

Conferência do Grupo de Estudo de Huntington (HSG) 2024 - Dia 2

Leia as actualizações dos ensaios clínicos e da investigação científica sobre a doença de Huntington Dia 2 da conferência do Grupo de Estudo de Huntington 2024



Escrito por Dr Sarah Hernandez e Dr Leora Fox 19 de Dezembro de 2024

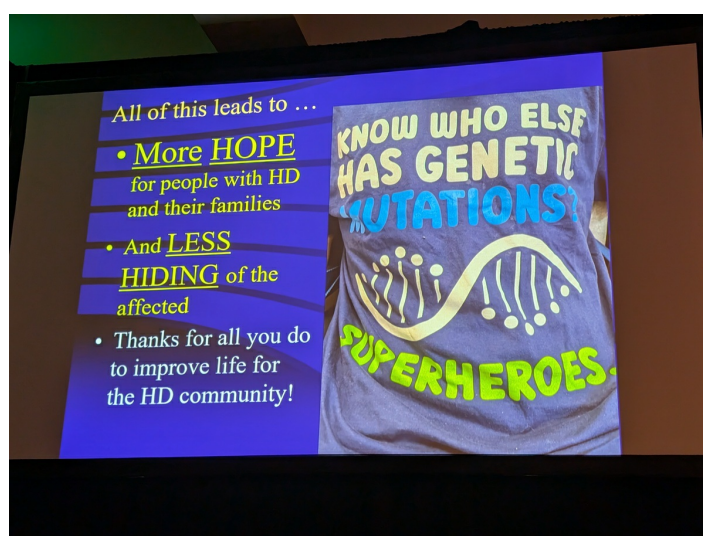
Editado por Dr Sarah Hernandez Traduzido por Madalena Esteves

Publicado originalmente a 12 de Novembro de 2024

E stamos de volta para o segundo dia da conferência do Grupo de Estudo de Huntington (Huntington Study Group - HSG) de 2024! Se ainda não leu as actualizações do dia 1, pode lê-las aqui. A manhã do dia 2 vai abrir com várias palestras sobre os desafios clínicos contemporâneos da DH.

Cuidados paliativos - uma camada extra de apoio

O primeiro a falar nesta sessão é o Dr. Steven Pantilat, da Universidade da Califórnia São Francisco, que é um especialista em cuidados paliativos. Os cuidados paliativos são cuidados médicos centrados na melhoria da qualidade de vida de alguém que vive com uma doença grave, como a DH.



Ao longo dos anos, o Dr. Burton Scott tem visto na sua clínica algumas t-shirts fantásticas de pessoas que vivem com a doença de Huntington. Ele partilhou uma das suas favoritas que diz: "Sabem quem mais tem mutações genéticas? SUPER-HERÓIS".

Um dos desafios que Steven enfrenta é o facto de as pessoas terem de escolher entre quantidade de vida e qualidade de vida - ele diz que as pessoas podem viver bem e durante muito tempo com os cuidados paliativos. Apresentou dados de **muitos** estudos em revistas de renome, como o New England Journal of Medicine e o JAMA Neurology, que revelam os benefícios dos cuidados paliativos. Trata-se de ensaios clínicos realizados em pessoas com cancro que receberam e não receberam cuidados paliativos.

As pessoas que receberam cuidados paliativos tiveram uma melhor qualidade de vida, melhoraram os sintomas da doença, tiveram menos depressão (sem aumento da prescrição de antidepressivos), tiveram menos probabilidades de receber cuidados invasivos no fim da vida e tiveram melhores resultados para os seus entes queridos. Verificou-se também uma maior satisfação com os cuidados prestados, houve menos dias de hospitalização e as pessoas que receberam cuidados paliativos tiveram uma esperança de vida igual ou superior. Estes benefícios são fantásticos! Curiosamente, estes benefícios só se verificaram quando as pessoas trabalharam com especialistas em cuidados paliativos. O Steven está a fazer um argumento muito forte para que as pessoas que vivem com a DH procurem os cuidados paliativos!

