HDBuzz

Notícias científicas sobre a Doença de Huntington. Em linguagem simples. Escrito por cientistas. Para toda a comunidade Huntington.

Ratos e homens: o uso de modelos animais para estudar a doença de Huntington

Modelos animais de doença de Huntington: o que dizem sobre a doença e como é que ajudarão a desenvolver novas terapia

Escrito por Joseph Ochaba em 23 de Janeiro de 2013
Editado por Dr Ed Wild; Traduzido por Filipa Júlio
Publicado originalmente a 29 de Novembro de 2012

É mais parecido com um rato do que possa pensar! Actualmente, os cientistas podem estudar a DH utilizando "modelos" de ratinhos, moscas, ovelhas e outros animais. Mas como é que esses modelos nos ajudam a compreender a DH e a forma como a tratar - e quais são as armadilhas de se confiar em modelos animais?

O que é que bigodes e caudas nos podem dizer acerca da DH?

Boa parte do que sabemos sobre a DH provém de descobertas científicas feitas na investigação animal. Contudo, criar modelos para doenças humanas é uma tarefa complicada para os cientistas. Os "modelos animais" são o que chamamos a animais que foram geneticamente modificados para incluirem um gene mutado da doença que produz os sintomas humanos de doença. Estes modelos levaram a importantes descobertas científicas e têm sido extremamente úteis para analisar doenças humanas numa escala mais reduzida.

Existem muitas coisas que os modelos animais nos podem dizer que seria impossível, ou que demoraria demasiado tempo, se nos confinássemos a estudos com humanos. Toda a investigação médica animal é orientada por

regras muito rígidas, para garantir bons padrões de bem-estar e um mínimo de sofrimento.

Várias espécies de animais diferentes foram geneticamente modificadas para se assemelharem a doentes de Huntington, incluindo ratinhos, ovelhas, porcos e macacos. Os cérebros maiores providenciam modelos mais precisos, mas acarretam problemas práticos, financeiros e éticos.

A quantidade de tipos de animais diferentes que nos ajudam a estudar a DH poderá surpreendê-los. Muitos animais são espantosamente semelhantes aos humanos, no sentido em que têm os mesmos órgãos, a desempenhar as mesmas funções, da mesma maneira. Curiosamente, quase 90% dos medicamentos utilizados para tratar animais são iguais ou muito semelhantes aos que são desenvolvidos para tratar humanos. Outra vantagem dos modelos animais é a de que um grande número de elementos pode ser estudado ao mesmo tempo. Os cientistas não conseguem realizar experiências num só animal ou num só humano e é mais seguro testar terapias num grande número de animais do que num grande número de pessoas.

Como é que os animais têm DH?

Apesar das suas semelhanças com humanos, os animais não desenvolvem a doença de Huntington naturalmente. Os progressos na tecnologia genética permitiram o desenvolvimento de modelos animais “transgénicos”, que têm um gene mutado da doença inserido no seu ADN que faz com que desenvolvam uma doença com algumas características da DH humana.

Os genes mutados são inseridos através da **tecnologia de ADN recombinante** - uma técnica muito parecida com a montagem de um puzzle em que as diferentes peças são, na verdade, ADN. É injectado o

puzzle completo nestes animais, que é depois incluído nas células biológicas para que se transformem em “fábricas” de produção de proteínas invulgares. No caso da DH, os animais transformam-se em fontes de produção de huntingtina mutada, a proteína-chave nesta doença. Isto permite aos cientistas modelarem a DH de modo a que possam estudá-la.

Assim como o fazem através da produção de animais geneticamente modificados, os cientistas podem estudar algumas características da DH em animais utilizando os danos artificiais das toxinas injectadas ou cirurgias que provocam lesões em regiões cerebrais específicas que estão afectadas na DH, como o estriado, para provocar os problemas motores observados nos doentes. Isto ajuda os investigadores a compreenderem o que acontece precocemente na doença, quando determinadas regiões do cérebro começam a diminuir, mas é uma maneira muito menos exacta de modelar a doença do que o uso de manipulação genética.

