

Conferência de Terapêuticas da Doença de Huntington 2024 - Dia 3

Editado por Dr Rachel Harding, Dr Leora Fox, e Dr Sarah Hernandez

27 de Março de 2024

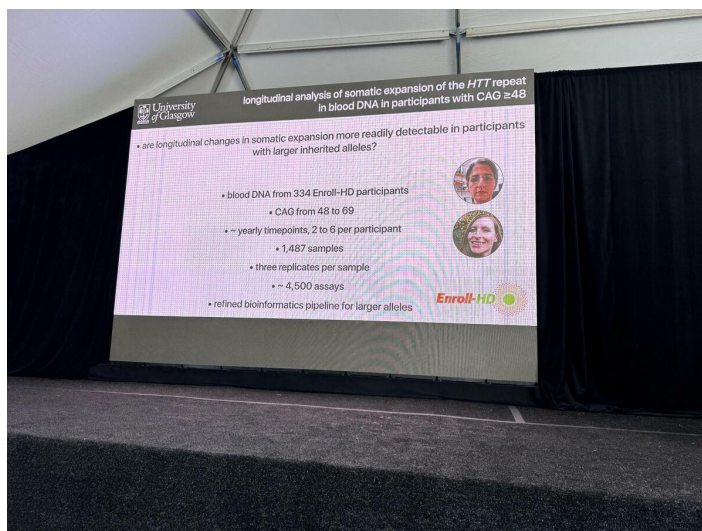
Escrito por Dr Rachel Harding, Dr Leora Fox, e Dr Sarah Hernandez

Traduzido por Madalena Esteves | Publicado originalmente a 07 de Março de 2024

O HDBuzz está de volta para o último dia da Conferência de Terapêuticas para a Doença de Huntington da CHDI: Quinta-feira, 29 de fevereiro, em Palm Springs, Califórnia. Este artigo resume as nossas actualizações em tempo real da conferência numa linguagem acessível à comunidade.

Dos genes aos medicamentos

A sessão da manhã centrar-se-á na forma como a genética humana está a impulsionar o desenvolvimento de terapêuticas. Os “modificadores genéticos” são genes que influenciam quando os sintomas da DH aparecem, e os dados humanos são extremamente valiosos para descobrir novos alvos para os medicamentos.



Para medir a forma como o número de CAGs se altera num indivíduo ao longo do tempo, os cientistas estão a utilizar amostras de sangue dos fantásticos participantes no Enroll-HD!

Os cientistas só conseguem encontrar estes modificadores quando têm acesso a enormes quantidades de dados genéticos, pelo que cada pessoa de uma família com DH que contribuiu com amostras e assinou os formulários de consentimento desempenhou um papel importante em todas estas descobertas.

Vanessa Wheeler: expansão de CAGs e modificadores da DH

A primeira oradora da manhã é Vanessa Wheeler, do Massachusetts General Hospital e da Harvard Medical School. A equipa de Vanessa é especialista em instabilidade somática (expansão de CAGs) e tem estado ocupada a investigar modificadores.

Vanessa fala-nos do trabalho de um grande consórcio de cientistas que colaboraram num grande esforço de equipa para fazer a melhor ciência possível. Muito do que sabemos sobre os genes que afectam o aparecimento da DH provém destes estudos de associação no genoma total (GWAS). Começaram por analisar os modificadores num conjunto de dados muito grande - de mais de 12.000 pessoas de famílias DH! Com uma quantidade tão grande de dados, podem começar a analisar que genes modificadores podem contribuir para que sintomas da DH, como o movimento ou o pensamento.

O mais recente estudo destacou genes modificadores conhecidos, como o FAN1 e o MSH3, bem como uma série de novos genes, como o MED15 e o POLD. Isto é muito interessante para os investigadores da DH, que estão sempre à procura de novos alvos possíveis para os medicamentos ou de formas de alterar a evolução da DH. Com base nestes novos dados, Vanessa propõe um modelo da DH em duas fases - primeiro, a expansão do CAG devido a uma reparação defeituosa do ADN, seguida dos efeitos nocivos de outras proteínas que perturbam a biologia normal das células.