Steven e a sua equipa trabalham com os seus doentes para garantir que eles recebem orientação para a gestão dos sintomas, comunicação, tomada de decisões e apoio psico-social-espiritual, percebendo que os cuidados médicos têm impacto em todos os aspectos da vida de uma pessoa. Insta as pessoas a pensar nos cuidados paliativos como “uma camada extra de apoio”. As pessoas podem ter uma equipa de cuidados específica para a sua doença, como um neurologista, um psiquiatra e assistentes sociais, mas um especialista em cuidados paliativos pode juntar-se à sua equipa para dar um apoio extra.

Steven aconselha vivamente as pessoas a serem honestas, a discutirem o que querem para as suas vidas e a não promoverem falsas esperanças. A esperança pode sustentar e permitir que as pessoas encontrem a paz, mas apenas quando essa esperança está baseada na verdade.

Para terminar, Steven diz que a vida de **toda a gente** é limitada. Com quem decidimos passar o nosso tempo, e como decidimos passá-lo, determinará se vivemos uma boa vida. Cabe-nos a todos garantir que passamos o nosso tempo aqui de uma forma que seja significativa para cada um de nós. Ele deixa-nos com pensamentos finais partilhados pela sua avó que viveu até aos 93 anos - viver muito e viver bem.

Reflexões sobre o tratamento da DH

O nosso próximo orador nesta sessão é o Dr. Burton Scott, um neurologista da Universidade de Duke. Ele irá partilhar as suas reflexões sobre o tratamento de pessoas que vivem com a DH. Começou com uma história que realça o quão longe chegámos nos últimos 30 anos,

afirmando que há mais ESPERANÇA e menos ESCONDER, aludindo a uma altura em que a DH era frequentemente varrida para debaixo do tapete por muitas famílias e não reconhecida publicamente.

Ele citou especificamente o trabalho de Charles Sabine, OBE (OBE = uma honraria britânica elegante), que ajudou a dar visibilidade à DH, organizando uma audiência com o Papa para as famílias da DH em 2017. Aí, o Papa Francisco declarou que as famílias com DH não devem ser mais escondidas. Pode saber mais sobre [Charles e o trabalho que ele faz com a sua fundação, HiddenNoMore.](#)

Burton partilhou algumas formas como os seus doentes sentem que os cuidados com a DH mudaram ao longo dos anos. Um ponto que citaram foi o facto de a internet os ter feito sentir menos sozinhos, dando-lhes uma saída para encontrar outras pessoas de famílias com DH. Encontrar apoio e uma comunidade em que se apoiar pode ser muito importante!

Também citaram os Centros de Excelência da HDSA nos EUA, os cuidados multidisciplinares que podem ajudar as pessoas a obter um tratamento melhor e mais alargado para os sintomas da DH, e a expansão da Medicare. E, claro, referiram toda a investigação que está a decorrer. Há tanta coisa a acontecer no espaço de investigação da DH, tanto nos laboratórios académicos como nas empresas farmacêuticas!

Alterações comportamentais em pessoas jovens com DH

A seguir é a vez da Dra. Katherine McDonell, do Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, que está a partilhar a sua experiência como neurologista que trata pessoas jovens que vivem com DH. Ela está a partilhar histórias de estudos de casos difíceis, tratando pessoas de famílias com DH, em que as crianças se meteram em problemas. É duro de ouvir, mas estes casos podem informar os profissionais médicos aqui presentes sobre um melhor tratamento dos primeiros sintomas comportamentais e cognitivos que podem perturbar a vida das pessoas.

Katherine está a promover a sensibilização para as mudanças que acontecem antes dos sintomas do movimento, por vezes durante a adolescência. A sua experiência no tratamento de jovens com DH levou Katherine a centrar a sua prática e investigação no comportamento de menores de famílias com DH.

Ela salienta que o diagnóstico da DH devido aos sintomas motores está desatualizado, uma vez que os sintomas psiquiátricos e comportamentais são alguns dos primeiros a ocorrer. Apela aos médicos para que actualizem a sua forma de pensar sobre quando é que os sintomas da DH começam verdadeiramente e para que actuem precocemente.

Considera que, se quisermos modificar verdadeiramente o curso desta doença, precisamos de medidas mais sensíveis das alterações psiquiátricas e comportamentais. Katherine encoraja os presentes na sala a trabalhar na compreensão destas alterações quando as

peças estão na Fase 0 (muito antes do diagnóstico típico). O sistema de estadiamento a que ela se refere é o HD-ISS, sobre o qual já escrevemos anteriormente.

