar esta ideia possível surgiu há cerca de uma década atrás, quando vários estudos com ratinhos reportaram sucesso em reduzir a atividade deste gene. Fazer isso diminuía os níveis da proteína para a qual o gene é receita: **a huntingtina mutante**. Em cada caso, diminuir os níveis de huntingtina melhorava os sintomas da doença nos ratinhos DH.

Estes fármacos de diminuição dos níveis de huntingtina atuam todos de forma similar - ao 'abater o mensageiro'. Um gene é uma receita para uma proteína, mas entre o gene e a proteína, faz-se um mensageiro químico que é essencialmente uma cópia de trabalho do gene. Eliminar o mensageiro interrompe a linha de produção, havendo menos proteína produzida.

Os fármacos de diminuição dos níveis de huntingtina são feitos a partir de moléculas semelhantes ao ADN, que é aquilo de que os nossos genes são feitos. Estes tipos de químicos têm a capacidade especial de aderirem entre si fortemente, se a sequência das suas 'letras' genéticas correspondem adequadamente. Os produtores de fármacos podem construir moléculas de designer cuja sequência se vai ligar à molécula mensageira do gene da huntingtina, mas não a outros mensageiros.

Quando a célula vê que o mensageiro tem uma molécula-fármaco aderida, ela reconhece que algo de invulgar aconteceu e responde eliminando a molécula mensageira. Eventualmente, isto diminui os níveis de proteína.

As moléculas-fármaco em si vêm em vários sabores. Algumas são feitas de ARN (aquilo de que é feito o mensageiro) enquanto outras são feitas de ADN (aquilo que são feitos os nossos genes).

Umhas palavras breves sobre a terminologia. Várias pessoas, incluindo o HDBuzz, têm se referido a estes fármacos como fármacos de 'silenciamento genético'. Isso sugere que estamos a tentar desligar o gene por completo, o que provavelmente não é possível ou desejável. Por isso cada vez mais vão ouvir-nos chamar-lhes de fármacos de 'redução dos níveis de huntingtina'. Ainda vamos usar a expressão 'silenciamento genético' de vez quando, para que as pessoas possam encontrar os artigos mais recentes se fizerem pesquisa google deste termo mais conhecido.

O ensaio-clínico atual

Quando começou a trabalhar em DH há mais de uma década, a empresa baseada na Califórnia que está por de trás deste ensaio-clínico chamava-se Isis Farmacêutica. Muito mudou desde então, incluindo o nome da empresa - desde 2015 chama-se Ionis.

O fármaco da Ionis é um **oligonucleótido antisense**, ou ASO (sigla inglesa). Isto significa que é uma cadeia única de ADN químicamente modificado, desenhado para aderir à molécula mensageira do gene da huntingtina.

Apenas para manter as coisas empolgantes, o próprio fármaco dá-se por dois nomes. Foi

inicialmente chamado **ISIS-443139**, mas recentemente tem sido chamado de IONIS-HTTRx ou apenas **HTTRx** – uma combinação de *HTT*, a abreviatura que os cientistas usam para o gene da huntingtina, e *Rx*, o símbolo usado na indústria farmacêutica que significa tratamento ou receita médica.

(Facto engraçado: a origem de 'Rx' é desconhecida, mas poderá vir da palavra do latim 'receipe'.)

«**O estudo de extensão em ensaio aberto apenas vai estar disponível a voluntários do ensaio a decorrer.**»

O ensaio-clínico da Ionis, dirigido em parceria com a Professora Sarah Tabrizi do University College London, foi a primeira vez que um fármaco específico para a redução dos níveis de huntingtina foi testado em humanos. Tal como no primeiro ensaio-clínico de qualquer novo fármaco, o foco principal do ensaio foi a **segurança**.

Para alcançar o cérebro, fármacos ASO como o HTTRx têm de ser injetados no líquido cefalorraquidiano usando uma agulha fina. Isto é chamado de **injeção intratecal**. Embora possa soar terrível, é um método comumente usado para tratar o cérebro em outras condições como o cancro. Um procedimento muito semelhante - a punção lombar - é muito amplamente usado, e de facto muitas centenas de voluntários de famílias com DH efetuaram este procedimento para doar líquido cefalorraquidiano que tem muito valor para ajudar com a pesquisa em DH.

O ensaio-clínico de segurança atual HTTRx envolve pacientes com sintomas precoces da doença de huntington. Depois de avaliação clínica extensiva, cada voluntário recebe quatro injeções com o fármaco a intervalos mensais, seguidas de uma colheita final de líquido cefalorraquidiano.

Ao longo do ensaio-clínico, um braço **placebo** tem sido usado, para ajudar a distinguir os efeitos do fármaco dos efeitos de estar no ensaio-clínico, como por exemplo o efeito dos procedimentos de injeção. O ensaio-clínico tem um desenho em **escalonamento de dose**: doses muito baixas foram administradas primeiro, havendo voluntários mais tardios a receber doses mais elevadas.

