

Para além da redução da huntingtina: abordagens fora da caixa para o tratamento da DH

A pipeline da DH é rica e variada. Vamos falar de algumas abordagens fora da caixa para desenvolver medicamentos para a DH que não envolvem a redução da huntingtina.

Escrito por [Kelly Andrew](#) | 28 de Novembro de 2023

Editado por [Dr Leora Fox](#) e [Dr Rachel Harding](#) | Traduzido por [Madalena Esteves](#)

Publicado originalmente a 22 de Novembro de 2023

Nos últimos anos, as manchetes sobre a investigação da DH têm tendido para a redução da huntingtina: terapias experimentais que têm como alvo a causa genética da DH. Mas há também vários medicamentos em desenvolvimento para tratar a DH que não têm como objetivo reduzir a huntingtina. Alguns deles têm como objetivo controlar os sintomas individuais da DH, como controlar os movimentos involuntários ou melhorar a cognição. Outros adoptam abordagens mais preventivas, como a preservação da saúde das células cerebrais ou o abrandamento da expansão das repetições CAG no gene da huntingtina.

Para além da redução da huntingtina

A DH é causada por uma expansão numa secção do gene da huntingtina, pelo que as células produzem uma forma extra-longa da proteína huntingtina. Pensa-se que a proteína huntingtina expandida seja tóxica, especialmente para as células cerebrais responsáveis pelo controlo do humor, do movimento e da memória. Naturalmente, isto fez com que a redução da quantidade de huntingtina expandida no cérebro e no corpo fosse uma das principais prioridades dos esforços para tratar a DH.



Nem todos os nossos ovos metafóricos de investigação em DH estão no mesmo cesto...

Apesar dos fracassos dos ensaios que têm abalado a comunidade da DH nos últimos anos, a redução da huntingtina continua a ser uma abordagem viável para tratar a DH, e dezenas de empresas e laboratórios acadêmicos estão a trabalhar para tornar isto uma realidade acessível. No entanto, nem todos os nossos ovos metafóricos de investigação da DH estão neste cesto.

À medida que nova ciência vai tecendo uma compreensão mais alargada da biologia da DH, vão surgindo novas vias potenciais para o tratamento da doença, e também há dezenas de empresas e laboratórios acadêmicos a trabalhar para transformar estas estratégias em realidades acessíveis. Neste artigo, vamos explorar algumas destas abordagens ao tratamento da DH.

O colesterol como alvo

O colesterol é um tipo de molécula de gordura que se encontra em todo o corpo. Provavelmente conhece o seu papel na saúde do coração ou na produção de hormonas, mas talvez não saiba que é especialmente importante para a saúde das ligações entre as células do cérebro. Manter níveis óptimos de colesterol no cérebro é complicado; as moléculas de colesterol são grandes e é difícil para elas passarem livremente entre o cérebro e o sangue que circula pelo resto do corpo. Uma enzima especial, CYP46A1, ajuda a eliminar quantidades excessivas de colesterol no cérebro, mas pode deixar de funcionar corretamente na doença de Huntington.

A Asklepios BioPharmaceutical (AskBio) está a desenvolver uma terapia genética experimental que tem como alvo esta enzima. O medicamento da AskBio, AB-1001, é administrado diretamente nos tecidos cerebrais numa dose única em cada lado do cérebro através de uma cirurgia cerebral guiada por ressonância magnética. O AB-1001 diz ao organismo para produzir mais CYP46A1 para ajudar a restabelecer um melhor equilíbrio do colesterol no cérebro.

A AskBio espera que a reparação desta via do colesterol contribua para a saúde geral dos neurónios e possa também ajudar o cérebro a reduzir os seus próprios níveis da proteína huntingtina mutante sem afetar os níveis da huntingtina saudável. Atualmente, este medicamento está a ser estudado num pequeno grupo de pessoas com DH num ensaio de Fase I/II em França que começou no final de 2022. Embora ainda não haja notícias sobre a segurança ou a eficácia do medicamento, os resultados deste estudo de segurança determinarão se será efectuado um ensaio maior.