«Steven diz que a vida de toda a gente é limitada. Com quem decidimos passar o nosso tempo, e como decidimos passá-lo, determinará se vivemos uma boa vida. Cabe-nos a todos garantir que passamos o nosso tempo aqui de uma forma que seja significativa para cada um de nós. »

Katherine está a utilizar testes alternativos para medir o comportamento das crianças em risco de DH. Se os profissionais médicos conseguirem identificar alterações precoces ou comportamentos perigosos e actuarem para intervir, esta abordagem pode ter um enorme impacto positivo na saúde das famílias com DH. Se quiser saber mais sobre o trabalho de Katherine, o seu estudo com jovens chama-se ChANGE HD, e está a recrutar nos EUA.

As apresentações desta manhã foram pesadas - falar sobre a morte, cuidados paliativos, e a transmissão de diagnósticos para a DH. Mas cada um dos nossos oradores transmitiu com grande emoção a forma como eles e as suas práticas foram moldados pelas histórias dos seus doentes.

Desafios actuais nos ensaios clínicos

A nossa próxima oradora é a Dra. Cristina Sampaio da CHDI, que irá partilhar os desafios actuais dos ensaios clínicos. Ela dividirá os desafios actuais dos ensaios clínicos em três questões principais: a seleção da população certa, a escolha dos parâmetros para os ensaios e a duração do acompanhamento.

Começou por falar sobre a via acelerada de aprovação da FDA, a agência reguladora dos EUA que aprova medicamentos. Muitas pessoas esperam que um medicamento para a DH possa tirar partido da aprovação acelerada.

Mas Cristina lança alguma água fria sobre esta ideia, afirmando que a aprovação acelerada pode não trazer valor para as pessoas que vivem com uma doença, uma vez que os testes do medicamento não terminam aí, pelo que o resultado final desse medicamento pode mudar. Já vimos isto antes com medicamentos para a doença de Alzheimer, em que a aprovação acelerada levou à colocação no mercado de tratamentos que mais tarde foram retirados, porque mais testes mostraram que os medicamentos não faziam realmente o que se pretendia.

Escrevemos recentemente sobre o caminho complexo da via regulamentar na investigação, levando os medicamentos da bancada do laboratório para as prateleiras das farmácias.

No caso de uma doença rara como a DH, um dos desafios é o facto de os ensaios terem de recrutar uma população restrita que se encontra numa fase semelhante da doença, mas isto é restritivo porque a população já é muito pequena. A CHDI está a tomar medidas para reformular o estudo Enroll-HD de modo a enfrentar este desafio. A realização de um ensaio

que não capte a população “certa” de pessoas, numa fase da doença em que um medicamento possa trazer benefícios, pode revelar-se um revés. Foi o que aconteceu no campo da DH com o ensaio GENERATION-HD da Roche.

Cristina salienta que o momento em que as pessoas são tratadas durante a doença é importante - e muitas pessoas estão a colocar a importante questão de saber quão cedo devemos tratar a DH. Se tratarmos demasiado tarde, pode não ter qualquer benefício. Se tratarmos demasiado cedo, pode haver riscos indevidos.

Para além da complexidade deste problema, precisamos de bons biomarcadores (medições biológicas) para acompanhar a progressão da doença em todas as fases da doença. Encontrar biomarcadores em fases muito precoces da doença, antes de as pessoas apresentarem sintomas visíveis, tem sido um grande desafio. Cristina defende a descoberta e a utilização de “biomarcadores preditivos” - medidas biológicas que prevejam a resposta de uma pessoa a uma terapia.

