



Conferência Hereditary Disease Foundation (HDF) 2024 - Dia 1

Leia as actualizações dos ensaios clínicos e da investigação científica sobre a doença de Huntington do Dia 1 do Simpósio Bienal Milton Wexler da HDF 2024 #HDF2024



Escrito por Dr Rachel Harding, Dr Tamara Maiuri, e Dr Sarah Hernandez

12 de Agosto de 2024

Editado por Dr Sarah Hernandez

Traduzido por Madalena Esteves

Publicado originalmente a 09 de Agosto de 2024

A equipa do HDBuzz esteve de volta a Boston este ano para tweetar em directo as actualizações do Simpósio Bienal Milton Wexler organizado pela Hereditary Disease Foundation (HDF), o primeiro dos quais teve lugar em 1998! Este é um evento de 4 dias que reúne quase 300 líderes mundiais na investigação da doença de Huntington (DH) para partilhar os seus dados actuais, gerar novas ideias e aproximar-nos de um tratamento para a DH.

“Ainda bem que estão sentados para isto”

A nossa primeira palestra é de Fyodor Urnov, que nos fará uma actualização sobre a edição do cérebro com CRISPR para fins terapêuticos. Interessante! O Dr. Urnov começa por nos recordar o caminho percorrido pela investigação sobre o cérebro nos últimos anos, afirmando que nos pode dar uma “dose saudável de otimismo”.



A HDF tem desde há muito a missão de apoiar e promover jovens investigadores neste domínio. Antes da conferência, os jovens investigadores da área reuniram-se para partilhar a sua investigação, discutir questões pendentes na área e formar colaborações para avançar no sentido de uma terapêutica.

Começou por nos mostrar uma linha cronológica de dados que conduziram a medicamentos para edição de ADN. Foi uma explosão nas últimas décadas! Tudo isto culminou com o desenvolvimento de um medicamento aprovado para doenças do sangue. O HDBuzz escreveu recentemente sobre esse medicamento, chamado Casgevy.

Fyodor vai falar-nos dos factores de progresso do CRISPR, a revolucionária tecnologia de edição de genes, e de como se baseiam uns nos outros. Vamos lá!

Fyodor trabalha com Jennifer Doudna, uma das inventoras do CRISPR. Quem melhor para ter na equipa DH para nos ajudar a desenvolver medicamentos!? De forma muito entusiasmante, mostra dados sobre uma empresa com que trabalha, a Intellia Therapeutics, e como estão a avançar com tratamentos baseados no CRISPR para outras doenças cerebrais, com mais de 700 participantes. Impensável há apenas alguns anos!

E tudo isto foi impulsionado por uma descoberta científica que foi feita há apenas 12 anos e pela qual Jennifer recebeu um prémio Nobel. É espantoso! Fyodor continua a afirmar: "Ainda bem que estão sentados para isto", enquanto nos fala de mais ciência brilhante que nos está a deixar boquiabertos.

O CRISPR está a ser utilizado para outras doenças, mas o que se aprende com estas doenças pode ser aperfeiçoado para ser utilizado na DH. Para isso, serão necessários esforços de muitas empresas, que planeiam “encadear” numa plataforma de curas CRISPR, juntando os conhecimentos de todos.

Fyodor está a partilhar uma plataforma que pode ser mudar o jogo das doenças genéticas. Fala de um mundo onde as crianças que têm um gene que pode ser editado podem potencialmente ter uma cura em 4 anos por 25-70 milhões de dólares. Atualmente um sonho que pode tornar-se realidade em breve.

Agora passa à parte boa - terapêuticas para a doença de Huntington! Ele está a partilhar a sua investigação para corrigir a versão expandida da huntingtina (HTT), a molécula que causa a DH. À medida que a tecnologia CRISPR melhora rapidamente, o mesmo acontece com as opções para a DH. Existem muitos tipos diferentes de CRISPR, por isso temos todos os tipos de ferramentas na caixa de ferramentas para descobrir o melhor caminho a seguir para potencialmente fazer uma terapia genética para a DH.

Fyodor faz uma previsão arrojada de que haverá um medicamento baseado em CRISPR para o colesterol dentro de 3 anos. Isto proporcionará um registo regulamentar para os medicamentos baseados em CRISPR, tornando o caminho mais claro para doenças como a DH. Fyodor fala-nos dos sucessos das abordagens CRISPR noutras doenças, uma vez que a informação proveniente destes ensaios clínicos ajudará a informar as estratégias terapêuticas para a DH.

Para a DH, Fyodor e a sua equipa estão a planear utilizar o CRISPR para alterar a forma como o gene HTT é montado - algo chamado “splicing”. Farão isto especificamente para atingir apenas a cópia expandida do HTT que causa a doença.

Como numa abordagem de um filme de super-vilões, vão utilizar algo chamado “exão venenoso”. Sinistro... Tudo o que isto significa é que vão emendar um pedaço de código genético que faz com que a cópia expandida da HTT seja enviada para o caixote do lixo celular.