O que há de novo

O comunicado de imprensa de hoje da Ionis - a primeira atualização oficial desde que o ensaio-clínico começou - traz notícias cautelosamente otimistas. Contem dois anúncios importantes. Primeiro, o recrutamento para o ensaio-clínico está completo. E segundo, a empresa está a lançar uma **extensão em ensaio aberto** para o ensaio-clínico atual.

Completar o recrutamento é um marco importante para qualquer ensaio-clínico, mas para este é particularmente significativo. O ensaio-clínico envolveu um certo número de "primeiras vezes" - o primeiro fármaco ASO administrado a pacientes DH, a primeira vez

que injeções intra-tecais foram usadas em DH - e cada aumento da dose trouxe tanto esperança de benefícios mais fortes como um maior risco de efeitos indesejados.

Ao longo de um ensaio-clínico como este, um comité independente de especialistas revê regularmente todos os dados sobre a segurança do fármaco para procurar qualquer sinal de perigo ou dano. Notícias de que o ensaio-clínico completou o recrutamento e de que os últimos pacientes estão a avançar com os procedimentos sugerem fortemente de que mesmo com as doses mais elevadas, a segurança do fármaco parece boa. Apesar de testar exaustivamente a segurança antes de ir para os pacientes, qualquer fármaco pode produzir efeitos indesejados, por isso estas são mesmo as melhores notícias que poderíamos esperar ouvir nesta etapa.

Pelas palavras do comunicado de imprensa: “O perfil de segurança e tolerabilidade do IONIS-HTTRx nos coortes do estudo Fase 1/2a suportam a continuação do seu desenvolvimento”. Isto recebe a nossa aprovação de ‘polegar para cima’.

Com o recrutamento completo, a Ionis está agora numa posição que lhe permite definir um calendário para a conclusão do ensaio-clínico e para o primeiro lançamento dos seus resultados. Os “Resultados Mais Importantes” são esperados **por volta do fim de 2017**. Da nossa experiência, os resultados de um ensaio-clínico como este podem não sair todos de uma vez. Os dados sobre a segurança podem sair primeiro, mas a informação sobre se o tratamento com HTTRx baixou o nível da proteína huntingtina no líquido cefalorraquidiano - um muito antecipado resultado de um ‘biomarcador’ - pode demorar um pouco mais a materializar-se.



Desenvolver um fármaco é como uma prova de estafetas - faz-se por etapas e cada uma tem de ser completa com sucesso para que a seguinte comece. Este comunicado é um bom sinal de que a nova etapa - um ensaio clínico de eficácia para testar se o HTTRx abranda a doença de Huntington - poderá estar muito próximo.

Uma extensão em ensaio aberto

O ensaio-clínico HTTRx atual está desenhado com **ocultação**: alguns voluntários recebem quatro injeções que não contêm fármaco ativo - e nem os pacientes nem a equipa dos ensaios-clínicos sabem quem está a receber fármaco ou placebo.

Num ensaio-clínico com **extensão em ensaio aberto**, ou **OLE** (sigla inglesa), os voluntários de um ensaio-clínico com ocultação são convidados a voltar para mais doses. Todos os voluntário recebem o fármaco ativo em vez de alguns receberem o fármaco e alguns receberem o placebo - normalmente é usada a dose mais elevada de fármaco que foi testada sem causar problemas de segurança no ensaio-clínico com ocultação.

A Ionis tinha dito previamente que uma extensão em ensaio aberto **poderia** ser implementada se os resultados do ensaio-clínico para testar a segurança parecessem bons. Não queremos inferir demasiado sobre esta breve declaração, mas realizar uma OLE não fica barato para o patrocinador de um ensaio-clínico. Por isso, esta declaração certamente dá-nos otimismo acerca de todo o programa HTTRx.

A extensão em ensaio aberto vai apenas estar disponível para voluntários do ensaio-clínico a decorrer. Isso significa que vai ser efetuado nos mesmos centros de estudo do Reino Unido, Canadá e Alemanha. A duração e o desenho exato do OLE ainda não foram anunciados, mas vão fornecer uma grande quantidade de informação que a Ionis e a sua parceira, Roche, podem usar para planear os seus próximos passos.

A agradecer aos nossos heróis

Um aspeto positivo importante de uma extensão em ensaio aberto é que recompensa os voluntários que fizeram parte do estudo original ao oferecer-lhes acesso garantido ao fármaco ativo. Estamos particularmente agradados com este aspeto do comunicado. Os participantes neste ensaio-clínico foram todos membros de famílias com a doença de Huntington que abdicaram de um tempo significativo para receberem punções lombares com um fármaco que, no início do ensaio, nunca antes tinha sido administrado em humanos. Aos que se registaram mais tarde foram dadas doses mais elevadas do que qualquer pessoa tinha recebido previamente.