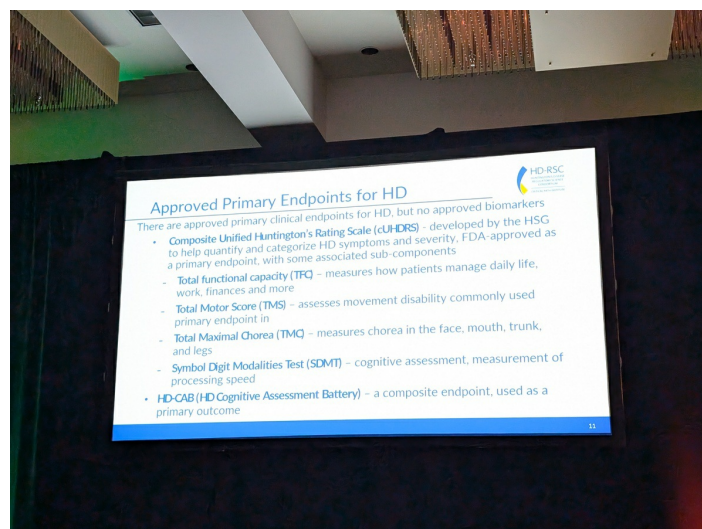
Para ajudar a encontrar e definir alguns destes biomarcadores, a CHDI está a promover o ENROLL-HD 2.0, que irá melhorar o estudo Enroll-HD original que gerou tantos dados observacionais importantes no campo da DH.

Resumo dos ensaios clínicos

A próxima sessão centra-se em palestras curtas (muito curtas!) de empresas que estão atualmente a desenvolver os seus medicamentos para a DH na clínica.

Prilenia sobre a pridopidina

O próximo a falar é o Dr. Michael Hayden da Prilenia. Têm estado a trabalhar para fazer avançar um potencial tratamento para a DH conhecido como pridopidina, que tem sido testado em vários ensaios clínicos para a DH e ELA. A pridopidina funciona através da ativação do recetor sigma 1, um sensor nas células que funciona para manter as células cerebrais saudáveis em condições de stress. A esperança é que, ao ativar o recetor sigma 1 na DH, os sinais e sintomas da DH sejam reduzidos.



A Dra. Terina Martinez partilhou os endpoints de ensaios clínicos que foram aprovados para estudos sobre a doença de Huntington.

Mais recentemente, a Prilenia testou a pridopidina num ensaio clínico denominado PROOF-HD. Michael está a partilhar dados do ensaio PROOF-HD relativos a um subgrupo de pessoas que não tomavam medicamentos antidopaminérgicos. Estes são uma classe de medicamentos normalmente administrados a pessoas com depressão grave e problemas psiquiátricos.

Os seus dados anteriores sugeriam que as pessoas que tomavam pridopidina e que **não** tomavam medicamentos antidopaminérgicos podiam ter alguma melhoria nos sintomas da DH. Os novos dados que apresentam podem sugerir que as pessoas que tomam doses baixas destes fármacos antidopaminérgicos podem ainda ter algum benefício com a pridopidina. No entanto, o número de pessoas em que isto foi testado é pequeno. Michael disse que o artigo sobre o PROOF-HD será publicado em breve, pelo que iremos aprofundar estes dados assim que for publicado.

Também partilhou que enviaram recentemente um inquérito à comunidade da DH para as pessoas que estavam a tomar pridopidina. O feedback de algumas dessas pessoas sobre qualidade de vida, cognição, humor e relacionamentos foi positivo. Estes são apenas dados anedóticos da comunidade. Desde que estas experiências se correlacionem com dados científicos, são óptimas notícias!

PTC Therapeutics sobre o PTC-518, agora conhecido como votoplam!

A Dra. Amy Lee Bredlau, da PTC Therapeutics, está a partilhar actualizações sobre o medicamento que estão a desenvolver na clínica, o PTC-518. Nesta reunião, ficámos a saber que tem um novo nome: votoplam!

O Votoplam é tomado sob a forma de um comprimido para reduzir a huntingtina. Durante o verão (e ontem) foram partilhados dados de pessoas que tomaram votoplam durante 12 meses, que mostraram que o medicamento parece ser seguro e bem tolerado.

Partilharam que, até aos 12 meses, para as pessoas com DH que estão a tomar votoplam, os níveis do biomarcador NfL permanecem estáveis. Os níveis de NfL normalmente aumentam à medida que a DH progride, pelo que a manutenção dos níveis estáveis é considerada um fator positivo.