«Fyodor deixou o grupo com uma grande esperança de que o medicamento CRISPR atualmente aprovado, Casgevy, juntamente com a enorme quantidade de dados que estão a avançar para outras doenças, seja a maré alta que levante o barco da terapêutica CRISPR para a DH. »

Até agora, só fizeram isto em células numa placa de Petri, mas esta abordagem parece bastante promissora. Utilizando esta técnica, conseguem reduzir a quantidade da cópia expandida da HTT em cerca de 70%. Impressionante no mundo da biologia molecular!

Outro desafio para as terapias genéticas da DH é conseguir introduzir o fármaco CRISPR no cérebro, o que não é tarefa fácil. Em vez de um vírus inofensivo habitualmente utilizado para levar este tipo de fármacos ao cérebro, pequenas moléculas transportadoras

chamadas nanopartículas lipídicas parecem fazer o truque, pelo menos em ratos e células cultivadas numa placa.

Fyodor deixou o grupo com uma grande esperança de que o medicamento CRISPR atualmente aprovado, Casgevy, juntamente com a enorme quantidade de dados que estão a avançar para outras doenças, seja a maré alta que levante o barco da terapêutica CRISPR para a DH.

Uma luz ao fundo do túnel?

A nossa segunda e última palestra desta noite é do único Ed Wild, cofundador da HDBuzz. Ele vai partilhar uma atualização emocionante sobre os ensaios clínicos no espaço da DH.

Ed começa por nos recordar o ponto da situação da última vez que nos reunimos para este encontro, em 2022 - tínhamos acabado de receber uma série de notícias tristes e decepcionantes sobre muitos ensaios clínicos da DH, que os leitores do HDBuzz recordarão bem.

Ed lembra-nos que a jornada de todos com a DH começa com más notícias, mas temos de nos voltar a erguer e unirmo-nos para gerar boas notícias. Recentemente, tivemos um dilúvio de boas notícias, muito necessárias, de muitas empresas que procuram medicamentos para a DH, que ele irá analisar agora.

A primeira empresa e medicamento de que Ed fala é o tominersen da Roche. Trabalharam arduamente para analisar os dados do ensaio GENERATION-HD1 para determinar se existe um caminho a seguir para este medicamento.

Atualmente, estão a avançar com o GENERATION-HD2, um ensaio de Fase 2 para testar o tominersen em pessoas mais jovens com sintomas menos pronunciados de DH e com uma dose mais baixa do medicamento. Testar medicamentos no início da DH era anteriormente um desafio, uma vez que é difícil determinar se o medicamento está a funcionar em alguém que não tem sintomas claros. Isto é agora possível porque cientistas e médicos especialistas em DH se juntaram para elaborar um novo sistema de estadiamento da DH para descobrir o que poderiam medir em pessoas mais jovens.

O facto de as empresas estarem a passar a testar medicamentos em fases mais precoces não significa que seja demasiado tarde para as pessoas que já desenvolveram sintomas. É provável que algo que funcione para prevenir ou abrandar a DH também funcione em pessoas em fases mais avançadas.



Ed Wild partilhou uma visão geral empolgante do espaço clínico da DH, que teve uma série de excelentes notícias em 2024. Também partilhou algumas ideias sobre o novo visual do hotel onde se realiza a conferência.

[Pode saber mais sobre o ensaio GENERATION-HD2 da Roche num artigo recente do HDBuzz]. (<https://pt.hdbuzz.net/339>)

Ed passou então a falar das boas notícias recentes da PTC Therapeutics, que foi recentemente abordada pelo HDBuzz. A PTC Therapeutics está a testar o seu medicamento PTC-518, que é uma pequena molécula que se toma sob a forma de comprimido. O PTC-518 baixa os níveis de HTT de uma forma dependente da dose, ou seja, quanto mais medicamento se toma, maior é a redução.

Um novo dado que aprendemos com a sua recente atualização foi que a redução dos níveis de HTT não conduz inevitavelmente a níveis elevados de NfL, que indica danos nos neurónios. Embora isto pareça óbvio, na verdade não o sabíamos até há pouco tempo.

Os ensaios anteriores que testaram a redução da HTT mostraram todos um pico nos níveis de NfL - uma molécula que aumenta quando as células cerebrais são danificadas. Por isso, os cientistas pensavam que isto estava a causar coisas como o inchaço do cérebro devido ao medicamento ou a uma cirurgia ao cérebro, mas ninguém sabia realmente. Até agora! As pessoas que receberam PTC-518 tinham níveis estáveis de NfL, o que sugere que a redução da HTT em si não foi a causa de um aumento transitório dos níveis de NfL em ensaios clínicos anteriores. Boas notícias!

Também ficámos a saber que este tipo de medicamento, chamado modulador de splice, parece ser seguro no tratamento da DH. Este é o mesmo tipo de terapêutica que o medicamento branaplam da Novartis que foi suspenso, pelo que esta é também uma boa notícia muito bem-vinda.