Vanessa e os seus colegas de Harvard estão a tentar ver como é que os modificadores humanos influenciam as expansões CAG em modelos de ratinhos da DH. A eliminação destes genes modificadores no ratinho pode ter efeitos de alongamento ou encurtamento das repetições CAG. Um dos novos modificadores no modelo de ratinho de Vanessa é um gene chamado HMGB1. Outros cientistas da DH já têm estado a trabalhar no HMGB1 porque este se cola à huntingtina e desempenha um papel na reparação do ADN - esta é uma ligação interessante.

Vanessa está a propor diferentes papéis para os seus modificadores favoritos no processo de expansão da repetição CAG e noutras partes da biologia da DH. Quando a ciência entra em território novo, é interessante ouvir muitas perspectivas em reuniões globais como esta!

Darren Monckton: biomarcadores da DH para acompanhar a progressão da doença

A seguir temos Darren Monckton da Universidade de Glasgow. Darren apresentará o trabalho recente da sua equipa sobre os biomarcadores da DH - diferentes medições que os cientistas e os clínicos podem utilizar para acompanhar a evolução da doença ao longo do tempo ou a forma como esta é afetada por um tratamento.

Um dos desafios da criação de medicamentos que combatam a expansão somática é medir se o medicamento está a funcionar ao longo do tempo. A expansão somática ocorre muito lentamente ao longo da vida de uma pessoa, por isso como podemos medir as diferenças num período de tempo mais curto, como num ensaio clínico? Ainda mais complicado é o

facto de as alterações na DH estarem a acontecer no cérebro! Não podemos retirar um pedaço do cérebro para medir os efeitos de um medicamento, como podemos fazer com órgãos como o fígado. A equipa de Darren tem estado a investigar amostras de sangue para ver se isto pode funcionar como um substituto conveniente, seguro e fiável.

A equipa do Darren é especialista em fazer análises muito detalhadas do código genético. Desenvolveram uma tecnologia fixe para medir pequenas alterações no número de CAG que ocorrem ao longo do tempo. Utilizando sangue de pessoas que generosamente doaram amostras para o ENROLL-HD, conseguem ver padrões gerais de expansão somática à medida que a DH se agrava. Quando olham para o nível de cada pessoa, vêem que existe uma grande variação na forma como os seus números CAG mudam.

A principal coisa a medir é a forma como o número CAG muda num indivíduo ao longo de um período de tempo razoável, como 1-3 anos. Isto não é fácil! Para descobrir tudo isto, utilizaram muitas amostras diferentes da fantástica e generosa comunidade da DH. A equipa do Darren tem feito todo o tipo de matemática científica para descobrir exatamente quantas medições são necessárias para detetar, com precisão e fiabilidade, uma alteração no número CAG a partir de amostras de sangue, independentemente da idade da pessoa ou do número inicial de repetições CAG.

As medições mais fiáveis provêm de pessoas com repetições CAG muito longas, como as que causam a DH juvenil. Darren e a sua equipa estão a trabalhar para garantir que conseguem fazer boas medições em todos os casos, o que seria importante para o recrutamento para ensaios clínicos. Darren está também a explorar estas ideias noutras doenças causadas por expansões de repetições CAG, como as doenças do movimento e do equilíbrio chamadas ataxias.

A conferência apresentou muitos trabalhos no domínio da instabilidade somática. A capacidade de medir com fiabilidade a forma como o comprimento de CAG se altera no sangue e de o relacionar com o que acontece no cérebro será inestimável quando os esforços de investigação conduzirem a ensaios clínicos.

Alice Davidson: perspectivas sobre a doença de Fuchs

A próxima é Alice Davidson. Ela é uma oftalmologista que estuda a doença de Fuchs, uma doença ocular causada por uma repetição de triplete. O seu trabalho sobre os modificadores genéticos pode informar a investigação sobre a DH - é sempre fantástico ver a troca de ideias entre disciplinas!

A doença de Fuchs é causada por uma repetição de letras CTG no código do ADN. Alice descobriu que estas CTGs se tornam mais longas ao longo do tempo, tal como as CAGs na DH. A sua equipa descobriu isto utilizando tecido ocular doado por pessoas com a doença de Fuchs. A Alice e a sua equipa utilizam muitas tecnologias fixes para realmente entrar nos

detalhes das alterações ao código de ADN ao longo de todo o genoma dos diferentes modelos de Fuchs. As expansões CTG parecem estar a ocorrer nos tipos de células oculares que são mais vulneráveis na doença de Fuchs.