Também é interessante o facto de terem dados preliminares que sugerem que o votoplam *pode* ter um benefício nos sintomas clínicos da DH. No entanto, o ensaio não foi concebido para analisar este aspeto e o número de pessoas testadas com votoplam foi pequeno. É necessário um ensaio maior antes de tirarmos conclusões.

Roche sobre o tominersen

A seguir é a vez do Dr. Peter McColgan, que fala sobre um novo conjunto de biomarcadores que a Roche está a utilizar para compreender os efeitos do tominersen no estudo GENERATION-HD1. Escrevemos extensivamente sobre o caminho que o tominersen tomou.

Estão a analisar uma sopa de letras de biomarcadores, denominados NfL, YKL-40, tau total, p-tau-181 e GFAP. Há aqui muitos dados (que estão a ser mostrados muito rapidamente!). Essencialmente, a partir do ensaio GENERATION-HD1, descobriram que, nas exposições mais baixas de tominersen, os biomarcadores estão a fornecer informações positivas sobre o inchaço do cérebro, a morte de células cerebrais e outras métricas. Na frequência mais baixa de tominersen testada, não se registaram aumentos nos biomarcadores que indicassem danos no cérebro, o que é positivo.

O ensaio de Fase 2 em curso para o tominersen, o GENERATION-HD2, tem mais de 80% do recrutamento terminado e encerrará o recrutamento no final do ano.

Wave Life Sciences sobre o WVE-003

A seguir, nesta série de apresentações rápidas, a Dra. Jane Atkins, da Wave Life Sciences, partilha dados do recente ensaio SELECT-HD. A Wave está a testar o seu agente redutor de HTT, denominado WVE-003, que visa especificamente a cópia expandida de HTT. Escrevemos recentemente sobre uma atualização que soubemos da Wave este verão.

Para as pessoas que tomam o medicamento, houve efeitos positivos, preservando o volume de uma parte do cérebro chamada caudado, que é vulnerável na DH. O abrandamento da perda de volume do caudado pode significar que se perdem menos células cerebrais, mas são necessárias mais análises para garantir que isso se deve realmente à preservação do volume cerebral e não a um fator confundidor como a inflamação.

«Há tanta coisa a acontecer no espaço de investigação da DH, tanto nos laboratórios académicos como nas empresas farmacêuticas! »

Houve algumas pessoas a tomar o WVE-003 cujos níveis de NfL subiram acima dos do grupo de controlo. 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.

VICO Therapeutics sobre o VO659

A seguir, o Dr. Scott Schobel da VICO Therapeutics. Estão a testar um medicamento chamado VO659 que actua sobre as repetições CAG extra no gene HTT. Isto significa que foi concebido para atuar sobre a cópia expandida e causadora de doença do gene HTT (e sobre as repetições CAG longas noutras doenças).

Curiosamente, o VO659 actua de forma mais potente quanto maior for o comprimento da repetição CAG. Atualmente, está a ser testado num ensaio de Fase I/II em pessoas com DH, juntamente com pessoas com outra doença com repetições CAG chamada ataxia espinocerebelosa.

Hoje estão a partilhar dados de segurança e tolerabilidade do ensaio em pessoas com DH. Até agora, este é um grupo muito pequeno - há apenas 6 participantes com DH. Quando as pessoas tomaram VO659 durante 29 dias, a HTT expandida desceu 28% no fluido que banha o cérebro. A VICO também tem dados que sugerem que podem administrar o seu medicamento a cada 4 a 6 meses, que é administrado através de uma injeção espinal.

Os seus dados limitados mostram que os níveis de NfL permanecem relativamente estáveis no fluido que banha o cérebro. Ao dia 120, estas tendências mantêm-se, com a HTT expandida a permanecer baixa e os níveis de NfL a manterem-se estáveis. Isto apoia um regime de administração menos frequente. Boas notícias!

Ao longo do tempo, verificaram-se alguns efeitos secundários que a VICO pensa estarem relacionados com as injeções espinais. É importante salientar que estes efeitos desapareceram após o tratamento, mas são efeitos graves, pelo que é importante estar atento. A VICO continua a acompanhar todos os participantes em termos de segurança e está a desenvolver um plano para resolver este problema no futuro. Em futuros ensaios de segurança, vão testar uma abordagem alterada em que o medicamento é administrado com menor frequência. Atualmente, estão a discutir com os reguladores os próximos passos para o VO659.

