

# Conferência Hereditary Disease Foundation (HDF) 2024 - Dia 4

Leia a nossa compilação de tweets ao vivo de ensaios clínicos e investigação científica sobre a doença de Huntington no 4º dia do Simpósio Bial Milton Wexler 2024 da HDF #HD2024



Escrito por [Dr Sarah Hernandez](#) e [Dr Rachel Harding](#)

14 de Agosto de 2024

Editado por [Dr Sarah Hernandez](#) e [Dr Rachel Harding](#)

Traduzido por [Madalena Esteves](#)

Publicado originalmente a 13 de Agosto de 2024

## **E** stamos de volta para o último dia da conferência da [Hereditary Disease Foundation!](#) **Descoberta fortuita?**

O primeiro orador é o cofundador e editor emérito do HDBuzz, Jeff Carroll. O laboratório de Jeff estuda a DH em ratinhos e em células numa placa de Petri e investiga diferentes tratamentos potenciais.



*A Rachel Harding, do HDBuzz, foi galardoada com o Prémio Jovem Investigador Nancy S Wexler 2024! Atribuído a um jovem investigador no campo da DH que reflecta o mais alto calibre de excelência, diligência e pensamento criativo, a Rachel personifica o que o prémio pretende honrar.*

*Autoria da imagem: Lauren Byrne*

A primeira história que Jeff nos conta é sobre o desenvolvimento de ferramentas que reduzem a HTT. Ele está a utilizar algo chamado ASO, ou oligonucleótido anti-sense. Talvez já tenha ouvido falar deles se acompanhou os ensaios da Roche, uma vez que o tominersen é um ASO que reduz a HTT.

A equipa de Jeff verificou que, quando reduziam a HTT com ASOs, o grau de instabilidade somática parecia diminuir. Mas afinal isso não se deve à redução da quantidade de proteína HTT, mas a uma estranha peculiaridade da forma como os ASOs funcionam para atingir as moléculas de mensagem genética. Isto não significa que os ASOs que reduzem a HTT reduzam a instabilidade somática nas células-chave que os investigadores da DH têm como alvo. As doses teriam de ser muito elevadas para o conseguir e, nesse caso, poderia haver efeitos indesejáveis fora do alvo. Ainda assim, é uma observação interessante - a ciência é estranha!

A capacidade das ASOs para influenciar a instabilidade somática deixou Jeff curioso para saber se outras ferramentas que reduzem a HTT também afectam a instabilidade somática. Assim, repetiu as suas experiências com outra ferramenta para reduzir a HTT, as proteínas de dedo de zinco, ou ZFPs. Estas funcionam de uma forma completamente diferente dos ASOs, ligando-se às repetições CAG na própria molécula de ADN e não na molécula de mensagem genética (ARN).

Mais uma vez, verificam que as ZFPs diminuem o nível de instabilidade somática nos modelos de ratinhos que estudaram. Jeff especula que isto pode abrir caminho a novas abordagens para pensar no tratamento da instabilidade somática, decorando o ADN do gene da DH com coisas como as moléculas ZFP.

A segunda história que Jeff nos está a contar é o seu trabalho com ASOs para reduzir especificamente a cópia expandida da HTT. Colaborou com a Wave Life Sciences nestas experiências.

Ele está a ter em conta o fragmento super tóxico HTT1a sobre o qual escrevemos ontem numa palestra de Gill Bates. Uma vez que esta é a forma de HTT que causa aglomerados de proteínas pegajosas, Jeff procurou ver se estes eram afectados em ratinhos tratados com estes ASOs. E eram! Os aglomerados de HTT nos ratinhos tratados com os ASOs que reduzem a HTT foram drasticamente reduzidos.

Verificaram também que as alterações nos genes que são mais activados ou desactivados na DH são restauradas quando os ratinhos são tratados com os ASOs. Jeff pensa que os tratamentos que afectam os genes que se ligam ou desligam podem também ter o bônus

adicional de influenciar a instabilidade somática.

Terminou com um apelo à investigação desta ideia e encorajou os criadores de medicamentos a assegurarem-se de que também estão a atingir a HTT1a com os seus medicamentos.

