

# Notícias positivas do ensaio SELECT-HD da Wave Life Sciences

Os resultados do ensaio clínico SELECT-HD foram divulgados, com notícias encorajadoras para esta terapia de redução da huntingtina selectiva para o alelo



Escrito por [Dr Rachel Harding](#) 02 de Julho de 2024

Editado por [Dr Tamara Maiuri](#) Traduzido por [Madalena Esteves](#)

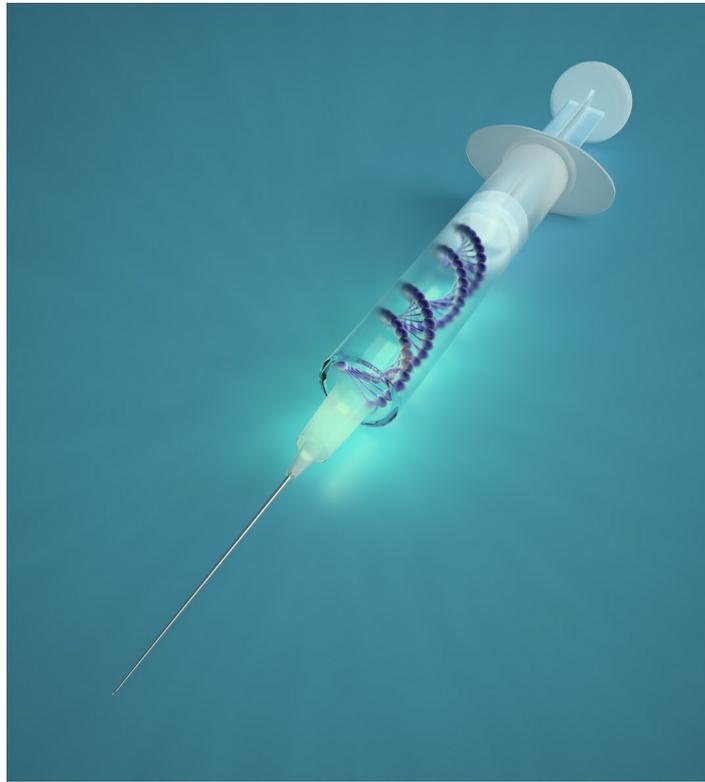
Publicado originalmente a 26 de Junho de 2024

---

**N**o dia 25 de junho de 2024, a Wave Life Sciences partilhou os resultados do seu ensaio clínico SELECT-HD. Este ensaio testou um medicamento chamada WVE-003, concebido para reduzir apenas a forma expandida e prejudicial da proteína huntingtina (HTT) encontrada em pessoas com doença de Huntington (DH). Os dados divulgados hoje fornecem actualizações positivas sobre a segurança deste medicamento, bem como sobre o seu bom funcionamento. Vamos a isso!

## Redução de um alelo específico - o que é isso?

As terapias de redução da HTT são uma das principais abordagens que estão atualmente a ser testadas em ensaios clínicos, com o objetivo de retardar ou parar a progressão da DH. Tal como o nome sugere, todas estas terapias têm como objetivo reduzir a quantidade da proteína HTT nociva que é produzida nas pessoas que têm DH.



*O WVE-003 é uma terapia com oligonucleótidos antisense, administrada por punção lombar*

Uma vez que todos nós herdamos duas cópias de cada gene - uma da mãe e outra do pai - quase todas as pessoas que têm DH terão herdado uma cópia normal do gene HTT e uma cópia expandida do gene HTT, que tem mais de 36 repetições de letras de ADN "CAG". O gene HTT expandido produz uma forma expandida da proteína HTT que se pensa ser prejudicial. Ao reduzir a quantidade desta proteína nociva, os cientistas esperam que isso possa melhorar os sinais e sintomas da DH.

Existem muitas abordagens diferentes que os cientistas estão a adotar para tentar baixar os níveis da proteína HTT nas pessoas com DH. Muitas das que estão atualmente em ensaios clínicos têm como alvo tanto os níveis de HTT normal como de HTT expandida, pelo que ambas as formas da proteína são reduzidas. É o caso do tominersen, desenvolvido pela Roche; do AMT-130, desenvolvido pela uniQure; e do PTC-518, desenvolvido pela PTC Therapeutics.

A Wave está a adotar uma abordagem diferente da destas empresas, uma vez que a sua terapia visa apenas a forma expandida da HTT. O WVE-003 é um oligonucleótido antisense que explora alterações muito específicas de uma só letra no código genético que só se encontram no gene HTT expandido. Os cientistas da Wave pensam que este facto é importante porque a proteína HTT normal tem muitas funções importantes a desempenhar nas células do nosso corpo. Assim, ao manter o nível da proteína normal e ao reduzir os níveis apenas da HTT expandida, o seu medicamento poderá ser mais seguro e ter menos efeitos secundários.