UniQure sobre o AMT-130

O Dr. David Margolin, da uniQure, é o próximo. O AMT-130 é um fármaco que reduz a HTT administrado através de cirurgia cerebral e que está atualmente a ser testado num ensaio de Fase I/II. Recentemente, ouvimos uma atualização da empresa durante o verão. Têm dados de acompanhamento de 2 anos de 21 pessoas que foram tratadas com AMT-130 nos EUA e na Europa. As pessoas no ensaio receberam uma dose alta ou baixa de AMT-130.

É importante ressaltar que não há novos eventos de segurança a serem relatados.

Anteriormente, tinham sido comunicados alguns acontecimentos de segurança no braço de dose elevada deste estudo, que se pensa estarem relacionados com as doses elevadas do vírus administradas a este grupo.

David transmitiu as notícias empolgantes que ouvimos este verão - para as pessoas a quem foi administrado o AMT-130, parece haver um abrandamento na progressão da doença. No entanto, este é um ensaio *muito* pequeno que não foi concebido para testar os efeitos do AMT-130 na progressão da DH. Por isso, são necessários mais dados para saber se esta tendência se mantém.

Também parece que as pessoas que recebem AMT-130 mostram uma diminuição no biomarcador NfL após 2 anos de tratamento. Isto pode sugerir que a neurodegeneração está a abrandar. No entanto, a uniQure ainda não apresentou dados do ensaio relacionados com a redução da HTT, que estamos ansiosos por ver. A UniQure está a falar com as agências reguladoras para continuar a avançar com o AMT-130. Estamos ansiosos por conhecer os próximos passos!

SOM Biotech sobre o SOM3355

A nossa última oradora desta sessão é a Dra. Silvia Panigone da SOM Biotech. Ela vai partilhar os resultados do seu estudo de Fase 2b que está a testar um medicamento concebido para melhorar a coreia, os sintomas de movimento da DH. O seu medicamento, SOM3355, tem uma estrutura química única em comparação com outros medicamentos atualmente utilizados para tratar a coreia. Ter várias opções de tratamento disponíveis para a coreia ajudará a melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com a DH.

O seu ensaio de Fase 2a sugere que o SOM3355 é globalmente seguro e bem tolerado. Silvia está agora a partilhar dados do seu estudo de Fase 2b, começando por analisar o desenho do estudo, que envolveu grupos de participantes que tomaram diferentes doses do medicamento ou um placebo (comprimido de açúcar).



Ali, em espírito, uma imagem pensativa do Editor Emérito do HDBuzz, Dr. Ed Wild, apareceu no ecrã. É aparentemente impossível ter um evento sobre a doença de Huntington sem a presença de Ed!

Silvia notou o elevado efeito placebo (melhoria sem o medicamento), o que mostra a importância de realizar ensaios clínicos equilibrados e bem controlados com muitas pessoas diferentes! Mesmo assim, registou-se uma diminuição significativa da coreia nas pessoas que tomaram SOM3355, com poucos efeitos secundários. A SOM Biotech planeia avançar com um ensaio de Fase 3 do SOM3355 para a DH.

O caminho para a clínica

Voltámos do almoço e ouvimos as actualizações do Dr. Dietrich Haubenberger, da Neurocrine Biosciences, sobre a introdução na clínica de medicamentos concebidos para doenças cerebrais, analisando os caminhos tradicionais e acelerados.

Tal como ouvimos a Cristina Sampaio, Dietrich salienta que as aprovações aceleradas não são aprovações totais e que as agências reguladoras se reservam o direito de revogar essa aprovação. Isto já aconteceu com outras doenças. Ele salienta que temos de percorrer este

caminho de uma forma eficaz para aumentar a nossa taxa de sucesso. A otimização da conceção dos ensaios clínicos exige um maior investimento inicial, mas pode acabar por fazer avançar as coisas mais rapidamente.

Actualizações dos grupos de trabalho da HSG

Na próxima sessão, iremos ouvir actualizações rápidas dos responsáveis de diferentes “grupos de trabalho” do HSG. Trata-se de conjuntos de investigadores e clínicos com interesses semelhantes que se reúnem para trabalhar em potenciais colaborações e resolver desafios. As colaborações tornam a ciência mais forte e mais rápida! Exemplos de tópicos de grupos de trabalho incluem genética, comportamento, neuropsicologia, reabilitação, DH juvenil, biomarcadores digitais e trabalho social.