Independentemente de como corresse, estes voluntários aceitaram o risco pessoal e na maior parte dos casos fizeram isso de forma a ajudar outros em vez deles próprios. Toda a nossa comunidade tem para com estes heróis uma grande dívida de gratidão pela sua bravura e espírito de ajuda. Por favor juntem-se a nós em saudá-los nas Redes Sociais usando o hashtag #HDRResearchHeroes.

O que vem a seguir?

A extensão em ensaio aberto vai começar brevemente, provavelmente nos próximos meses. Voluntários no ensaio de segurança vão ser contactados pelos locais de estudo com informação sobre como e quando se podem inscrever na extensão em ensaio aberto.

Entretanto os participantes ainda no ensaio de ocultação vão precisar de acabar o seu envolvimento antes de passarem para a extensão em ensaio aberto.

«A Ionis transmitiu que: “o próximo passo neste programa será realizar um estudo para investigar se diminuir os níveis de proteína huntingtina mutante com o IONIS-HTTRx permite abrandar a progressão desta doença terrível.” »

Se não esteve no ensaio de ocultação para segurança, não vai poder inscrever-se para a extensão em ensaio aberto. **Por favor não contacte locais de estudo a não ser que tenha participado no ensaio original.**

Para fins de 2017, podemos esperar ouvir um anúncio oficial sobre os resultados do ensaio com ocultação. Não fiquem desiludidos se estiver confinado à informação sobre segurança ao início. “Seguro e bem tolerado” devem ser música para os ouvidos de membros de famílias DH depois de um ensaio-clínico deste tipo!

Mais tarde, talvez em inícios de 2018, poderá haver um anúncio à parte sobre alguns dos resultados mais experimentais do ensaio de segurança - coisas como se o HTTRx baixou o nível de huntingtina no líquido cefalo-raquidiano.

As próximas grandes notícias, se tudo continuar a correr bem, puderam ser o anunciar de um ensaio-clínico de eficácia, a testar o tratamento HTTRx por períodos longos o suficiente para determinar se este abranda a progressão da doença. A Roche tem agora o direito de optar, de assumir o desenvolvimento do fármaco e de conduzir um ensaio-clínico baseado nos seus próprios processos de decisão. Com um pouco de sorte, também poderemos ouvir sobre isso nos próximos meses.

Enfatizando o seu desejo em mover o fármaco para a frente, numa declaração distinta feita diretamente à comunidade DH, a Ionis disse que “Após completar o estudo, o próximo passo para este programa será conduzir um estudo para investigar se a diminuição dos níveis de proteína huntingtina mutante com IONIS-HTTRx permite abrandar a progressão desta doença terrível.”

Por enquanto, não temos ideia de quando o próximo grande estudo vai começar, mas a nossa melhor estimativa seria fins de 2018 ou inícios de 2019. Em relação a quando e quantos pacientes, e que países e locais - é simplesmente demasiado cedo para ter a certeza, mas a Ionis diz que “Estudos futuros para o programa serão conduzidos globalmente e **vão incluir locais de estudo nos EUA**”. Em relação ao resto, podem ter a certeza de que vão ler sobre isso primeiro no HDBuzz.

Nada acontece rápido o suficiente para pessoas de famílias afetadas pela DH - mas este é um momento de pausa e regozijo por, para este importante programa de redução dos níveis de huntingtina, as notícias até à data serem todas boas.

O co-fundador do HDBuzz Ed Wild é um investigador no programa Ionis HTTRx e membro

do Quadro de Aconselhamento Científico da Ionis e da Roche. Por essa razão este artigo foi escrito pelo Jeff Carrol. O Jeff trabalhou previamente com a Ionis em ASOs, mas não no que é testado neste ensaio. O Jeff não tem nenhuma ligação financeira à Ionis ou à Roche. A Tamara Maiuri não tem conflitos de interesse a declarar. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

Ensaio-clínico aberto Um ensaio-clínico em que o paciente e o doutor sabem que o fármaco está a ser usado. Os ensaio-clínicos abertos são susceptíveis a vieses através do efeito placebo.

proteína huntingtina A proteína produzida pelo gene da DH

biomarcador qualquer tipo de teste - incluindo análises sanguíneas, testes de raciocínio e ressonâncias magnéticas ao cérebro - que consegue medir ou prever a progressão de uma doença como a DH. Os biomarcadores poderão fazer com que os ensaios clínicos de novos fármacos sejam mais rápidos e confiáveis.

eficácia Uma medida que avalia se o tratamento funciona ou não

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.

ARN 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.

HTT uma abreviação para o gene que causa a doença de Huntington. O mesmo gene é também chamado DH e IT-15

© HDBuzz 2011-2025. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilhual 3.0 Não Adaptada .

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

[hdbuzz.net](https://pt.hdbuzz.net)

Criado a 17 de Maio de 2025— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/243>