## **Para além da barreira**

A seguir é Nick Todd que nos vai falar sobre a utilização de ultra-sons focalizados para fazer chegar melhor os medicamentos ao cérebro. O cérebro tem uma barreira protetora que impede a entrada de substâncias do sangue que poderiam causar danos às delicadas células cerebrais.

Esta barreira é também uma dor de cabeça para os caçadores de medicamentos, uma vez que muitas vezes impede que as moléculas dos medicamentos entrem no cérebro - é por isso que os ASOs que reduzem a HTT, como os da Roche e da Wave, são administrados por punção lombar, uma vez que são demasiado grandes para atravessar esta barreira.

Os ultra-sons focalizados podem fazer com que esta barreira se abra temporariamente, permitindo potencialmente que os fármacos passem do sangue para o cérebro. Nick está a demonstrar que consegue controlar este sistema com um nível de detalhe muito fino para abrir a barreira em áreas muito específicas durante períodos de tempo definidos.

Esta abordagem já foi testada em 30 ensaios clínicos - uau! Até agora, estes ensaios têm incidido principalmente no cancro, mas estão a avançar para as doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. Nick e uma equipa colaboradora de Boston esperam aplicar esta tecnologia à DH.

Neste momento, Nick e a sua equipa estão a testar esta abordagem em ratinhos que servem de modelo à DH, para perceber se é viável e se há questões de segurança que tenham de ser resolvidas. Quando isto estiver concluído, querem começar a testar a administração de terapias genéticas em ratinhos com esta tecnologia. Esta abordagem parece muito promissora noutros modelos e para outras doenças, por isso estamos entusiasmados por ter o Nick a utilizar esta abordagem para a DH!

## **Um novo ensaio (!) para substituir as células perdidas**

A seguir, Leslie Thompson - uma verdadeira estrela do rock no espaço da DH. Ela fez parte da equipa que foi à Venezuela para ajudar a identificar o gene que causa a DH e dirige um laboratório produtivo que trabalha em vários aspectos da DH. Um dos modelos que utiliza para estudar a DH são as células estaminais.

Há muito tempo que uma ideia que as pessoas têm tido para tratar doenças degenerativas do cérebro como a DH é substituir as células que se perdem ao longo do tempo - algo chamado terapia celular. Há muitas formas diferentes de os cientistas estarem a investigar esta abordagem, incluindo a reposição de células através de cirurgia.

Tem havido sucesso com esta abordagem noutros campos de doenças, como um tipo de epilepsia. Uma terapia celular recebeu recentemente a aprovação da FDA para pessoas que vivem com este tipo de epilepsia, 60% das quais no ensaio passaram de ter 5-6 convulsões por dia para nenhuma. Impressionante e emocionante!

Uma equipa global de investigadores especialistas em DH tem estado a trabalhar em conjunto para tentar lançar uma terapia de substituição celular. Não se trata de uma tarefa fácil: têm de produzir o tipo certo de células que tenham determinados marcadores e que sejam capazes de sobreviver e prosperar após o transplante.

Até agora, Leslie e a sua equipa testaram esta abordagem em ratinhos que são modelos de DH com grande sucesso. Os sintomas motores e de movimento dos ratinhos melhoraram depois de lhes ter sido administrada a terapia com células estaminais. Também se verificou um aumento das moléculas que são conhecidas por serem protectoras do cérebro e uma redução das quantidades de aglomerados de proteínas HTT pegajosas. Observaram também a restauração de outros marcadores moleculares que indicam que o cérebro tem mais neurónios saudáveis. Muito fixe!

Ter células saudáveis no cérebro após o transplante é uma coisa, mas, idealmente, queremos ver estas novas células a estabelecer ligações com outras células nervosas no cérebro. Utilizando métodos de imagiologia muito interessantes, foi possível observar a formação de novas ligações entre as células cerebrais transplantadas e as já existentes!

Leslie e a sua equipa estão a fazer avançar esta terapia com células estaminais para a clínica e estão a preparar-se para iniciar um ensaio de Fase 1/2. Leslie e a sua equipa estão a ser extremamente cautelosos para que as células estaminais que serão transplantadas não provoquem tumores. Até agora, todos os testes indicam que não se formarão tumores.

