

Atitude corajosa: Primeira pessoa tratada num ensaio clínico de fase 1 da Alnylam Pharmaceuticals

Um novo ensaio clínico de Fase 1 para o medicamento ALN-HTT02, que reduz a huntingtina, foi iniciado esta semana com a primeira dose administrada. Leia para saber mais detalhes sobre o ensaio e como este se compara a outros ensaios que reduzem a HTT.



Escrito por [Dr Sarah Hernandez](#) 21 de Fevereiro de 2025

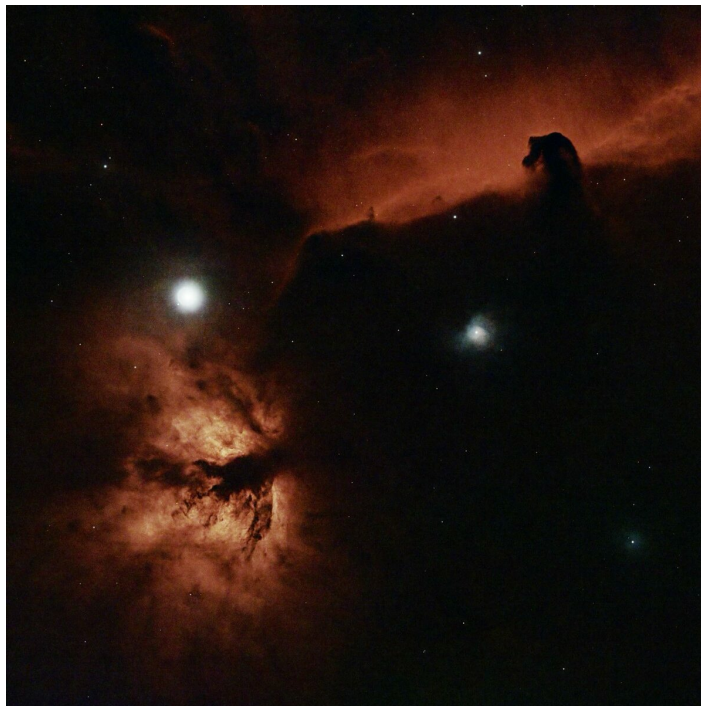
Editado por [Dr Rachel Harding](#) Traduzido por [Madalena Esteves](#)

Publicado originalmente a 07 de Dezembro de 2024

No dia 3 de dezembro de 2024, um centro de estudos deu a notícia de que a primeira pessoa recebeu um novo medicamento, chamado ALN-HTT02, como parte de um ensaio de Fase 1 com o objetivo de tratar a doença de Huntington (DH). Ao ter a coragem de ser o primeiro humano a receber este medicamento, está a traçar um caminho que todos esperamos que um dia conduza a um medicamento modificador da doença para a DH. Vamos analisar os pormenores deste novo ensaio!

Quem está por detrás deste novo ensaio?

Em setembro, a Alnylam Pharmaceuticals anunciou que estava a lançar um ensaio clínico para testar o seu medicamento para a redução da huntingtina. O que causa a DH é um erro ortográfico no gene da huntingtina, abreviadamente designado por HTT. As pessoas que herdam este erro ortográfico no gene HTT desenvolvem alterações de humor, movimento e memória à medida que a DH progride. A redução dos níveis da molécula HTT com o erro ortográfico é uma estratégia que está a ser testada na clínica para potencialmente tratar a DH.



A Alnylam tem o nome da ponte celestial que liga a Terra às estrelas, esperando ser o elo de ligação com ensaios clínicos bem sucedidos para um futuro sem a doença de Huntington.

Autoria da imagem: HDBuzz's own Dr. Ed Wild!

A Alnylam é relativamente nova no cenário da terapêutica da DH, mas não é nova na descoberta de medicamentos. Existe há 22 anos e recebeu a aprovação comercial do seu primeiro medicamento há 6 anos. Também têm experiência com outras doenças cerebrais; estão atualmente a avançar para um ensaio de Fase 2 de um medicamento que esperam que venha a tratar a doença de Alzheimer.