O **grupo de medidas digitais** está a trabalhar para encontrar formas de medir o movimento, o comportamento e o pensamento em casa, para conceber ensaios clínicos menos onerosos utilizando medidas em casa e dispositivos inteligentes. Recentemente, obtiveram uma grande subvenção governamental para realizar um estudo sobre a DH!

O **grupo de trabalho de neuropsicologia** publicou recentemente diretrizes e um curso educacional para médicos menos familiarizados com a DH e a neuropsicologia. Abordam o rastreio dos sintomas não-movimentares e as abordagens que podem ser adoptadas para intervir.

O **grupo de trabalho de reabilitação** é constituído por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais que ajudam a educar mais profissionais sobre a DH. Estão a desenvolver um curso online para ajudar a preparar o pessoal das instituições de cuidados prolongados para trabalhar com residentes afectados pela DH.

O objetivo do **grupo de trabalho da DH juvenil** é compreender o panorama dos cuidados da DH juvenil nos EUA e desenvolver as melhores práticas para apoiar as pessoas que vivem com a DH juvenil e as suas famílias.

O **grupo de trabalho de trabalho social** esforça-se por compreender melhor os papéis variados e essenciais dos assistentes sociais em toda a comunidade da DH, dentro e fora da clínica. Atualmente, estão a trabalhar num inquérito para quantificar esta informação e ajudar a impulsionar a educação do trabalho social na DH.

O **grupo de trabalho comportamental** cria diretrizes para especialistas que não são da DH, para ajudar a cuidar de pessoas com sintomas comportamentais da DH. Atualmente, estão a trabalhar num guia para profissionais médicos sobre a gestão dos sintomas comportamentais nas fases tardias da DH.

Cada um destes grupos de trabalho está a funcionar dentro do seu próprio nicho, em colaboração com especialistas mundiais, para partilhar ideias de investigação e melhores práticas de cuidados. É fantástico ver tantos profissionais empenhados em educarem-se uns aos outros sobre a DH!

Biomarcadores e parâmetros

Parâmetros de ensaios clínicos

«A otimização da conceção dos ensaios clínicos exige um maior investimento inicial, mas pode acabar por fazer avançar as coisas mais rapidamente.»

A seguir são as Drs. Terina Martinez, Lauren Byrne e Nicola Hobbs que vão falar sobre biomarcadores e pontos finais em ensaios de DH. Em primeiro lugar, Terina vai falar sobre os parâmetros de avaliação nos ensaios. Terina faz parte do Huntington's Disease Regulatory Science Consortium, ou HD-RSC. Estão a trabalhar para liderar colaborações que acelerem os avanços das terapias da DH para melhorar as vidas de todos os afectados pela DH.

O HD-RSC está a trabalhar para identificar as necessidades não satisfeitas, determinar o significado clínico e articular, em termos científicos regulamentares, os pontos finais dos ensaios. Essencialmente, trabalham para descobrir que dados são necessários para informar a tomada de decisões regulamentares, de modo a que possamos obter medicamentos aprovados para a DH. É preciso pensar muito para determinar quais os parâmetros que devem ser utilizados nos ensaios clínicos!

Ela refere que, se o progresso da investigação nos permitir tratar a DH mais cedo, isso exigirá a adição de novos parâmetros primários, bem como a inclusão de biomarcadores - medições biológicas que se alteram à medida que a doença progride.

Biomarcadores em biofluidos

A seguir, nesta sessão, a Dra. Lauren Byrne fala-nos de biomarcadores de fluidos. Existem vários fluidos biológicos que podem conter biomarcadores, como o sangue, a urina e até as lágrimas! Lauren concentra-se principalmente nos biomarcadores que existem no líquido cefalorraquidiano, ou LCR, que é o fluido que banha o cérebro e a medula espinal.

A Lauren tem feito muito trabalho a analisar o NfL, que é o biomarcador libertado pelas células cerebrais que estão a morrer e que aumenta à medida que a DH progride. Ela analisou toneladas de amostras em que vê estes aumentos não só no LCR, mas também agora no sangue.