Não se esqueçam do pequenino

Nem todos os modelos que os cientistas utilizam são modelos de animais com pelo. No estudo da DH, podemos começar na escala mais reduzida - pense em termos microscópicos! Modelos celulares, como células de levedura, e animais menos complexos, como moscas da fruta, dão aos cientistas informação rápida e poderosa para a compreensão do que causa a DH. As moscas, por exemplo, partilham pelo menos 50% de ADN com os humanos e têm um cérebro completamente funcional, programado para a visão, o olfacto, a aprendizagem e a memória.

Estes modelos mais simples permitem que teorias e fármacos sejam testados mais rapidamente numa fase inicial de investigação. Contudo, não contam toda a história. Para isso, temos que continuar a subir a escada do nosso reino animal.

A maioria da investigação na doença tem vindo a utilizar ratinhos por várias razões, incluindo a sua disponibilidade, baixo custo de utilização e porque são relativamente fáceis de alterar geneticamente. Partilhamos muitos genes com os nossos pequenos amigos peludos - cerca de 99% dos genes humanos têm um equivalente no ratinho.

> « Não existe, de facto, um “ratinho com doença de Huntington” - apesar de, por vezes, se ouvir falar destes animais »

Um dos primeiros modelos de ratinhos a ser desenvolvido para a DH chamou-se modelo **R6/2**. Este modelo expressa uma pequena porção do gene da DH e desenvolve sintomas de DH num intervalo de uma semana após o nascimento, sucumbindo à doença após 4-5 meses. Comparem isto com o tempo de vida de um ratinho normal, que é de 2 anos! Embora isto permita que a investigação avance mais rapidamente, faz com que os ratinhos sejam muito diferentes da maior parte dos doentes de Huntington, em que a doença começa, tipicamente, mais tarde na vida.

Foi desenvolvido um outro tipo de modelo de ratinhos, com o objectivo de nos aproximarmos um pouco mais da doença humana. Chamam-se ratinhos **knock-in**. Aqui, os cientistas podem substituir (ou “knock in”) regiões específicas do gene da DH com cópias humanas. No caso da DH, é introduzida a extensão de ADN com as “repetições CAG” anormalmente longas que é a causa da DH nos humanos.

Estes ratinhos knock-in desenvolvem sintomas mais suaves que progridem de forma bastante lenta, mas a sua maior semelhança genética com os doentes de Huntington torna-os um instrumento valioso para compreender os eventos precoces que são desencadeados pela mutação.

Outros modelos de roedores incluem os ratinhos **YAC** e **BAC**, os quais têm agregados suplementares de ADN que dizem às células para produzirem a proteína huntingtina humana completa. E agora temos também modelos de ratos com DH. Cada modelo pode dar-nos informação adicional, desde que as originalidades de cada espécie e as especificidades da manipulação genética sejam consideradas.

Conheça os seus limites

Apesar da sua utilidade para testar a eficácia dos fármacos, existem muitas diferenças entre os animais e os humanos, o que pode complicar as coisas para os cientistas. Por exemplo, embora seja observada uma atrofia cerebral significativa nos ratinhos Huntington, os seus cérebros são claramente afectados de forma diferente daquela dos doentes humanos. Os cérebros dos ratinhos apresentam poucas evidências de morte dos neurónios e só numa fase mais tardia da doença. Isto contrasta com a DH humana, onde muitos neurónios morrem, na altura em que os sintomas se iniciam, em regiões cerebrais decisivas.

Outro dos problemas existentes é que estes modelos mais pequenos não simulam completamente os sintomas de DH observados em humanos. Por exemplo, os doentes de Huntington humanos tipicamente apresentam “coreia” ou movimentos involuntários semelhantes a uma dança, enquanto os modelos animais não. Os cientistas têm que pensar em maneiras engenhosas para medir os problemas de movimento nos animais, tal como testar quão bem os animais correm numa barra rotativa - tal como um lenhador que tenta equilibrar-se num tronco giratório. Os ratinhos com a mutação da DH caem mais rapidamente, indicando que têm problemas de movimento, mesmo que não apresentem coreia. Os cientistas podem utilizar estes tipo de testes e de “puzzles” para analisar o comportamento e as capacidades de raciocínio dos animais.