O nome da empresa deriva da estrela central brilhante na constelação cinturão de Orion, "Alnilam". Uma vez que esta estrela foi utilizada durante milhares de anos pelos navegadores, simboliza a paixão da Alnylam pela descoberta. Para alguns, esta estrela representa uma ponte entre os reinos terrestre e celestial. Esperemos que todas estas analogias cósmicas positivas sejam uma boa sorte e que os medicamentos da Alnylam possam fazer a ponte para um futuro sem DH!

Mars Rovers moleculares

O medicamento que a Alnylam está a desenvolver em colaboração com a Regeneron Pharmaceuticals e que está a ser testado neste ensaio chama-se ALN-HTT02. Funciona através de um mecanismo chamado "interferência de RNA", também conhecido como RNAi. O RNAi é único porque tira partido da maquinaria molecular que já existe no interior das células para o seu processamento - como pequenos Mars Rovers a processar amostras do planeta vermelho. O RNAi é a especialidade da Alnylam. Desenvolveram o primeiro medicamento baseado em RNAi do mundo! (Um medicamento utilizado para tratar uma doença do sistema nervoso.)

O próprio ALN-HTT02 é um pedaço de material genético sintético que contém um código para reconhecer a HTT. Uma vez introduzido numa célula, as máquinas moleculares da própria célula são utilizadas para processar o material genético sintético. Isto cria um fragmento do material genético sintético que se liga à mensagem HTT para a reduzir.

O ALN-HTT02 tem como alvo a primeira parte do gene HTT chamada “exão 1”. Esta é a parte da mensagem genética que contém o erro ortográfico que causa a DH. Os investigadores pensam que o exão 1 pode ser a chave para conduzir a toxicidade que se acumula ao longo do tempo, danificando as células cerebrais. Espera-se que, ao visar especificamente esta área, esses danos possam ser atenuados ou mesmo travados por completo.

«Os ensaios de Fase 1 são a primeira vez que os medicamentos desenvolvidos em laboratório são administrados a seres humanos! Saber que são seguros e bem tolerados pelas pessoas é o primeiro passo para os fazer avançar para a clínica. »

O mesmo brilho, uma estrela diferente

Outros ensaios clínicos em curso estão a adotar uma abordagem semelhante - visando a redução da HTT. Embora existam semelhanças com estes outros ensaios, existem também algumas diferenças subtis.

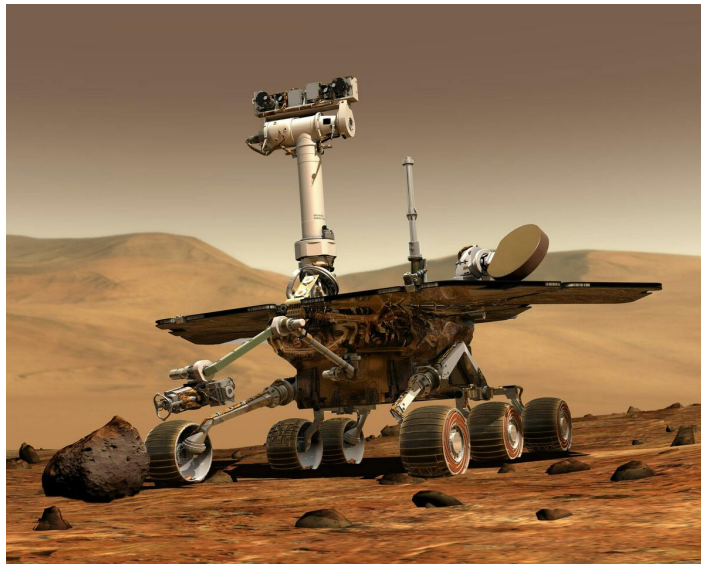
Como a maioria dos outros ensaios, o ALN-HTT02 é o que chamamos de redução de “HTT total”. Isto significa que tem como alvo ambas as cópias do gene HTT, a da mãe e a do pai. Isto significa que tanto a HTT normal como a HTT com o erro ortográfico são reduzidos. Outras empresas, como a Wave Life Sciences e a Vico Therapeutics, estão a realizar ensaios que visam especificamente ou preferencialmente apenas a cópia do gene HTT com o erro ortográfico que causa a doença.