Está a partilhar pormenores sobre a forma como o NfL se regista nos pugilistas, o que dá um exemplo da dinâmica deste biomarcador em cérebros saudáveis, quando há danos agudos no cérebro. São necessários 6 a 9 meses para que os níveis de NfL regressem à

linha de base nestas pessoas sem uma perturbação cerebral subjacente. Compreender como os níveis de NfL aumentam e diminuem naturalmente em cérebros saudáveis é importante para compreender a dinâmica natural do NfL como biomarcador.

O NfL foi também examinado noutras doenças cerebrais que dispõem de medicamentos para retardar a progressão da doença, como a amiotrofia muscular espinhal, para a qual foi aprovado o nusinersen. Isto dá-nos uma pista sobre a forma como o NfL pode mudar nos ensaios da DH.

Lauren está agora a destacar dados de ensaios clínicos recentes que analisaram os níveis de NfL. Em alguns ensaios, como o WVE-003 da Wave, parece haver uma elevação do NfL, o que é importante observar e compreender. Para medicamentos que requerem cirurgia cerebral, como o AMT-130 da uniQure, espera-se um aumento do NfL porque as células cerebrais são inevitavelmente danificadas com a cirurgia cerebral. A parte importante é que isso é transitório e os níveis de NfL voltam a cair para a linha de base ao longo do tempo.

Lauren passou a falar de biomarcadores no sangue. Alguns investigadores estão a analisar a instabilidade somática no sangue, que pode ser detectada com novas técnicas. Isto pode ser utilizado como uma forma não invasiva de medir a forma como os novos tratamentos afectam a expansão das repetições CAG.

Biomarcadores a partir de imagens do cérebro

A Dra. Nicola Hobbs é a última a participar nesta sessão e fala sobre biomarcadores de imagiologia, como a ressonância magnética. Os métodos de imagiologia podem fornecer dados sobre o volume do cérebro para nos dar pistas sobre a perda de células cerebrais. A equipa de Nicola utiliza diferentes técnicas de imagem e estatística para visualizar as alterações cerebrais e relacioná-las com o desenvolvimento e a progressão dos sintomas da DH. Isto pode ajudar a seleccionar participantes em fases muito semelhantes da doença para realizar ensaios clínicos informativos.

Também descreve alguns dos principais desafios da utilização da ressonância magnética para medir o volume cerebral na DH. Em primeiro lugar, a interpretação pode distorcer os resultados, particularmente quando há inchaço no cérebro. Assim, as alterações na RM nem sempre podem ser correlacionadas com a perda de células cerebrais.

Em segundo lugar, os efeitos secundários podem confundir os efeitos terapêuticos. Por exemplo, os medicamentos que alteram o tamanho dos ventrículos (os sacos cheios de líquido no meio do cérebro) podem afetar a forma como o volume cerebral é analisado.

Por último, Nicola questiona qual a quantidade de alterações no volume cerebral necessária para definir as alterações que são clinicamente significativas. Ainda ninguém tem a resposta a esta pergunta, o que torna a interpretação destas RMN um desafio.

Para além dos desafios científicos, é necessário convencer as entidades reguladoras de que os ensaios clínicos devem utilizar a imagiologia cerebral como medida para determinar se um medicamento está a funcionar. O consórcio HD-RSC debatido por Terina está a ajudar a fazer avançar estas ideias do ponto de vista regulamentar.

Obrigado por acompanhar a nossa cobertura do segundo dia da conferência HSG!
Voltaremos amanhã para o dia da família, onde as sessões de investigação e clínicas serão direcionadas para não cientistas e para os membros da comunidade da DH.

Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...

GLOSSÁRIO

Ressonância magnética Uma técnica que utiliza campos magnéticos potentes para produzir imagens detalhadas do cérebro de humanos e animais vivos.

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 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.

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

inflamação Activação do sistema imunitário, que se pensa estar envolvida no processo patológico da DH

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.

Coreia Movimentos involuntários, inquietos e irregulares, que são comuns na DH

LCR Um líquido transparente 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

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 25 de Março de 2025 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/389>