Preservar as ligações entre células cerebrais

As sinapses são as ligações entre as células cerebrais que lhes permitem comunicar. Por vezes, estas ligações deixam de funcionar tão bem como deveriam, e uma parte do sistema imunitário, chamada complemento, elimina-as. Este processo, denominado poda sináptica,

é especialmente importante nas fases iniciais do desenvolvimento do cérebro, mas ocorre ao longo da vida de uma pessoa.

É um pouco como aparar um arbusto que cresce demais num jardim e que pode bloquear a luz do sol ou monopolizar os nutrientes das plantas vizinhas. Uma proteína do complemento chamada C1q liga-se às sinapses em declínio, fazendo com que sejam eliminadas, para garantir que as sinapses saudáveis possam continuar a fazer o seu trabalho de forma eficaz.

Na DH, as proteínas C1q tornam-se hiperactivas e podem dizer ao resto do sistema do complemento para começar a destruir as células cerebrais saudáveis em vez das danificadas. Se os níveis da proteína C1q pudessem ser geridos, isso poderia ajudar a preservar as sinapses saudáveis durante mais tempo, para apoiar a resiliência do cérebro contra o aparecimento da DH. A empresa Annexon tem vindo a desenvolver uma terapia experimental para bloquear a C1q e acalmar a atividade excessiva do sistema do complemento.

ANX-005 é uma terapia de anticorpos que é administrada por via intravenosa; em 2022, foi concluído um ensaio de Fase II para verificar a sua segurança e eficácia em pessoas com DH. O estudo não teve um grupo placebo para comparar os efeitos do ANX-005 com a progressão natural da DH, pelo que os resultados são um pouco difíceis de interpretar. No entanto, os resultados indicam que os sintomas da DH foram estabilizados nalguns participantes, particularmente nos que começaram com um sistema de complemento mais ativo. A Annexon está a planear um estudo the Fase II/III maior e com controlo por placebo, a iniciar em 2024.

Atrasar a expansão somática

«Um dos principais objectivos da investigação da DH é encontrar opções para retardar ou parar o curso da doença. Outro objetivo importante é ajudar as pessoas com DH a manter a independência e a qualidade de vida durante mais tempo, controlando os sintomas da doença.»

O ADN está constantemente a ser desmontado e re-montado para ser usado como molde para fazer moléculas mensageiras chamadas ARN, que por sua vez codificam proteínas. As nossas células executam estas tarefas cerca de 2 biliões de vezes por dia - literalmente, têm tudo medido ao nanómetro. Isto também significa que há muitas oportunidades para cometer erros. O nosso corpo está preparado para isso e tem maquinaria para detetar e corrigir erros: As proteínas de reparação do ADN.

Certas partes do ADN representam um desafio extra para estas proteínas de auto-correção. Nas pessoas com DH, as proteínas de reparação de erros de correspondência do ADN são mais propensas a escorregar nas repetições CAG extra do gene da huntingtina, tal

como uma agulha pode ficar presa num risco de um disco. Por vezes, isto resulta em ainda mais repetições CAG - especialmente nas células do estriado, a parte do cérebro que controla o movimento e o humor.

Esta tendência para a extensão alargada do gene da huntingtina crescer ao longo do tempo chama-se instabilidade somática. Enquanto algumas células são mais propensas à expansão repetida do CAG ao longo do tempo, como no cérebro ou no fígado, este fenómeno é menos provável de ocorrer noutros tipos de células, como as do nosso sangue. Isto significa que os resultados da análise genética ao sangue de uma pessoa não seriam alterados ao longo do tempo pela instabilidade somática.

Alguns cientistas pensam que, à medida que as repetições CAG no gene da huntingtina aumentam de comprimento, as proteínas da huntingtina resultantes tornam-se ainda mais disfuncionais e tóxicas. Os cientistas ainda estão a compreender o que isto significa, mas acredita-se que a expansão somática contribui para a morte das células cerebrais na DH, tornando-a um alvo terapêutico fundamental para o tratamento da doença.

A LoQus23 e a Pfizer estão a investigar medicamentos para abrandar ou parar a expansão somática na parte mutada do gene da huntingtina com o objetivo de abrandar ou parar a progressão da DH. Embora ainda em fase inicial de desenvolvimento, estes medicamentos têm como alvo algumas das proteínas envolvidas na reparação dos erros de correspondência do ADN para atingir estes objectivos, e muitas outras empresas e investigadores académicos têm interesse em procurar tratamentos para a DH relacionados com a instabilidade somática.