Na DH, as repetições CAG superlongas encontram-se nas células cerebrais mais vulneráveis. Na doença de Fuchs, isto está a acontecer nos olhos. Descobertas semelhantes sobre a expansão das repetições em diferentes doenças reforçam a nova hipótese de que a instabilidade somática é um dos principais factores de desenvolvimento dos sintomas. A equipa de Alice descobriu mesmo que alguns dos mesmos genes modificadores descobertos pelos investigadores da DH parecem estar a surgir também na doença de Fuchs.

Outra linha de investigação do seu laboratório revela que as alterações na forma como os genes se ligam e desligam nas células oculares também podem contribuir para a doença de Fuchs. Algumas das palestras de ontem sugerem que isto também está a acontecer na DH. Há aqui muitos paralelismos interessantes nas técnicas e descobertas de investigadores de dois campos diferentes! Quanto mais, melhor.

Carlos Bustamante: cuidados de saúde personalizados e medicamentos para todos

«A conferência foi marcada por muito trabalho no domínio da instabilidade somática. A capacidade de medir de forma fiável como o comprimento da repetição CAG se altera no sangue e de o relacionar com o que acontece no cérebro será inestimável quando os esforços de investigação conduzirem a ensaios clínicos. »

Carlos Bustamante, Fundador e Diretor Executivo da Galatea Bio, falou sobre a forma como podemos trabalhar no sentido de possibilitar cuidados de saúde personalizados e medicamentos para todas as pessoas.

Carlos começa por nos recordar o poder da sequenciação do ADN e o quanto aprendemos sobre as relações mundiais e as doenças com a evolução das tecnologias. Salienta também a importância da diversidade na investigação humana em grande escala. Como já ouvimos esta manhã, os estudos genéticos podem conduzir a alvos de medicamentos, mas Carlos partilha a estatística de que cerca de 95% do que sabemos provém do estudo de populações europeias brancas. Trata-se não só de um problema ético e moral, mas também de um problema científico, se quisermos ter a certeza de que dispomos de toda a informação necessária para desenhar medicamentos.

Carlos sugere que podemos aprender coisas completamente novas e encontrar novos caminhos para a terapia, se nos comprometermos a estudar a genética de mais famílias com DH em África e na Ásia, e de populações mais diversas na América do Norte, América do Sul e Europa. Utiliza o exemplo dos estudos sobre a transmissão da COVID-19 para mostrar que não só os factores sociais, mas também os factores genéticos, contribuíram para quem ficou doente quando o vírus começou a espalhar-se nos EUA.

A Galatea Bio está a construir uma grande base de dados e um biobanco que se centra numa população mais diversificada. Isto permite-lhes fazer previsões mais precisas sobre os factores de risco das pessoas para doenças cardíacas e outras perturbações, com base na sua genética. Embora a Galatea se concentre em questões de saúde relevantes para uma população muito mais vasta, a comunidade de investigação em DH pode aprender com esta abordagem mais inclusiva para reforçar a informação genética que alimenta a nossa linha de descoberta de medicamentos.

Sahar Gelfman: como o gene da huntingtina varia num milhão de pessoas

Sahar Gelfman partilhou o trabalho do Regeneron Genetics Center. A Regeneron tem estado a analisar a forma como o gene da huntingtina varia em quase um milhão de pessoas diferentes!

A abordagem da Regeneron permitir-nos-á compreender melhor a frequência com que a mutação da DH ocorre em pessoas de diferentes ascendências de todo o mundo e qual o intervalo de números CAG que se verifica. Estão a utilizar técnicas genéticas e estatísticas sofisticadas em muitas amostras para identificar quando as pessoas podem ter sido mal diagnosticadas com DH e outras doenças de repeções. Verificam que a incidência da DH e a variação dos números CAG são semelhantes às relatadas anteriormente por outros investigadores.