A grande notícia é que a equipa tem aprovação para iniciar o ensaio. Assim que receberem o financiamento, o ensaio arrancará com o nome REGEN4HD. Os participantes receberão uma dose da terapia e serão testadas diferentes quantidades de células para encontrar a quantidade que funciona melhor.

**«Temos agora muitos ferros no fogo para a terapêutica da DH, o que está a dar muita esperança à equipa do HDBuzz. »**

O objetivo do ensaio será verificar a segurança desta terapia em pessoas. Apesar de terem sido feitos muitos testes em diferentes modelos animais, ainda existem muitos riscos possíveis numa terapia como esta, que adiciona células ao cérebro e é administrada através de cirurgia cerebral.

O HDBuzz mantê-lo-á informado à medida que formos sabendo mais sobre este novo ensaio que utiliza uma abordagem totalmente diferente! Temos agora muitos ferros no fogo para a terapêutica da DH, o que está a dar muita esperança à equipa do HDBuzz.

## Melhoria da tecnologia ASO

Segue-se Holly Kordasiewicz da Ionis Pharmaceuticals. A Ionis é a empresa que desenvolveu inicialmente o ASO redutor da HTT, agora denominado tominersen, e que está a ser testado em ensaios clínicos pela Roche no ensaio em curso GENERATION-HD2.

O ensaio GENERATION-HD2 está a decorrer em mais de 70 centros em 15 países diferentes e tem agora cerca de 75% dos participantes inscritos. Este ensaio é um grande empreendimento com muitas considerações logísticas complicadas.

Holly está a dar ao público pormenores sobre a forma como a Ionis desenvolve os seus medicamentos e como estes têm sido modificados ao longo do tempo para serem melhorados. Se gostavam das vossas aulas de química orgânica, esta palestra é para vocês! Estão a ser mostradas muitas estruturas químicas.

Diferentes decorações químicas em ASOs podem realmente afetar o seu funcionamento como medicamentos, bem como os possíveis efeitos secundários que podem causar. Os químicos de ASOs estão constantemente a melhorar estas moléculas para dar aos medicamentos a melhor hipótese de produzirem os efeitos desejados.

Estas pequenas alterações também ajudam a melhorar o tempo de permanência dos medicamentos no organismo, pelo que as injeções espinais são necessárias com menos frequência. As decorações químicas também afectam a forma como os medicamentos se espalham pelo corpo, incluindo a travessia de estruturas como a barreira hemato-encefálica.

A Ionis está a testar uma tecnologia em que uma pequena molécula de proteína é ligada ao ASO. Este ASO modificado é administrado a ratinhos por injeção normal na sua corrente sanguínea. A proteína ajuda o ASO a deslocar-se da corrente sanguínea para o tecido cerebral - muito interessante!

Isto pode significar que os ASOs para doenças cerebrais, como a DH, poderão eventualmente ser administrados por injeções normais, e não pelo procedimento mais árduo da punção lombar. Isto iria sobrecarregar menos as pessoas que recebem estes medicamentos e seria uma verdadeira mudança de paradigma.

## A instabilidade somática como alvo terapêutico - MSH3

O nosso próximo orador é David Reynolds da LoQus23. A LoQus23 é uma das empresas que está a trabalhar para atingir um dos modificadores da DH, chamado MSH3. Ao interromper as acções do MSH3, a LoQus23 acredita que isso poderá abrandar os sinais e sintomas da DH ao travar a instabilidade somática.

Ao contrário de muitas das abordagens de que ouvimos falar até agora, eles estão a fabricar pequenas moléculas que têm como alvo o MSH3 e o impedem de funcionar. O desafio desta abordagem é o facto de o MSH3 ter muitos sócios na célula, por isso queriam garantir que quaisquer moléculas que fizessem SÓ visassem o MSH3. Até agora, descobriram moléculas que parecem muito promissoras neste sentido.

Estão a usar microscópios especiais para ver exatamente como e onde as moléculas se ligam ao MSH3. Estas moléculas funcionam algemando a molécula da proteína MSH3. Isso bloqueia a MSH3 no seu lugar, impedindo-a de fazer o seu trabalho na célula, que leva a expansões CAG.