Gerir os movimentos

Um dos principais objectivos da investigação da DH é encontrar opções para retardar ou parar o curso da doença. Outro objetivo importante é ajudar as pessoas com DH a manter a independência e a qualidade de vida durante mais tempo, controlando os sintomas da doença. Uma abordagem para isso é reduzir os movimentos involuntários que são comuns nas pessoas com DH, a coreia. Estes movimentos podem não ser incómodos para alguns, mas outros podem achar que a coreia perturba as actividades diárias ou a segurança.

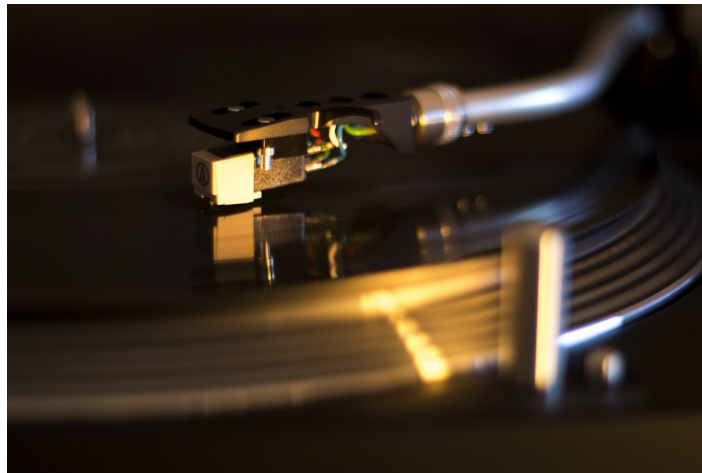
Existem atualmente três medicamentos disponíveis para tratar a coreia da DH. Cada um deles é tomado por via oral e emprega uma química medicamentosa semelhante para gerir os movimentos involuntários. A tetrabenazina (Nitoman/Tetmodis), a deutetabenazina (Austedo nos EUA, ainda não aprovada na Europa) e a valbenazina (INGREZZA nos EUA, ainda não aprovada na Europa). Todos limitam a atividade das proteínas VMAT2. Estas proteínas actuam como veículos de transporte para as mensagens químicas que são passadas entre as células cerebrais, especialmente a dopamina. A dopamina desempenha um papel no movimento, e a gestão dos seus níveis no cérebro pode ajudar a minimizar a coreia.

Embora estes três medicamentos sejam semelhantes, e existam outros medicamentos que

os médicos podem prescrever para os movimentos juntamente com outros sintomas da DH, ter opções para gerir a coreia é uma coisa boa. Um medicamento pode ser preferível a outros por uma série de razões, incluindo o custo, a dosagem e a frequência. O HDBuzz escreveu recentemente sobre a aprovação do INGREZZA pela FDA nos Estados Unidos em agosto de 2023, bem como sobre os outros medicamentos de gestão da coreia atualmente disponíveis para pessoas com DH. Pode ler mais sobre isso [aqui](#).

Melhorar a função

Os primeiros sinais da DH incluem, frequentemente, ligeiras perturbações na capacidade de uma pessoa para realizar actividades do dia a dia, tais como lidar com as suas finanças, lembrar-se de direcções e gerir as tarefas domésticas. Os médicos da DH utilizam frequentemente uma escala de classificação para medir a “Capacidade Funcional Total” (Total Functional Capacity - TFC), que engloba muitos aspectos da capacidade de uma pessoa viver e funcionar de forma independente. Manter a TFC durante mais tempo pode melhorar a qualidade de vida das pessoas, preservando a sua independência.



As proteínas de reparação de erros de correspondência do ADN são mais propensas a escorregar nas repetições CAG extra do gene da huntingtina, tal como uma agulha pode ficar presa num arranhão de um disco.

Autoria da imagem: [Webster2703](#)

A Prilenia tem estado a testar um medicamento para apoiar a capacidade funcional total em pessoas com DH. A pridopidina, que é tomada por via oral, tem sido estudada em seres humanos há mais de uma década, mas nenhum grande ensaio atingiu os seus objectivos de retardar a progressão da DH. A pridopidina ativa uma proteína chamada recetor sigma-1, que ajuda as células cerebrais a sobreviver sob stress.