Esta abordagem tem alguns inconvenientes. Todas as pessoas interessadas em participar num ensaio para este medicamento precisam primeiro de fazer um teste genético. Apenas as pessoas que têm as alterações específicas nas letras que são alvo do medicamento, designadas SNP3, são elegíveis para esta terapia. Isto significa que, atualmente, apenas uma parte das pessoas com DH pode ser tratada com o WVE-003. Com base nos dados genéticos actuais, os cientistas estimam que se trata de cerca de 40% da população de doentes.

O WVE-003 é administrado às pessoas que participam no ensaio SELECT-HD por punção lombar. É a mesma forma de administração do tominersen, outro oligonucleótido antisense ou terapia ASO. Isto representa um pouco mais de fardo para as pessoas que recebem este medicamento do que, por exemplo, um medicamento em forma de comprimido, uma vez que tem de ser administrado por um especialista numa clínica com equipamentos específicos.

## Como é que o SELECT-HD foi concebido?

O estudo tinha dois braços diferentes: um braço de dose única e um braço de dose múltipla. O braço de dose única testou uma única injeção do medicamento em várias doses e depois acompanhou os participantes ao longo de quase 90 dias. O braço de dose múltipla testou três repetições da dose mais baixa administrada em intervalos de 8 semanas e os participantes foram acompanhados durante quase 200 dias. Ambos os braços do estudo tinham um grupo de controlo com placebo que recebeu punções lombares que não administraram o medicamento.

**«O mais importante para um ensaio de Fase 1 / 2 como este é garantir que a terapia que está a ser testada é segura.»**

O ensaio incluiu 45 pessoas no braço de dose única e 23 pessoas no braço de dose múltipla. Em ambos os braços, a maioria dos participantes encontra-se na fase 2 ou 3, com apenas duas pessoas na fase 0 no braço de dose única, tal como definido pelo HD Integrated Staging System. Todas as pessoas no ensaio foram monitorizadas em avaliações clínicas, fizeram exames de ressonância magnética aos seus cérebros e deram amostras de líquido cefalorraquidiano em intervalos regulares.

## Quais foram as conclusões do ensaio?

### A segurança em primeiro lugar

O mais importante para um ensaio de Fase 1 / 2 como este é garantir que a terapia que está a ser testada é segura. No braço de dose única do estudo, os efeitos secundários sentidos pelas pessoas que receberam o medicamento ou o placebo foram aproximadamente os mesmos, o que sugere que este regime de dosagem é seguro e que o medicamento foi bem

tolerado. No braço de dose múltipla, foram observados mais efeitos secundários ligeiros e moderados nos participantes que receberam o medicamento. Não se registaram efeitos adversos graves na dose de 30 mg em nenhum dos grupos.

Outra medida que o ensaio analisou é o neurofilamento de cadeia leve, frequentemente designado por NfL, um biomarcador da saúde do cérebro. Nas pessoas com DH, os níveis de NfL tendem a aumentar com o tempo, uma vez que níveis mais elevados de NfL indicam geralmente que o cérebro está a ficar mais doente. Neste ensaio, a Wave descobriu que as pessoas tratadas com o medicamento tiveram alterações nos seus níveis de NfL semelhantes às das pessoas que receberam o placebo.

Houve algumas pessoas cujos níveis de NfL subiram acima dos do grupo de controlo com placebo, mas estes dados não foram discriminados por fase da DH ou regime de dosagem nos dados apresentados. Num ensaio tão pequeno, é difícil dizer exatamente o que isto pode significar, mas é algo a que a Wave e outros estarão atentos à medida que este programa for avançando.

De um modo geral, as notícias são largamente positivas no que respeita à segurança. Os dados recolhidos até agora indicam que o WVE-003 é geralmente bem tolerado, com efeitos secundários limitados nas doses testadas.



*Os dados deste ensaio mostram que apenas os níveis da proteína HTT expandida estão a diminuir, o que demonstra que o WVE-003 está a funcionar como previsto*

### **Redução selectiva da HTT expandida**

O próximo aspeto crítico a ser avaliado neste ensaio é se o WVE-003 reduz de facto seletivamente os níveis da proteína HTT expandida nociva, deixando intacta a proteína saudável normal. Ao analisar as alterações nos níveis de HTT expandida, tanto no braço de dose única como no braço de dose múltipla deste ensaio, os níveis de proteína foram reduzidos nos participantes que tomaram o medicamento em comparação com os que tomaram o placebo. Em ambos os braços, este efeito demonstrou ser estatisticamente significativo, o que significa que podemos estar muito confiantes nas alterações dos níveis de HTT expandida afectados por este medicamento - boas notícias!