Estas diferenças demonstram algo muito importante, que é muitas vezes negligenciado: não existe um “ratinho com doença de Huntington”, embora, por vezes, se ouça a descrição destes animais. Alguns modelos são mais aproximados do que outros, mas nenhum é perfeito. De facto, o único modelo “perfeito” é o de um ser humano real que tenha a mutação da DH.

Com estas imperfeições dos modelos animais, não é surpreendente que a maior parte dos fármacos que resultam nos ratinhos **não** resultem quando são testados em humanos. É relativamente fácil injectar várias substâncias no cérebro de modelos animais mais pequenos como ratinhos. Esta é frequentemente a razão porque as famílias Huntington ouvem falar de muitas terapias promissoras que parecem nunca resultar em humanos. Embora os tratamentos possam correr bem em ratinhos de laboratório, fazer com que os fármacos entrem em cérebros humanos maiores é um problema particular para as terapias na DH.

A maioria dos modelos animais de doença de Huntington não desenvolve os movimentos involuntários que são observados nos doentes humanos. Testes como esta barra rotativa, chamada “Rotarod”, são uma das formas de medir os problemas de movimento em roedores.

Dados estes problemas com os modelos animais, o que podem fazer os cientistas? Uma das formas possíveis para melhor predizer o que irá resultar em humanos é passar a usar modelos animais maiores, como ovelhas, porcos e macacos, que podem mimetizar mais fielmente a DH humana.

Porquê ovelhas?

As ovelhas têm cérebros grandes e são surpreendentemente inteligentes! Na Austrália, Nova Zelândia e no Reino Unido, cientistas desenvolveram um modelo de ovelha geneticamente modificada, na esperança de estudarem como é que a doença de Huntington afecta os humanos e como é que poderemos ser capazes de tratar um cérebro grande. A estrutura cerebral e os comportamentos das ovelhas são notavelmente semelhantes aos dos humanos. Por exemplo, são expressivas, reconhecem caras e têm memórias de longa duração. Isto permitiu que os investigadores desenvolvessem testes cognitivos semelhantes aos que são aplicados aos humanos para estudar a progressão completa da DH. A desvantagem é que a investigação com ovelhas é muito mais lenta do que a investigação com ratinhos: o primeiro modelo de ovelha Huntington nasceu em 2007 e, em 2012, a ovelha ainda não mostra qualquer sinal óbvio de DH!

Quem trouxe o jardim zoológico?

A utilização de primatas como o modelo de macaco Rhesus com DH aborda, de certa forma, algumas destas questões, já que estes são genetica e fisicamente muito próximos dos humanos. Os macacos têm cérebros muito semelhantes aos humanos, o que faz com que sejam um modelo muito útil, embora acarretem custos muito elevados e problemas éticos. Parecem imitar algumas das características típicas da DH que ocorrem em humanos, tal como atrofia do cérebro, e problemas motores semelhantes aos que são observados em doentes humanos.

Da jaula até à cabeceira

Esperamos que esta revisão geral ajude a explicar como e porque é que os modelos animais nos ajudam a compreender a DH e a desenvolver tratamentos. Os investigadores acreditam que estes modelos são passos cruciais no caminho para a criação de tratamentos eficazes para os humanos. Nenhum é perfeito mas, construindo uma visão global através

das informações reunidas nos vários modelos da doença de Huntington, conseguiremos perceber que descobertas e fármacos poderão ser melhores para virem a ser testados no “modelo animal” mais importante de todos: o ser humano.

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

Glossário

proteína huntingtina A proteína produzida pelo gene da DH

coreia movimentos involuntários, irrequietos e irregulares que são comuns na DH

BAC Uma abreviatura de 'bacterial artificial chromosome' (cromossoma artificial bacteriano)

© HDBuzz 2011-2015. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-CompartilhaIgual 3.0 Não Adaptada .

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

Criado a 02 de Outubro de 2015 — Descarregado de http://pt.hdbuzz.net/106