

Apertem os cintos: A terapia genética AMT-130 parece abrandar os sinais da doença de Huntington num ensaio clínico de fase I/II

Mais boas notícias para a comunidade da DH provenientes da uniQure, cuja terapia genética de administração única parece ser segura e mostra indícios de abrandamento dos sinais e sintomas da doença



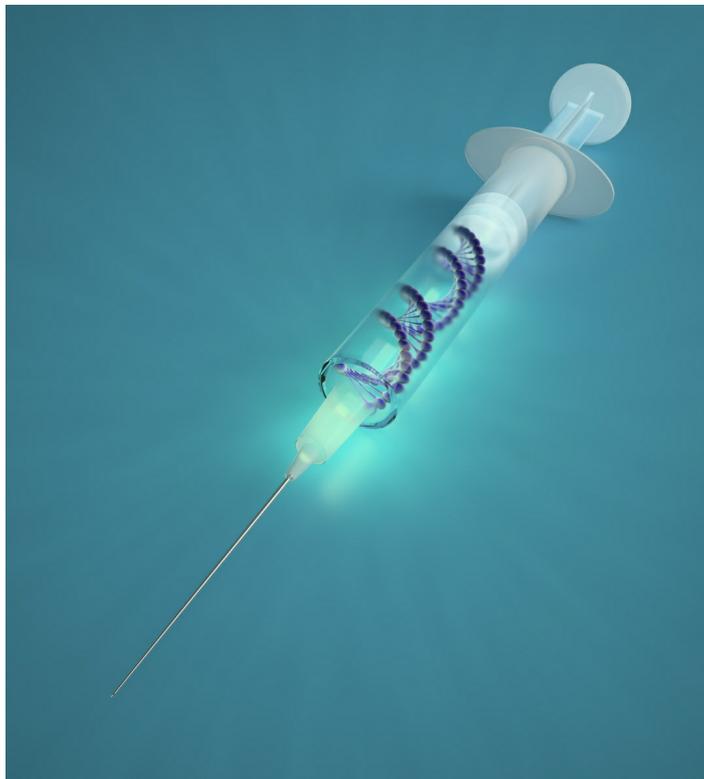
Escrito por [Dr Rachel Harding](#) 16 de Julho de 2024

Editado por [Dr Sarah Hernandez](#) Traduzido por [Madalena Esteves](#)
Publicado originalmente a 10 de Julho de 2024

Novos dados da uniQure, que desenvolveu uma terapia genética de administração única para a doença de Huntington (DH) denominada AMT-130, indicam que o medicamento é relativamente seguro e pode ser capaz de abrandar os sinais e sintomas da DH. O AMT-130 está atualmente a ser investigado em ensaios clínicos de fase I/II na Europa e nos EUA, que se centram principalmente na segurança do medicamento. Estes novos dados são muito encorajadores, por isso vamos ver o que tudo isto significa!

O que é o AMT-130?

Desenvolvido pela uniQure, o AMT-130 é a primeira terapia genética para a DH. Tal como muitas das outras terapias que estão a ser testadas na clínica neste momento, tem como objetivo reduzir os níveis da proteína da DH, a huntingtina, no cérebro. O que a torna um pouco diferente, no entanto, é o facto de o AMT-130 ser uma terapia genética de administração única; é administrada apenas uma dose do medicamento ao longo da vida.



O AMT-130 é uma terapia genética de administração única que tem como objetivo reduzir os níveis da molécula de proteína da DH, a huntingtina, no cérebro

O AMT-130 é constituído por um vírus inofensivo preenchido com material genético que contém as instruções para reduzir a quantidade de huntingtina em cada célula que o vírus infecta no cérebro. O medicamento é administrado a pessoas com DH através de um tipo muito especializado de cirurgia cerebral que o administra nos espaços cheios de líquido do cérebro, conhecidos como ventrículos.

Tudo isto era obviamente bastante assustador quando o AMT-130 foi desenvolvido pela primeira vez e não sabíamos até que ponto o medicamento era seguro. O facto de o medicamento ser administrado apenas uma vez significa que os efeitos do medicamento, bons ou maus, não podem ser anulados.