Apesar de vermos frequentemente a DH ser relatada como ocorrendo em cerca de 1 em cada 10.000 pessoas, a partir deste estudo com muitos e muitos dados, parece, de facto, mais perto de 1 em cada 2.000 pessoas com 40 ou mais CAGs neste conjunto de dados em particular. Também se observam níveis mais elevados de DH em pessoas de ascendência europeia. No entanto, não existem muitas amostras de pessoas fora da Europa e da América do Norte, devido a vieses históricos e à exclusão. Muitas pessoas estão a trabalhar para corrigir este viés de amostragem, para que possamos ter uma visão dos verdadeiros números.

O que está a acontecer na clínica

O melhor foi guardado para o fim, com a sessão final a cobrir ACTUALIZAÇÕES SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS!

David Margolin: ensaio de Fase ½ do AMT-130 em curso na uniQure

Em primeiro lugar, uma atualização de David Margolin da uniQure sobre o ensaio de Fase ½ em curso do AMT-130, uma terapia genética para reduzir a huntingtina que envolve uma cirurgia cerebral para administrar o medicamento em áreas profundas do cérebro que são afectadas pela DH. O medicamento é embalado num vírus inofensivo que é injetado em

áreas específicas do cérebro através de uma cirurgia bem controlada. Trata-se de uma terapêutica única, pelo que as pessoas que são tratadas só têm de fazer a cirurgia uma vez e, depois, os seus níveis de huntingtina devem ser reduzidos permanentemente.

Este facto é interessante porque significa que, se este medicamento funcionar, poderá ser uma abordagem de administração única. Por outro lado, se as coisas não correrem como todos esperamos, podem ser más notícias. Por este motivo, a UniQure fez imensos testes de segurança em todo o tipo de animais com DH e o ensaio em pessoas decorreu muito lentamente para garantir que tudo corria bem.

A UniQure está a realizar dois ensaios ao mesmo tempo, nos EUA e na Europa. Ambos os ensaios estão a testar uma dose elevada e uma dose baixa do medicamento, mas apenas o ensaio dos EUA tem um braço placebo - pessoas que são operadas mas não recebem o medicamento.

David está a resumir os resultados da questão mais importante a que este ensaio irá responder: se o medicamento é seguro e tolerável. De um modo geral, o medicamento parece ser seguro e os efeitos secundários que ocorreram podem ser geridos com tratamento. Escrevemos sobre a maioria destes resultados no final do ano passado, que pode encontrar aqui: <https://pt.hdbuzz.net/355>

De seguida, a UniQure explorou os resultados preliminares, perguntando se o medicamento pode ter efeitos benéficos no abrandamento dos sinais e sintomas da DH. As coisas parecem estar bem, mas é difícil dizer, uma vez que poucas pessoas no ensaio estão sob efeito do medicamento há muito tempo. Por isso, ainda não podemos esperar uma diferença conclusiva. Outras medições que a uniQure analisou também estavam bem, e possivelmente houve alguns efeitos positivos.... No entanto, é demasiado cedo para ter a certeza com um número tão pequeno de pessoas neste ensaio.

A mensagem principal é que não aconteceu nada de muito mau nas pessoas que receberam o medicamento. Isto é muito importante, uma vez que esta é a primeira terapia genética para a DH a passar para a clínica e nós tínhamos muito pouca ideia de como uma terapia única como esta poderia funcionar em pessoas com DH. David partilhou que a uniQure terá outra atualização com mais dados em junho.

Amy-Lee Bredlau: Atualização da PTC Therapeutics sobre o ensaio de Fase 2 do PTC-518

Amy-Lee Bredlau da PTC Therapeutics partilhou uma atualização sobre um ensaio de Fase 2 com o PTC-518, um medicamento tomado por via oral para reduzir a huntingtina.

O medicamento oral que a PTC está a desenvolver para a DH é designado por modulador de splicing; este funciona para diminuir a huntingtina, marcando a sua cópia de mensagem e enviando a molécula de mensagem para o caixote do lixo da célula para que a proteína huntingtina não seja produzida.



A equipa do HDBuzz divertiu-se imenso na Reunião de Terapêuticas do CHDI - esperamos que todos tenham gostado das actualizações!