O último estudo sobre a pridopidina, [PROOF-HD](#), foi concluído no início deste ano, mas os resultados são pouco claros. A pridopidina tem um bom perfil de segurança, mas não se verificou que melhorasse efetivamente a capacidade funcional total ou os sintomas de movimento em pessoas com DH. O medicamento pode ter sido útil durante o primeiro ano

em alguns participantes, aqueles que não estavam a tomar determinados medicamentos que alteram a dopamina. A Prilenia continua a analisar os dados e a realizar investigação adicional para interpretar estes resultados.

Melhorar a cognição

Os receptores NDMA são fundamentais para tarefas como a combinação e ligação de memórias, multitarefas e tomada de decisões eficazes - funções que se enquadram no âmbito da cognição. A Sage Therapeutics também espera que o seu medicamento melhore as alterações precoces destas capacidades de raciocínio nas pessoas com DH. O seu medicamento, SAGE-718, foi concebido para aumentar a atividade dos receptores NMDA para preservar a cognição nas pessoas com DH.

Um pequeno ensaio clínico inicial mostrou alguns resultados promissores em pessoas com DH. A Sage está agora a estudar a segurança, a eficácia e os efeitos do medicamento no desempenho cognitivo numa série de ensaios de Fase II denominados programa PERSPECTIVE. Dois destes ensaios estão atualmente a recrutar participantes na América do Norte; embora semelhantes, têm objectivos diferentes.

O estudo DIMENSION investiga a segurança e a eficácia do SAGE-718. O estudo SURVEYOR também avalia a segurança e a eficácia, e avalia também os efeitos do medicamento nas tarefas da vida quotidiana. O protocolo do estudo inclui simulações de realidade virtual de actividades como cozinhar uma refeição, utilizar transportes, fazer compras ou gerir dinheiro, bem como uma simulação de condução opcional.

Olhar para o futuro

As terapias de redução da huntingtina têm dominado o panorama da investigação da DH, mas esta é uma entre muitas abordagens ao tratamento da DH. Estão constantemente a ser descobertos e explorados novos caminhos para o tratamento da DH. Esta é uma das razões pelas quais os estudos de investigação observacional como o Enroll-HD são tão importantes; quanto maior for o nosso conhecimento da biologia da DH, melhor será a nossa compreensão de como tratá-la e mais alvos de medicamentos serão revelados para combater a doença e gerir os seus sintomas.

Apesar de todos os casos de DH resultarem de um único gene, isso não significa que os sintomas de todas as pessoas irão progredir da mesma forma. Num mundo ideal, haveria múltiplas estratégias disponíveis para tratar e abrandar a DH que poderiam ser ajustadas aos sintomas e à genética de cada indivíduo. Mais ferramentas na caixa de ferramentas é uma coisa boa, e as estratégias de tratamento descritas neste artigo são apenas algumas das possibilidades atualmente em investigação na DH de algumas das muitas empresas que trabalham para trazer opções às famílias com DH.

relações com todas as empresas mencionadas neste artigo. Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...

GLOSSÁRIO

Capacidade Funcional Total Uma escala standardizada de avaliação funcional na DH, utilizada para avaliar a capacidade para trabalhar, gerir finanças, desempenhar tarefas domésticas e tarefas de cuidados pessoais

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

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

observacional Um estudo em que as avaliações ou medidas são feitas em voluntários humanos mas em que não são aplicados quaisquer fármacos ou tratamentos experimentais

terapias tratamentos

eficácia Uma medida que avalia se o tratamento funciona ou não

dopamina Um químico sinalizador (neurotransmissor) envolvido no controlo de movimento, humor e motivação

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.

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

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.

© HDBuzz 2011-2024. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilhalgual 3.0 Não Adaptada .

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

hdbuzz.net

Criado a 19 de Janeiro de 2024 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/352>

Parte do texto desta página ainda não foi traduzido. É mostrado no idioma original. Estamos a trabalhar para traduzir todos os conteúdos o mais brevemente possível.