A PTC também demonstrou que as pessoas que tomavam o PTC-518 tinham sintomas de DH que pareciam avançar mais lentamente, o que talvez sugira que o medicamento está a fazer o que esperamos. No entanto, este é um pequeno ensaio, pelo que temos de

interpretar esta informação com algum cuidado. A PTC está a avançar para um ensaio de Fase 3 do PTC-518.

Em seguida, Ed partilhou uma atualização da Wave Life Sciences, que também abordámos recentemente. A Wave está a testar uma estratégia de redução da HTT que visa especificamente a cópia expandida da HTT. Isto deixa a cópia não expandida em paz, para trabalhar no corpo e no cérebro, para desempenhar as suas funções normais. Mais uma vez, parece que o WVE-003 parece estar a fazer exatamente isto!

Ed sugere que nos mantenhamos atentos aos dados do NfL deste estudo, uma vez que os dados mostram um certo pico em algumas pessoas. Ed pensa que os investigadores da DH precisam de juntar as suas cabeças para perceber isto antes de testarmos este medicamento em mais pessoas.

Quando as coisas vão na direção certa, são fáceis de interpretar. Mas coisas já confusas podem confundir a nossa interpretação. Por isso, é melhor proceder com cautela.

Ed está agora a fornecer uma atualização do ensaio uniQure, sobre o qual pode ler mais aqui Este ensaio está a testar mais uma estratégia de redução da HTT; esta envolve uma dose única de um medicamento administrado por um vírus inofensivo através de uma cirurgia ao cérebro. Com este tipo de abordagem, as coisas têm de avançar muito lentamente para garantir a segurança em cada passo do processo.

«Ed lembra-nos que a jornada de todos com a DH começa com más notícias, mas temos de nos voltar a erguer e unirmo-nos para gerar boas notícias.»

O medicamento da uniQure, AMT-130, causou um pico inicial de NfL. Este facto era esperado, uma vez que qualquer cirurgia ao cérebro danifica, pelo menos temporariamente, algumas células cerebrais. No entanto, parece que o NfL volta à linha de base, e possivelmente cai abaixo da linha de base - veremos se esta tendência se mantém!

Embora a uniQure também tenha partilhado dados que sugerem que o AMT-130 abrandou a progressão da doença, mais uma vez, é importante notar que se trata de um pequeno número de pessoas. Por isso, os resultados aqui também devem ser interpretados com cautela. No entanto, qualquer movimento da agulha é uma notícia bem-vinda para nós!

Segue-se uma atualização da [Skyhawk Therapeutics, que divulgou recentemente os dados do seu ensaio de Fase 1 que testa um medicamento para baixar a HTT, chamado SKY0515, que pode ser tomado sob a forma de comprimido]. (<https://pt.hdbuzz.net/373>)

Embora não tenham divulgado muitos dados com esta atualização, mostraram que são capazes de baixar a HTT de forma dependente da dose. Portanto, o medicamento faz o que eles querem! Estão agora a avançar para um terceiro braço do estudo que irá testar o SKY0515 em pessoas com DH.

Ed partilhou uma breve atualização sobre o Prilenia. Ed referiu que a pridopidina não conseguiu atingir os objectivos primários ou secundários do ensaio recente que testou este medicamento. Apesar deste revés, deve ter visto algumas notícias sobre como a Prilenia planeia avançar.

Em última análise, a Prilenia espremeu os dados após o fim do ensaio para tentar obter alguma informação. Estes dados não são conclusivos, uma vez que o estudo não foi concebido para o testar. Sob esta lente extremamente distorcida, a Prilenia pensa que os neurolépticos podem afetar a forma como o medicamento funciona.

Os neurolépticos são medicamentos antipsicóticos frequentemente prescritos a pessoas com DH para controlar os sintomas psiquiátricos, como a depressão, que estão por vezes associados à DH. Esta é uma parte fundamental do tratamento para muitas pessoas com DH.

Ed está um pouco preocupado com a confusão gerada em torno dos neurolépticos. Antes de tomarmos decisões sobre que medicamentos as pessoas com DH devem tomar, ele acredita que devemos ser informados por dados de ensaios clínicos.

Qualquer pessoa a quem tenham sido prescritos neurolépticos pelo seu neurologista não deve deixar de tomar a medicação sem falar primeiro com a sua equipa médica. Seria necessário realizar primeiro um ensaio clínico cego para tirar conclusões sobre a forma como os neurolépticos afectam a gravidade da DH.

O Ed começou então com uma longa explicação sobre as estrelas em Londres - aparentemente ele está a dedicar-se à astrofotografia.... De uma forma que só o Ed sabe fazer, uma saída moderadamente auto-congratatória foi usada para embrulhar e comparar os medicamentos para a DH com as estrelas que temos à vista.

Isto é tudo para o Dia 1. A equipa do HDBuzz estará de volta para o Dia 2 com algumas actualizações científicas fresquinhas!

Sarah é funcionária da Hereditary Disease Foundation. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

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.

terapias tratamentos

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

as regiões codificantes.

CRISPR Um sistema para edição de ADN de forma precisa

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

NfL biomarcador de saúde cerebral

© HDBuzz 2011-2025. 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 31 de Março de 2025— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/374>