Autoria da imagem: Meghan Donaldson, HDF

Antes de testar este fármaco em pessoas, a equipa da PTC testou se este poderia reduzir a huntingtina em diferentes modelos celulares de DH, bem como no cérebro de ratinhos que modelam a DH. Verificaram níveis de huntingtina eram mais baixos no sangue e no cérebro - o que é importante, uma vez que conseguir que os medicamentos actuem no cérebro pode ser muito complicado.

O passo seguinte é testar se o medicamento é seguro em pessoas, o que está a ser feito no ensaio PIVOT-HD. A PTC foi uma das primeiras empresas a adotar o sistema de estadiamento HD-ISS e recrutou pessoas para os seus ensaios nas fases 2 e 3. Escrevemos anteriormente sobre o sistema de estadiamento HD-ISS, sobre o qual pode ler aqui: <https://pt.hdbuzz.net/325>

As pessoas no ensaio receberam 5 ou 10 mg do medicamento, enquanto algumas pessoas receberam apenas um placebo. O estudo está a decorrer na América do Norte, Europa e Austrália. Estamos agora a ver dados provisórios de um pequeno grupo de apenas 33 pessoas que participaram no ensaio. Parece que o PTC-518 foi bastante seguro e não se registaram alterações significativas nos níveis de NfL - um biomarcador que nos informa sobre a saúde geral do cérebro.

De forma importante, verificaram os níveis de huntingtina são reduzidos no sangue de uma forma dependente da dose - isto significa que as pessoas que receberam mais medicamento tiveram uma maior redução da huntingtina. Não foram apresentados dados sobre se a redução está a ocorrer no sistema nervoso central, como o cérebro ou o fluido que banha o cérebro, mas esperamos que a PTC partilhe essa informação na sua próxima atualização formal, que está prometida para breve.

Peter McColgan, Jonas Dorn e Marcelo Boareto da Roche

Seguiram-se duas palestras de três cientistas: Peter McColgan, Jonas Dorn e Marcelo Boareto da Roche.

Peter começou por se concentrar nos biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), o fluido que banha o cérebro. Os níveis de diferentes proteínas biomarcadoras encontradas neste fluido podem dar-nos informações sobre diferentes aspectos da saúde do cérebro. Peter e o pessoal da Roche estão a analisar estes biomarcadores a partir do LCR que recolheram no ensaio clínico GENERATION-HD1, que infelizmente foi interrompido em 2021 devido a preocupações de segurança. Esse ensaio estava a testar o medicamento tominersen para baixar a HTT.

As pessoas que receberam uma dose baixa de tominersen tinham níveis mais baixos de huntingtina, mas níveis baixos de NfL, YKL-40 e outros marcadores de saúde cerebral. As pessoas que receberam uma dose muito maior do medicamento tiveram uma redução maior da huntingtina, mas aumentaram os níveis de NfL e de marcadores cerebrais que indicam que o cérebro estava doente. Estes resultados ajudaram a Roche a decidir quais as doses a utilizar no ensaio em curso do tominersen, o GENERATION-HD2, de modo a obter bons níveis de redução da huntingtina, mas sem deixar as células cerebrais doentes. O ensaio GENERATION-HD2 está a decorrer em muitos locais em todo o mundo e tem agora mais de 50% dos participantes recrutados.

Os biomarcadores digitais, como uma aplicação que mede a velocidade do toque dos dedos ou o desenho de formas, permitem a recolha de dados todos os dias, e não apenas quando alguém vai à clínica para fazer testes. Jonas conta como estas medições frequentes de biomarcadores digitais podem dar-nos uma imagem diferente de como as pessoas estão e de como a progressão da doença pode ser afetada pelo medicamento.

No futuro, isto pode permitir que a mesma quantidade de informação seja obtida a partir de grupos mais pequenos de pessoas, de modo a que muitos ensaios diferentes possam ter lugar mais rapidamente e nos levem a tratamentos para a DH mais rapidamente. Jonas e a sua equipa estão a comparar os biomarcadores digitais que mediram com outras medidas tradicionais, como a imagiologia cerebral. Estão a ver alguns resultados promissores! Os dados sugerem que estes biomarcadores digitais são medidas robustas da forma como a DH progride.