No braço de dose única, o facto de o participante receber 30, 60 ou 90 mg do medicamento não pareceu fazer muita diferença, e todos eles levaram a uma redução de 20-30% da HTT expandida em comparação com o placebo. O que é interessante verificar é que esta dose única de medicamento produziu um efeito de redução sustentada da HTT medida até 90 dias mais tarde, o que sugere que este medicamento se mantém e continua a atuar durante um período de tempo bastante longo. Do mesmo modo, no braço multidoso, foi observada uma redução de 44% dos níveis de HTT expandida no dia 197 do ensaio, 12 semanas após o último tratamento com o WVE-003. Este tipo de dados é útil para ajudar os cientistas a descobrir o tipo de estratégia de dosagem que poderão utilizar no futuro.

Os dados apresentados pela Wave também mostram que os níveis da proteína HTT normal não são afectados em grande medida e, possivelmente, até aumentam um pouco com o tratamento. Mais uma vez, esta é uma boa notícia. Mostra que o WVE-003 parece estar a alterar apenas os níveis da proteína HTT expandida, deixando intactos os níveis de HTT normal.

### **Outras medidas do ensaio**

Este ensaio não foi concebido para avaliar se o WVE-003 tem impacto nos sinais ou sintomas da DH. Demonstrar a redução efectiva da HTT com um medicamento é muito diferente de demonstrar que o medicamento é modificador da doença, um termo utilizado para descrever uma terapia que pode retardar ou parar a DH. No entanto, a Wave realizou alguns estudos exploratórios neste ensaio para analisar possíveis alterações na estrutura cerebral, bem como outras medições clínicas.

Foram efectuados exames de ressonância magnética aos participantes do ensaio para medir a forma como uma região do cérebro chamada caudado se alterava ao longo do tempo. O caudado fica mais pequeno com o tempo nas pessoas com DH. As pessoas no braço multidoso do ensaio pareceram ter talvez um pouco menos de alterações no tamanho do seu caudado ao longo do tempo. Outra região do cérebro, chamada ventrículos, também registou o mesmo tamanho que as pessoas que não tomaram o medicamento. Nenhum destes resultados foi estatisticamente significativo, mas se se confirmarem num estudo posterior, poderão sugerir que o WVE-003 está a abrandar a morte de células no cérebro. No entanto, atualmente, os dados são promissores, mas inconclusivos.

**«Esta é a primeira vez que um medicamento demonstrou ter impacto apenas na forma nociva expandida da HTT, o que constitui um grande marco para a comunidade da DH. »**

O ensaio também avaliou o Total Motor Score (TMS), uma métrica clínica que avalia os sintomas de movimento em pessoas com DH. Quanto mais elevada for a pontuação, mais avançados são os sintomas. Mais uma vez, os dados parecem apontar para uma ligeira diminuição do TMS nas pessoas do ensaio que receberam o WVE-003 durante pouco mais de seis meses, em comparação com o placebo. Se isto for verdade, será uma boa notícia, mas precisaremos de um estudo muito maior para ter a certeza.

# O que é que se segue para o WVE-003?

De um modo geral, os resultados do ensaio SELECT-HD são positivos: o medicamento parece ser largamente seguro e funciona como pretendido para reduzir eficazmente apenas a HTT expandida. Esta é a primeira vez que um medicamento demonstrou ter impacto apenas na forma nociva expandida da HTT, o que constitui um grande marco para a comunidade da DH. Há também algumas sugestões positivas de que o medicamento pode estar a ajudar os sinais e sintomas da DH, mas precisamos de mais dados para ter a certeza disso.

É de notar que os ensaios de Fase 1 / 2 como este são, por definição, muito pequenos: até sabermos que o medicamento é seguro, não queremos testá-lo em muitas pessoas. Com estes dados de segurança encorajadores em mãos, o próximo passo é testar este medicamento numa coorte muito maior de pessoas para descobrir se o WVE-003 pode realmente retardar ou parar a progressão da DH.

Tendo em conta os dados encorajadores, a equipa da Wave está a pensar numa possível via para a aprovação acelerada do WVE-003 para o tratamento da DH. Começaram mesmo a elaborar o projeto do seu próximo estudo, que seria muito maior (cerca de 150 pessoas) e se centraria em testar o WVE-003 em pessoas com DH de fase 1 ou 2. Estamos ansiosos por saber mais da Wave nos próximos meses sobre o seu próximo estudo.

---

*Os autores não têm conflitos a declarar. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)*

---

## GLOSSÁRIO

**estatisticamente significativo** algo que é improvável que tenha surgido por acaso de acordo com um teste estatístico

**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.

**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.

**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.

**coorte** um grupo de participantes num estudo de investigação clínica

**Alelo** uma das duas cópias do gene

**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-Compartilha Igual 3.0 Não Adaptada .

O HDBuzz não é um recurso de aconselhamento médico. Para mais informações, visite [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Criado a 17 de Fevereiro de 2025 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/371>