Os cientistas da LoQus23 utilizam células numa placa de Petri para ver se as suas moléculas alteram a instabilidade somática. Um desafio neste processo é que a instabilidade somática é um processo lento, o que torna estas experiências bastante longas. A LoQus23 optimizou este processo e consegue obter uma leitura em apenas 2 semanas.

Neste sistema, basta adicionar uma quantidade muito pequena do medicamento para se verificar um grande impacto na instabilidade somática - ótimas notícias! Utilizam todo o tipo de truques químicos para mostrar que se trata de um efeito "no alvo", ou seja, que está a acontecer porque as moléculas estão a atingir o MSH3. Estão atualmente a trabalhar para testar estas moléculas em modelos de ratinhos da DH e esperam poder partilhar se as moléculas funcionam na próxima grande conferência científica da DH.

## **A instabilidade somática como alvo terapêutico - PMS1**

A seguir temos Travis Wager da Rgenta. Ele vai falar-nos do trabalho da sua equipa na criação de medicamentos que têm como alvo a PMS1, que funciona como motor da expansão somática na DH e noutras doenças.

As pessoas cujos corpos produzem mais PMS1 tendem a ter sintomas de DH mais cedo, enquanto outras pessoas que produzem uma forma menos eficaz de PMS1 têm sintomas mais tarde. Isto indica que a PMS1 poder ser um excelente alvo para o tratamento da DH.

A abordagem da Rgenta consiste em ter como alvo a molécula de mensagem da PMS1, fazendo com que esta se desorganize, o que reduzirá a quantidade de proteína PMS1 produzida. Parece que a Rgenta fez um ótimo trabalho ao encontrar moléculas que fazem exatamente isto, com doses muito baixas necessárias para reduzir os níveis de PMS1.

Em seguida, analisaram a forma como a alteração dos níveis de PMS1 com as suas moléculas afectava a instabilidade somática. Verificaram um abrandamento significativo - o que é uma óptima notícia.

## O ensaio da PTC está a decorrer

Agora vamos ouvir Amy-Lee Bredlau, da PTC therapeutics. Desenvolveram uma pequena molécula, chamada PTC-518, que actua no sentido de alterar a forma como a molécula de mensagem HTT é processada, fazendo com que seja enviada para o caixote do lixo da célula e reduzindo a quantidade de proteína HTT que é produzida.



*O Jim Gusella foi distinguido com o Prémio Leslie Gehry 2024 para a Inovação na Ciência. Jim é um investigador de longa data da DH - foi membro da equipa que identificou o gene que causa a DH e foi líder no grande estudo GeM-HD. Seria difícil encontrar um artigo de investigação sobre a DH que não citasse o seu trabalho. Atribuído a investigadores que tenham feito contribuições extraordinárias para a investigação da DH, Jim é um destinatário ideal.*

O PTC-518 está a ser investigado num estudo de Fase 2 e escrevemos sobre a sua atualização provisória há pouco tempo

A manchete dessa atualização é que as coisas parecem muito promissoras para o PTC-518; é eficaz na redução da HTT no sangue e no sistema nervoso central, e também parece ser geralmente seguro. Óptimas notícias!

Estamos ansiosos por ver os resultados finais deste ensaio e por saber mais sobre os planos futuros da PTC para este medicamento. Manter-vos-emos actualizados em todas as frentes.

## Comportamento agressivo na DH

A nossa próxima oradora é Amber Southwell, que nos vai falar sobre um novo modelo de ratinho que ela criou para estudar e compreender melhor a agressividade que algumas pessoas com DH experienciam. A Amber diz-nos que há diferentes tipos de agressão. A

agressão reactiva, que ocorre depois de um estímulo, mesmo que aparentemente pequeno, é o tipo de agressão que tem sido descrito em pessoas com DH e também em ratinhos que modelam a DH.

A Amber faz muitas experiências com ratinhos. Reparou que alguns dos seus modelos de DH tinham um comportamento agressivo mesmo com um manuseamento normal. Por isso, aprofundou mais esta observação para tentar perceber se isso era causado pela DH ou talvez por outra coisa qualquer.

Existem muitos modelos diferentes de DH em ratinhos, todos eles diferentes nas formas e quantidades da proteína HTT que produzem. Amber pensa que estas diferenças são provavelmente a razão pela qual certas características e sinais da DH são observados em alguns ratinhos, mas não noutros.