Nesta apresentação tripla da Roche, vamos agora ouvir Marcelo Boareto, que nos vai falar sobre estudos de história natural. Estes estudos não testam o efeito de um medicamento, mas seguem pessoas com e sem DH para ver como a doença progride à medida que envelhecem. Os estudos de história natural ajudam os investigadores a compreender o que esperar em termos de alterações na trajetória da doença nos ensaios clínicos da DH. Quanto mais compreendermos a evolução normal da DH, melhor podemos avaliar se um medicamento está a alterar a progressão da DH e se está a ajudar as pessoas com DH.

Para muitas medidas, as pessoas do grupo placebo do GENERATION-HD1 que não tomavam o medicamento pareciam inicialmente estar a melhorar. Mas depois seguiram o mesmo curso que seria de esperar do estudo da história natural - o efeito placebo pode ser forte! Agora que a Roche analisou o efeito placebo e a forma como este se compara com a progressão natural da doença, esta informação pode ser utilizada para conceber melhor ensaios futuros que tenham em conta o efeito placebo.

Swati Sathe: actualizações do estudo de história natural SHIELD-HD

Swati Sathe, do CHDI, partilhou dados do SHIELD-HD, um estudo de história natural que foi iniciado pela Triplet Therapeutics. Estavam a trabalhar na instabilidade somática, mas infelizmente a empresa fechou.

Este estudo foi concebido para observar as pessoas com DH antes de começarem a apresentar sintomas e segui-las durante 120 semanas. Foram recolhidas muitas amostras diferentes das pessoas neste estudo, como o fluido que banha o cérebro, sangue e ressonâncias magnéticas. O principal objetivo do estudo era compreender como o número de repetições CAG muda ao longo do tempo e acompanhar a progressão da DH com as diferentes amostras recolhidas e testes realizados. O estudo foi realizado em 9 locais em 5 países diferentes.

Após o encerramento da Triplet, a fundação de investigação da DH CHDI (que acolhe esta conferência) assumiu o estudo para garantir que estas preciosas amostras e todos os dados recolhidos até à data não seriam desperdiçados e poderiam ser utilizados para ajudar a informar futuros ensaios. O sistema de estadiamento HD-ISS também foi utilizado neste estudo. A sua incorporação em ensaios clínicos e em estudos de história natural ajudará os investigadores a identificar estadios específicos da doença para que os medicamentos avancem mais rapidamente, fazendo-os corresponder às pessoas que mais beneficiarão.

A equipa do CHDI analisou que medidas se alteraram ao longo do estudo, tais como pontuações em testes de movimento, volume de áreas cerebrais vulneráveis e outras métricas. Também compararam os seus dados com outros estudos, como o TRACK-HD. A grande riqueza de dados gerada por todos os participantes do SHIELD-HD informará quais os melhores testes e medições a utilizar ao longo de um ensaio de medicamentos, para que haja melhores hipóteses de detetar se um tratamento está a funcionar.

É tudo o que temos para este ano! A Conferência de Terapêuticas da Doença de Huntington 2024 foi um olhar fantástico sobre os ensaios em curso, a investigação futura e dados fantásticos. Esperamos que todos nos acompanhem no próximo ano!

Leora Fox trabalha para a Huntington's Disease Society of America, que tem relações com empresas farmacêuticas que estudam a DH e forneceu financiamento a investigadores mencionados neste artigo. Sarah Hernandez é funcionária da Hereditary Disease

Foundation, que forneceu ou está a fornecer financiamento a investigadores mencionados neste artigo. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

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.

repetição CAG A porção de ADN no início do gene DH, que contem a sequência CAG repetida muitas vezes, e que é anormalmente longo nas pessoas que vão desenvolver DH.

biomarcador qualquer tipo de teste - incluindo análises sanguíneas, testes de raciocínio e ressonâncias magnéticas ao cérebro - que consegue medir ou predizer 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.

DH juvenil Doença de Huntington em que os sintomas começam antes dos 20 anos.

splicing o corte de mensagens de ARN, para remover regiões não codificantes e juntar as regiões codificantes.

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.

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

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

© 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 04 de Abril de 2024— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/359>

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.