A uniQure efectuou um grande número de estudos antes de testar o AMT-130 em pessoas, que decorreram ao longo de anos utilizando muitos tipos diferentes de modelos animais de DH. Mesmo quando a uniQure começou a testar o AMT-130 em pessoas em 2019, fê-lo muito lentamente, começando com apenas algumas pessoas corajosas que se inscreveram de forma altruísta para testar esta terapia inovadora. Só quando tudo parecia bem após estas primeiras cirurgias é que começaram a dar o medicamento a mais pessoas.

HD-GeneTRX-1 e HD-GeneTRX-2 - dois ensaios para o AMT-130 em dois continentes

Existem, de facto, dois ensaios clínicos a testar o AMT-130 em pessoas com DH: o HD-GeneTRX-1 nos EUA e o HD-GeneTRX-2 na Europa. Em conjunto, 39 participantes dos ensaios receberam uma dose elevada de AMT-130, uma dose baixa de AMT-130 ou uma cirurgia simulada, o que significa que os participantes foram submetidos a uma cirurgia mas não lhes foi administrado qualquer medicamento. Todos os participantes no ensaio são seguidos durante 4 anos após a cirurgia, onde são efectuados todos os tipos de medições clínicas, de biomarcadores, de imagens cerebrais e outras.

O principal objetivo de ambos os ensaios é investigar se o AMT-130 é seguro para as pessoas. Para além disso, são recolhidos muitos outros dados ao longo do processo que podem indicar até que ponto o AMT-130 está a funcionar bem e como pode ter impacto nos sinais e sintomas da DH.

Desde o início dos ensaios, o AMT-130 tem tido um percurso um pouco acidentado. Nas primeiras pessoas tratadas, tudo parecia estar a correr bem, mas em agosto de 2022, efeitos secundários graves foram relatados em algumas pessoas que receberam a dose elevada de AMT-130. Felizmente, as coisas voltaram ao normal após uma pausa de 3 meses no recrutamento para o ensaio, e a uniQure partilhou a boa notícia de que o seu ensaio continuará como planeado, com novas medidas de segurança em vigor.

Desde a breve pausa no ensaio, a uniQure comunicou progressos constantes com sinais de que este medicamento parece ser seguro. Houve também alguns indícios de tendências nos dados recolhidos de todos os participantes do estudo que pareciam sugerir que o medicamento poderia estar a ter um efeito em alguns sintomas da DH, embora isto fosse apenas um sinal e não fosse conclusivo.

Algumas coisas a ter em conta com esta última atualização

É importante notar que os dois ensaios ainda não terminaram, os dados mais recentes são uma atualização provisória. Ainda há mais de 2 anos de dados a serem recolhidos para a maioria das pessoas. De facto, apenas 12 pessoas que receberam a dose baixa (de um total de 13 neste grupo) e 9 pessoas que receberam a dose alta (de um total de 20 neste grupo) estão na marca dos 24 meses.

Dada a forma árdua como este medicamento é administrado, demora muito tempo até que todos sejam operados, mesmo depois de estarem inscritos. Isto significa que o número de pessoas de onde provêm os dados desta publicação é muito reduzido, pelo que devemos ser muito cautelosos na forma como interpretamos os resultados - ainda não sabemos como isto se irá processar num grupo maior de pessoas durante um período de tempo mais longo.

Outro aspeto importante a ter em conta é que todas as comparações nesta publicação de dados são feitas com dados da história natural e não com controlos com placebo. Os dados da história natural acompanham as pessoas com DH ao longo das suas vidas para ver como os seus sintomas, imagens cerebrais, biomarcadores e outras medidas clínicas mudam ao longo do tempo. Isto é muito diferente de um grupo placebo que é submetido aos mesmos procedimentos que as pessoas que recebem os medicamentos, com a única diferença de que não recebem efetivamente o medicamento. O efeito placebo pode ser muito poderoso, por isso, se estivermos a utilizar dados da história natural como base, devemos ser cautelosos nas comparações directas que estabelecemos. Esta decisão foi tomada porque só existem dados completos para as pessoas no grupo da cirurgia simulada até aos 12 meses.



