

Equilibrar a balança; novos conhecimentos sobre os modificadores genéticos da DH

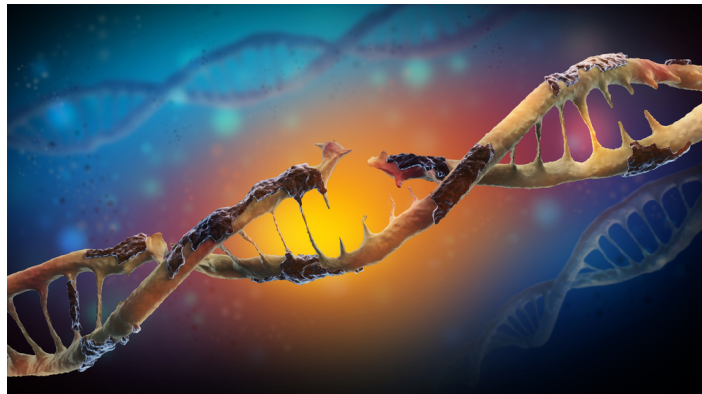
Um novo estudo realizado por investigadores da Universidade Thomas Jefferson aprofunda os pormenores de como funcionam os modificadores genéticos da doença de Huntington.

Escrito por [Dr Rachel Harding](#) | 04 de Setembro de 2023 | Editado por [Dr Jeff Carroll](#)
Traduzido por [Madalena Esteves](#) | Publicado originalmente a 31 de Agosto de 2023

Os modificadores genéticos podem influenciar o início dos sintomas da DH. Alguns destes genes codificam diferentes tipos de maquinarias moleculares cuja função normal é reparar o nosso ADN quando este está partido ou danificado. Um estudo recentemente publicado por cientistas da Universidade Thomas Jefferson revela pormenores sobre a forma como estas maquinarias moleculares ajudam a reparar as estruturas de ADN danificadas que podem ocorrer na DH, revelando um ato de equilíbrio complicado.

Neste artigo, exploramos o que os cientistas descobriram, como é que isto nos pode ajudar a compreender como é que os diferentes modificadores funcionam para alterar o percurso da DH e como é que estes novos conhecimentos podem orientar o desenvolvimento de novas terapias.

Os modificadores genéticos da DH alteram a idade em que os sintomas aparecem



As maquinarias moleculares envolvidas na reparação do ADN danificado desempenham um papel importante no funcionamento da DH

Todos os casos de DH são causados pela mesma alteração genética, a extensão de uma longa sequência das letras “CAG” no gene da Huntingtina. Um mistério intrigante na investigação da DH tem sido o facto de pessoas com exatamente o mesmo número CAG poderem começar a ter sintomas em idades muito diferentes.

Para compreender melhor porque é que isto acontece, num conjunto de estudos (artigo em inglês), os cientistas analisaram amostras de ADN de milhares de pessoas com DH e procuraram ver que pequenas alterações no código de ADN estavam associadas aos sintomas começarem mais cedo ou mais tarde na vida.

Os genes que identificaram nestes estudos são chamados modificadores genéticos, uma vez que modificam o curso da DH em relação ao que poderíamos esperar com base apenas no número de CAG. Curiosamente, muitos dos genes identificados nestes estudos de modificadores codificam maquinarias moleculares (proteínas) cujo papel normal na célula é reparar o ADN quando este é quebrado ou danificado.

Dois desses modificadores são as proteínas FAN1 e MSH3, que são o foco deste estudo de investigação. No entanto, a MSH3 não funciona por si só, tem de estar em conjunto com outra molécula chamada MSH2. Uma forma de pensar sobre isto é considerar a forma como fazemos pão; a levedura por si só não é suficiente para fazer crescer o pão, precisa de estar em conjunto com a água e a farinha para estar ativa e funcionar corretamente. Do mesmo modo, a MSH3 precisa da MSH2 para funcionar e o conjunto que formam chama-se MutS Beta, que foi o que Pluciennik e os colegas estudaram nas suas experiências.