A Amber controla as interações entre os ratinhos em vários cenários, filma-os e, em seguida, avalia os seus dados comportamentais. Acontece que o seu palpite estava certo, um tipo de ratinho com DH parece ser em geral mais agressivo em certos cenários do que outros ratinhos com DH.

No entanto, noutros cenários, havia pouca diferença entre os diferentes tipos de ratinhos com DH e os ratinhos de controlo. Uma coisa que parece ser verdade é que os ratinhos com DH não são muito bons a avaliar as ameaças percebidas e o seu comportamento agressivo é facilmente despoletado.

Amber sublinha de forma eloquente que, durante muito tempo, se pensou que muitos dos sintomas psicológicos que as pessoas com DH apresentam eram uma reação às dificuldades de viver com a DH. Mas, cada vez mais, estamos a descobrir que a depressão, a agressividade, etc. são, de facto, sintomas da própria doença.

Existem regiões do cérebro atribuídas a este tipo de comportamentos nas pessoas e alguns cientistas observaram alterações nestas regiões em exames ao cérebro de pessoas com DH. A Amber e a sua equipa estão agora a investigar estas regiões do cérebro nos seus modelos de ratinhos.

## **Uma receita para dormir**

A nossa próxima oradora é Zanna Voysey, que estuda o sono na DH para ver se existe uma ligação entre problemas de sono e o início e progressão da doença. Zanna também está interessada em utilizar medicação para tratar este aspeto da DH.

Muitas pessoas com DH têm insónias ou sono fragmentado. Da mesma forma, é frequente as pessoas mexerem-se muito, mesmo quando estão a dormir. Isto pode realmente afetar a qualidade de vida das pessoas e exacerbar outros sintomas, pelo que a investigação sobre este assunto é muito bem-vinda.



Estes sintomas do sono começam, de facto, muito cedo na DH e as pessoas podem não ter consciência da extensão dos seus sintomas. É por isso que precisamos de estudos específicos do sono, uma vez que perguntar apenas se uma pessoa dormiu bem nem sempre dá uma imagem completa.

Para além de melhorar a qualidade de vida, o sono parece ter um impacto direto em muitos sinais e sintomas da DH, tanto a nível molecular como a nível clínico. Assim, tratar os problemas de sono pode ajudar as pessoas a pensar com mais clareza e até ajudar a abrandar os sintomas da DH.

O estudo Cambridge HD-Sleep já está a decorrer há 12 anos! Recolheram todo o tipo de dados de mais de 40 pessoas, com e sem DH, para ver como a DH afecta o sono ao longo do curso da doença. Confirmaram que o sono deficiente acompanhava a progressão da DH e os cientistas conseguiram mesmo prever quem tinha maior probabilidade de progredir para a fase seguinte da DH com base nos sintomas do sono.

Curiosamente, descobriram que as pessoas com DH que dormiam pior tinham mais dificuldade em pensar e quantidades maiores de NfL, o que sugere que o sono deficiente está a ter um efeito muito real na saúde dos seus cérebros.

A melatonina, uma substância química que faz com que adormeçamos e permaneçamos a dormir, aumenta no sono profundo, mas as pessoas, mesmo nas fases mais precoces da DH, mostraram ter níveis de melatonina alterados neste estudo. Isto indica que os problemas de sono são um sinal e um sintoma precoce da DH.

A boa notícia é que existem agora muitas opções para tratar o sono com uma nova série de medicamentos que têm como alvo uma molécula no cérebro chamada orexina. Estes medicamentos parecem ter efeitos secundários muito limitados e têm-se mostrado muito promissores em diferentes doenças, incluindo a doença de Alzheimer. Zanna e os seus colegas em Cambridge estão interessados em ver se estes medicamentos podem ajudar as pessoas com DH, e possivelmente até retardar a doença. Estão a preparar um ensaio clínico para avaliar estas questões de forma controlada.

O trabalho de Zanna é entusiasmante e mostra-nos que há coisas que as pessoas podem fazer HOJE para ajudar com os sinais e sintomas da DH. Por isso, agarre na sua almofada e vá para a cama cedo!