Uma vez que os ensaios que testam o AMT-130 foram lançados lentamente por razões de segurança, a recolha de dados dos participantes nos ensaios também está a ser feita lentamente. O maior número de dados recolhidos ao longo do tempo ajuda a clarificar os resultados.

Tendo tudo isto em conta, esta atualização continua a ser bastante empolgante, por isso, apertem os cintos!

Quais são as últimas notícias sobre o AMT-130?

Segurança

A boa notícia é que o AMT-130, tanto na dose baixa como na alta, parece ser relativamente seguro. Existem efeitos controláveis que esperaríamos ver após uma cirurgia cerebral, como dores de cabeça e dores associadas ao procedimento. No entanto, a parte importante é que nenhum novo efeito secundário grave foi relatado desde que o ensaio foi interrompido em agosto de 2022, o que é uma boa notícia.

NfL - informações sobre a saúde do cérebro

Uma medida importante para monitorizar a saúde geral do cérebro é o biomarcador neurofilamento de cadeia leve, muitas vezes chamado NfL. Como a DH tem um efeito prejudicial na saúde do cérebro, os níveis de NfL aumentam ao longo do tempo à medida que a DH progride. Por conseguinte, as medições de NfL podem dizer-nos duas coisas: Em

primeiro lugar, se a terapêutica pode estar a causar danos e, em segundo lugar, se a terapêutica pode estar a abrandar a progressão da doença e, por conseguinte, a abrandar a taxa a que os níveis de NfL aumentam ao longo do tempo em alguém com DH.

Em actualizações anteriores da uniQure, ficámos a saber que há um pico inicial nos níveis de NfL. Isto é de esperar em qualquer tratamento que exija cirurgia cerebral, uma vez que a própria cirurgia irá reduzir temporariamente a saúde geral do cérebro. O que é importante é o facto de ser de curta duração - o pico inicial é seguido por um rápido declínio dos níveis de NfL nos 6-8 meses seguintes à cirurgia. A análise dos níveis de NfL após o pico inicial é onde se encontram os pormenores mais interessantes - é isto que nos dirá se o AMT-130 está a melhorar a saúde do cérebro e a abrandar a progressão da DH.

Na última publicação de dados, em dezembro de 2023, apenas 6 pessoas do grupo de dose baixa e 2 pessoas do grupo de dose alta tinham chegado aos 24 meses. Agora, há 12 pessoas do grupo de dose baixa e 9 pessoas do grupo de dose alta que atingiram a marca dos 24 meses. Ter dados de mais pessoas ajuda-nos a ter uma imagem mais clara do efeito que o AMT-130 está a ter no NfL 2 anos após o tratamento.

Os novos dados mostram que as pessoas tratadas com a dose baixa e alta de AMT-130 têm níveis de NfL significativamente abaixo do que seria esperado, sugerindo que o declínio da saúde do cérebro está a ser retardado em comparação com as pessoas que não foram tratadas com AMT-130. Embora isto pareça *incrivelmente* excitante, trata-se ainda de um conjunto de dados muito pequeno, pelo que não devemos ter demasiadas esperanças.

Medidas clínicas

A uniQure também analisou medidas clínicas para ter uma ideia do efeito que o AMT-130 pode ter no abrandamento ou paragem dos sintomas da DH. Especificamente, analisaram a Escala Unificada Composta de Avaliação da Doença de Huntington, ou cUHDRS. Trata-se de um conjunto de testes que mede a capacidade de uma pessoa com DH para realizar tarefas diárias, o controlo dos movimentos, a capacidade de prestar atenção e a memória. Em geral, a cUHDRS é conhecida por ser a forma mais sensível de medir a progressão clínica da DH.

No final do dia, as medidas clínicas serão a leitura mais importante. O que todos nós queremos é ter um medicamento que seja eficaz a abrandar ou a parar a progressão dos sinais e sintomas clínicos da DH. Em comparação com um estudo de história natural, a progressão da doença foi retardada em cerca de 80% nas pessoas que tomaram a dose elevada de AMT-130. Isto sugere que o AMT-130 pode estar a ter um efeito no abrandamento da progressão da DH, medida pela cUHDRS. Mais uma vez, estes são apenas dados de 9 pessoas, pelo que devem ser interpretados com cautela.