Atualmente, estão a ser testados em ensaios clínicos vários medicamentos para a redução da HTT, mas a forma como os medicamentos reduzem efetivamente os níveis de HTT é diferente. Empresas como a Wave, a Vico e a Roche estão a utilizar algo chamado oligonucleótido anti-sense, ou ASO. Trata-se de um pequeno pedaço de material genético que se liga à molécula de mensagem HTT para baixar os níveis. Assim, não utiliza a maquinaria molecular da célula para produzir o fragmento de ligação à mensagem da mesma forma que o RNAi.

Empresas como a PTC Therapeutics e a Skyhawk Therapeutics estão a utilizar algo designado por moduladores de splicing que têm como alvo a HTT para reduzir os seus níveis. Trata-se de pequenas moléculas tomadas sob a forma de comprimido que visam a forma como a molécula da mensagem HTT é processada, fazendo com que seja enviada

para o caixote do lixo da célula, como as unidades de contenção de resíduos na Estação Espacial Internacional. (É evidente que há um número limitado de analogias espaciais relevantes...)

À semelhança da Alnylam, a uniQure está a utilizar uma abordagem baseada no RNAi. No entanto, a diferença entre a uniQure e a Alnylam é que o medicamento AMT-130 da uniQure é transportado num vírus inofensivo e administrado através de uma cirurgia ao cérebro. Por outro lado, o ALN-HTT02 da Alnylam não está encapsulado num vírus e é administrado através de uma injeção na coluna vertebral.



O RNA de interferência, ou RNAi, funciona utilizando as próprias máquinas moleculares da célula para processar material genético sintético, tal como o Mars Rover processa amostras num planeta alienígena.

No entanto, no geral, todos os medicamentos que estão a ser testados por estas empresas têm o mesmo objetivo - diminuir a mensagem HTT para reduzir os efeitos tóxicos da proteína com o objetivo de abrandar ou parar a DH.

Detalhes sobre o ensaio

O ALN-HTT02 está a ser testado num ensaio de Fase 1. Tal como acontece com todos os ensaios de Fase 1, o objetivo principal deste estudo será determinar se é seguro. Os ensaios de Fase 1 são a primeira vez que os medicamentos desenvolvidos em laboratório são administrados a seres humanos! Saber que são seguros e bem tolerados pelas pessoas é o primeiro passo para os fazer avançar para a clínica.

Também irão analisar a eficácia do fármaco na HTT e a forma como os níveis se alteram no LCR, o líquido que banha o cérebro. Utilizarão testes clínicos para medir os sintomas, mas será necessário um ensaio maior com diferentes medidas para compreender se o ALN-HTT02 actua para alterar as características clínicas da DH.

Estão a ser recrutadas para este ensaio até 54 pessoas em Estadio 2 ou Estadio 3 inicial da DH com idades compreendidas entre os 25 e os 70 anos. **A idade de recrutamento é de notar aqui**, uma vez que a maioria dos ensaios exclui pessoas com mais de 65 anos.

Atualmente, o recrutamento só está aberto em dois centros no Reino Unido, mas o estudo também está a ser iniciado no Canadá e espera-se que se abra recrutamento em outros países.

«Estamos profundamente gratos a estes corajosos voluntários que ajudam a responder a perguntas sobre novos medicamentos, dando os primeiros passos na ponte celestial para um futuro sem DH. »

Os participantes receberão uma dose única de ALN-HTT02 por injeção espinal durante o ensaio. A uma parte dos participantes será administrado um placebo, uma injeção que não contém qualquer medicamento ativo. Após 6 meses, aqueles que receberam o placebo terão a opção de receber uma injeção que contém ALN-HTT02.

Guiado pelas estrelas

À medida que o nosso primeiro participante no ensaio avança corajosamente para um futuro desconhecido, guiado por uma empresa que é inspirada pelas estrelas, esperamos que isto trace um novo caminho para a terapêutica da DH. Os participantes dos ensaios de fase 1 são incrivelmente corajosos, como astronautas que caminham corajosamente para o desconhecido.

Estamos profundamente gratos a estes corajosos voluntários que ajudam a responder a perguntas sobre novos medicamentos, dando os primeiros passos na ponte celestial para um futuro sem 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

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.

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

eficácia Uma medida que avalia se o tratamento funciona ou não

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

as regiões codificantes.

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.

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

© 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 22 de Fevereiro de 2025 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/397>