## **Desmantelamento da comunicação**

A seguir, Chiara Scaramuzzino estuda a forma como as moléculas se movem ao longo dos longos e finos ramos dos neurónios. Este processo não funciona tão bem na DH, pelo que Chiara está a tentar perceber os detalhes do que se passa exatamente. As mensagens moleculares viajam através das células e entre células em pequenas bolhas. A transferência destas bolhas e a sua captura pelas células vizinhas não funciona tão bem como deveria nas células afectadas pela DH.

**«O trabalho de Zanna é entusiasmante e mostra-nos que há coisas que as pessoas podem fazer HOJE para ajudar com os sinais e sintomas da DH. Por isso, agarre na sua almofada e vá para a cama cedo! »**

O laboratório de Chiara criou uma forma interessante de estudar isto no laboratório. Utilizando microestruturas impressas em 3D, cultivam neurónios num chip, onde as células nervosas estabelecem ligações com outras células de uma forma semelhante à que acontece no cérebro.

Utilizando este sistema, podem visualizar as células nervosas por várias técnicas. Isto inclui a medição do transporte de cargas individuais em células, que se deslocam ao longo do comprimento da célula nervosa - Chiara está a partilhar vídeos muito fixes com o público!

Comparando as células nervosas normais e as células nervosas da DH num chip, podem ver que parte deste transporte está comprometido na DH. Também analisaram as ligações entre diferentes combinações de células normais e da DH, verificando que as redes que começam com células da DH são as mais afectadas na sua função.

Os investigadores prosseguiram com estas questões do transporte de carga fazendo algumas experiências em ratinhos. Com algumas tecnologias de imagem *muito* fixes, conseguiram “ver” o movimento da carga no cérebro do rato. Chiara espera que este trabalho a ajude a ela e à sua equipa a identificar novos alvos para desenvolver potenciais alvos terapêuticos que possam ajudar a regular a comunicação dentro e entre as células cerebrais, o que poderia ajudar a melhorar o pensamento, o movimento e o humor na DH.

## **Rastreio sistemático da instabilidade somática**

O nosso próximo orador é Ricardo Mouro Pinto, que recebeu um Prémio de Investigação Transformativa de 1.000.000 de dólares da HDF em 2023 pelo seu trabalho que tem como alvo a expansão somática usando CRISPR para desenvolver novos medicamentos para a DH.

O laboratório do Ricardo tem muitas pessoas talentosas que investigam os modificadores genéticos que influenciam a idade de início dos sintomas da DH e a forma como estes afectam a instabilidade somática da repetição CAG no gene HTT. A equipa do Ricardo analisou sistematicamente todos os modificadores genéticos (60 no total!) em ratinhos com DH para ver de que forma tinham impacto na instabilidade somática. Esta análise encontrou muitos dos suspeitos do costume, como o FAN1 e o MSH3, como alguns dos genes com maior influência na instabilidade somática.

Eles analisaram diferentes partes dos ratinhos, incluindo o fígado e o estriado, a parte do cérebro mais afetada pela DH. Isto mostrou que alguns modificadores, como o PMS1, pareciam ter mais impacto no cérebro do que no fígado. A identificação de genes, como o

PMS1, que têm um efeito mais forte num tecido do que noutra sugere alguns efeitos específicos do tecido com este processo.

Outros modificadores, como o MLH3, parecem ter um impacto em diferentes momentos da vida do ratinho com DH. Em conjunto, isto mostra-nos que a instabilidade somática é um processo complicado que ocorre em diferentes fases, com muitas proteínas diferentes a desempenharem um papel.

Curiosamente, alguns medicamentos que reduzem a HTT também parecem afetar genes relacionados com a instabilidade somática. Escrevemos recentemente sobre esta ideia. O medicamento branaplam não só reduz a HTT, como também tem como alvo o PMS1 para reduzir a instabilidade somática.

Ricardo e a sua equipa estão a analisar todos os diferentes modificadores para ver quais são os que fazem mais sentido para serem alvo de medicamentos, para diminuir a instabilidade somática e potencialmente tratar a DH e possivelmente outras doenças de expansão de repetição como a SCA1.