As contribuições altruístas dos participantes nos ensaios clínicos da DH ao longo dos anos conduziram-nos a este ponto emocionante em que estamos cada vez mais perto de terapias modificadoras da doença.

A cUHDRS é composta por muitas medidas clínicas diferentes, incluindo a Capacidade Funcional Total (TFC) e a Pontuação Motora Total (TMS). Olhando para estas medidas individuais, o efeito do AMT-130 é menos óbvio, embora haja uma sugestão de uma tendência para abrandar a progressão dos sintomas da DH. Não querendo ser um disco riscado, mas, mais uma vez, o pequeno número de pessoas cujos dados estão a ser analisados nesta fase significa que temos de ter cuidado para não tirar conclusões demasiado fortes.

Outras medidas que a UniQure não comunicou desta vez

Curiosamente, esta atualização não incluiu novas informações sobre se os níveis da proteína huntingtina estão a ser reduzidos pelo medicamento, o efeito que esperamos que este medicamento tenha no cérebro. Também não obtivemos novas informações sobre o que a imagiologia cerebral nos pode dizer sobre a forma como o AMT-130 está a funcionar. Esperamos que a uniQure nos dê actualizações sobre estas duas medidas na próxima vez que partilharem dados.

O que é que tudo isto significa?

De um modo geral, esta atualização é entusiasmante, positiva e certamente motivo para um otimismo muito cauteloso. Dito isto, isto não significa que o AMT-130 seja uma cura para a DH, ainda há um longo caminho a percorrer. Precisamos de mais dados de mais pessoas durante períodos de tempo mais longos para termos a certeza do efeito que este medicamento está realmente a ter no abrandamento dos sintomas da DH. No entanto, o facto de o medicamento parecer relativamente seguro e de existirem sinais positivos sobre a forma como pode estar a ajudar a abrandar os sintomas é uma boa notícia para a comunidade da DH.

O que se segue para o AMT-130?

Recentemente, a FDA concedeu à AMT-130 a designação de Terapia Avançada de Medicina Regenerativa (RMAT) - a primeira vez que isto aconteceu para uma terapêutica da

DH. Esta designação proporciona-lhes interações mais frequentes com a FDA e uma revisão prioritária dos seus dados, de modo a que, se chegar o momento de apresentarem um pedido de aprovação regulamentar, possam meter mãos à obra para obter uma aprovação acelerada.

A uniQure revelou que espera reunir-se com a FDA no segundo semestre de 2024 para continuar as suas discussões sobre o desenvolvimento do AMT-130. Nessas conversas, eles esperam definir um caminho para obter a aprovação do AMT-130 para a DH.

Muitas coisas para agradecer

Por vezes, quando chove, chove a cântaros! Ultimamente, temos tido o que parece ser um dilúvio de notícias positivas e encorajadoras sobre os ensaios clínicos da DH e, certamente, no HDBuzz, sentimo-nos gratos. Não foi há muito tempo que o dilúvio de notícias estava a transmitir uma mensagem muito diferente e muito mais difícil, de que muitos medicamentos não estavam a funcionar como esperávamos.

Então, o que é que mudou? Bem, é importante lembrar que mesmo quando os ensaios clínicos não nos dão os resultados que esperávamos, ainda há muito a aprender com a riqueza dos dados que são recolhidos. Todas as horas altruístas na clínica das pessoas com DH que se inscrevem nestes ensaios contam muito. Os ricos conjuntos de dados que ajudam a gerar têm um enorme impacto na forma como os cientistas compreendem como as diferentes terapias podem funcionar nas pessoas, e o que podem mudar e melhorar para nos dar a melhor hipótese de sucesso. Os seus contributos permitiram-nos chegar a este ponto empolgante em que ainda temos muitas achas na fogueira e estamos a aproximar-nos de terapias modificadoras da doença.

O futuro dos ensaios clínicos da DH é brilhante, graças à resiliência, fortaleza e sacrifício de tantas pessoas com DH que corajosamente se dispuseram a testar estes medicamentos experimentais. Estamos-lhes eternamente gratos e estamos a apertar o cinto para ver o que vem a seguir.

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar. [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

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.

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.

© 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

Criado a 19 de Fevereiro de 2025 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/372>