A reparação do ADN é uma faca de dois gumes

O gene da huntingtina contém uma longa sequência de letras de ADN “C-A-G” que se repetem vezes sem conta. Nas pessoas sem DH, este número de CAG é normalmente inferior a 35, mas nas pessoas com DH, o número de CAG é superior a 35.

Longas cadeias de letras CAG do código de ADN podem dar origem a formas e estruturas estranhas com desfasamentos na hélice do ADN, algumas das quais são chamadas extrusões. As maquinarias de reparação de danos no ADN reconhecem e actuam sobre estes desencontros e extrusões, para tentar que se voltem a tornar cadeias de ADN de aspeto normal. Se as células não conseguirem reparar corretamente o seu ADN, podem ocorrer várias coisas más, incluindo o desenvolvimento de cancro.

Por vezes, estas maquinarias moleculares são bastante descuidadas e podem de facto piorar as coisas (artigo em inglês), acrescentando mais CAGs ao gene da huntingtina, um processo chamado expansão somática. Em particular, foi demonstrado que o MutS Beta ataca as extrusões de CAG e pode tornar as longas repetições de CAG ainda mais longas

ao longo do tempo. Por outro lado, a FAN1 faz um trabalho muito melhor ao cortar os pedaços de ADN danificados e garantir que o código de ADN é mantido fielmente sem CAGs adicionais.

A batalha das maquinarias moleculares



A PCNA é uma proteína em forma de estrela que ajuda a FAN1 a reparar o ADN

Neste novo estudo, Pluciennik e colegas investigaram a forma como diferentes maquinarias moleculares, FAN1 e MutS Beta, são recrutadas para estas extrusões de CAG e como as reparam.

Em primeiro lugar, a equipa mostrou que a FAN1 pode trabalhar nas extrusões CAG, mas não sozinha; outras proteínas de reparação do ADN também têm de estar presentes e as condições químicas têm de ser as adequadas. Um dos parceiros mais importantes para a FAN1 é uma proteína com um aspecto espectacular, em forma de estrela, chamada PCNA, que se agarra à cadeia de ADN e ajuda outras proteínas, como a FAN1, a agarrarem-se também.

Em seguida, os cientistas demonstraram que o MutS Beta pode empurrar a FAN1 para fora das extrusões de ADN, impedindo-a de funcionar corretamente. Curiosamente, a equipa descobriu que o equilíbrio entre MutS Beta e FAN1 era muito importante para determinar qual a maquinaria molecular que trabalhava nas extrusões. Se houver mais FAN1 do que MutS Beta, a FAN1 ganha e pode começar a trabalhar para reparar os danos no ADN.

Mas o que é que isto significa para a investigação da DH?

Embora compreender os pormenores exactos do funcionamento destas maquinarias moleculares possa parecer estar a um milhão de quilómetros de distância de encontrar uma cura para a DH, o impacto deste tipo de ciência pode ser muito importante para a descoberta de medicamentos.

A identificação dos modificadores genéticos da DH dá aos cientistas algumas das melhores pistas para a criação de novos medicamentos. Estas listas de genes fornecem informações cruciais sobre que proteínas poderiam ser activadas ou desactivadas, na esperança de retardar os sintomas da DH.

Foi graças aos milhares de doentes com DH e às suas famílias que doaram ADN para os esforços de investigação que os cientistas conseguiram descobrir que tanto a FAN1 como o MutS Beta podem influenciar a idade de início da DH. Este novo artigo de Pluciennik e colegas revela alguns dos pormenores interessantes de dois destes modificadores e o delicado equilíbrio entre FAN1 e MutS Beta durante a reparação das extrusões CAG.

Estudos como este irão, por sua vez, ajudar os caçadores de fármacos que se concentram nestas vias a realizar melhores experiências enquanto tentam aperfeiçoar e desenvolver novos medicamentos para a DH.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

© HDBuzz 2011-2024. 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 Fevereiro de 2024 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/349>

Parte do texto desta página ainda não foi traduzido. É mostrado no idioma original. Estamos a trabalhar para traduzir todos os conteúdos o mais brevemente possível.