Estão a estudar ferramentas CRISPR para tentar editar alguns destes modificadores, com o objetivo de abrandar a expansão somática. Um potencial tratamento futuro muito interessante para a DH. Embora neste momento só estejam a utilizar ratinhos, o seu plano é avançar para a clínica, por isso vamos mantê-lo informado à medida que o trabalho do Ricardo for avançando!

## Melhorar as terapias genéticas para a DH

A última palestra da conferência é de Beverly Davidson, que também foi galardoada com um Prémio de Investigação Transformativa de 1.000.000 de dólares da HDF em 2023 pelo seu trabalho no avanço das terapias genéticas para a DH.

O laboratório de Bev trabalha no problema da entrega da terapia genética e está a trabalhar para otimizar a tecnologia que permitirá aos cientistas passar do tratamento de um cérebro de ratinho para um cérebro humano. Ela não trabalha apenas na DH, mas em muitas doenças genéticas diferentes, todas a necessitar de novos medicamentos.

Nas actuais terapias genéticas em investigação, como a da uniQure, são necessárias várias injeções do medicamento por cirurgia cerebral, em doses relativamente elevadas. A equipa de Bev está a tentar repensar este processo, tornando-o menos trabalhoso para os cirurgiões e árduo para os doentes.

As terapias genéticas são geralmente embaladas em vírus inofensivos chamados AAVs. A equipa de Bev está a testar diferentes AAVs em modelos animais para ver quais funcionam melhor para entrar em diferentes regiões do cérebro. A equipa de Bev identificou AAVs que, em doses muito baixas, são capazes de chegar realmente ao centro do cérebro. Esta será uma ótima ferramenta para as terapias genéticas para DH que visam o estriado, que fica mesmo no centro do cérebro humano.

Ela partilhou belas imagens de um cérebro de macaco, mostrando que o seu principal AAV candidato, com apenas uma injeção, chega a estruturas profundas do cérebro e ilumina muitas células. Estão a trabalhar na produção de um sistema de administração de medicamentos muito potente!

Bev também está a partilhar uma história sobre o desenvolvimento de uma nova técnica que lhes permite misturar amostras de diferentes ratos, colocar códigos de barras nas diferentes células e depois analisá-las como um grupo. Isto tem enormes vantagens - poupa tempo, dinheiro e recursos no laboratório!

Após a análise dos dados, é possível determinar quais os genes e a quantidade de cada um que se exprime em cada célula de cada cérebro que foi agrupado. Trata-se de uma abordagem muito inovadora chamada SPLiTseq.

A seguir na lista de tarefas de Bev está o empacotamento de medicamentos direcionados para a DH no seu potente AAV. Ela promete uma atualização na próxima grande conferência sobre a DH!

É tudo o que temos a dizer sobre a conferência de 2024 da HDF! Obrigado por nos terem acompanhado. Também pode encontrar outras actualizações num futuro próximo sobre a conferência através do [Ken Serbin, também conhecido como Gene Veritas no seu blogue](#) Estaremos de volta a Boston em 2026 para lhe trazer mais actualizações!

---

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

---

## GLOSSÁRIO

**barreira hemato-encefálica** Uma barreira natural, feita de reforços dos vasos sanguíneos, que impede que muitos químicos entrem no cérebro a partir da corrente sanguínea

**Doença de Parkinson** Uma doença neurodegenerativa que, tal como a DH, envolve problemas de coordenação motora

**Células estaminais** Células que se conseguem dividir em células de diferentes tipos

**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.

**Melatonina** uma hormona produzida pela glândula pineal, importante na regulação do

sono.

**anti-sense** a metade da dupla-hélice do ADN que é maioritariamente usada como reserva, mas que por vezes produz moléculas mensageiras

**terapias tratamentos**

**CRISPR** Um sistema para edição de ADN de forma precisa

**ASOs** Um tipo de tratamento por silenciamento de genes, em que moléculas de ADN especialmente desenhadas são utilizadas para desligar um gene

**AAV** Um vírus que pode ser usado para fazer chegar a terapia génica às células. AAV é a sigla inglesa para vírus adeno-associado.

**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.

**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-Compartilhalgual 3.0 Não Adaptada .

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

[hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Criado a 22 de Fevereiro de 2025 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/377>