

## Silenciamento do gene da DH: a história até agora

O silenciamento de genes é tão promissor quanto parece para a DH? E o que se pode esperar do futuro?



Escrito por [Professor Ed Wild](#) 30 de Abril de 2011 Editado por [Dr Jeff Carroll](#)

Traduzido por [Eliana Marisa Ramos](#) Publicado originalmente a 22 de Março de 2011

O silenciamento de genes consiste em utilizar moléculas especialmente concebidas para 'desligar' a mensagem que faz com que as células produzam a proteína prejudicial. Esta breve introdução do HDBuzz em silenciamento de genes explica as técnicas, os resultados obtidos até agora e os desafios futuros.

Tivemos muitos pedidos de leitores para escrever um artigo sobre 'silenciamento de genes' - também conhecido como 'silenciamento da huntingtina'. É uma área de investigação que gera muito entusiasmo. A atenção de muita gente foi atraída para este assunto pelo recente comunicado de imprensa conjunto da Lundbeck e da Universidade de Massachusetts, em que foi anunciado uma colaboração científica destinada a desenvolver terapias de 'RNA de interferência (RNAi)' para a DH.

Então, o que é o silenciamento de genes? Como é que funciona, e como poderá beneficiar os doentes de Huntington?



*Muitos investigadores acham que o silenciamento de genes é a nossa melhor hipótese para produzir com sucesso tratamentos para a DH num futuro próximo*

## Genes, mensagens e proteínas

As **proteínas** são moléculas que agem como máquinas minúsculas, realizando a maior parte do trabalho útil dentro das células - tal como fazer com que as reações químicas funcionem, comunicar mensagens, dar estrutura às células e assim por diante. Cada proteína é produzida através de um conjunto de instruções chamado de gene. Os **genes** são feitos de ADN, e vivem no centro de controlo da célula, o núcleo.

No entanto, os genes não são usados para produzir directamente proteínas. Pelo meio, a célula usa a sequência de ADN do gene como um modelo para fazer uma 'molécula mensagem' chamada de 'RNA mensageiro' ou **RNAm**. A molécula de RNAm é então usada para dizer à célula que blocos de construção deve colocar juntos para fazer a proteína.

Para recapitular, o ADN é usado como molde para fazer uma mensagem de RNAm, e a molécula mensagem é então usada para construir moléculas de proteína.

A doença de Huntington é causada por um único gene anómalo - o gene que diz às células para produzir a proteína chamada **huntingtina**. Cada célula tem duas cópias de cada gene. A maioria das pessoas com DH, ou aquelas que irão desenvolvê-la mais tarde, possuem um gene 'normal' e outro com muitas repetições de uma sequência de três letras 'CAG' perto do início. Este simples 'erro ortográfico' resulta numa proteína 'mutante' que tem um comportamento diferente da proteína normal, danificando as células e produzindo sintomas de DH.

Poderá já ter ouvido o termo '**wild-type**' - é o que os cientistas chamam ao gene e proteína não-mutante, ou 'normal'.

## Silenciamento do gene da huntingtina

Uma vez que o gene anómalo é a causa de todos os problemas na DH, porque não livrar-se dele e substituí-lo por um gene saudável? Infelizmente, é improvável que funcione, porque as células têm formas muito seguras de proteger o ADN para evitar danos ou alterações.

A molécula mensagem de RNAm, por outro lado, está a flutuar na célula, e enquanto lá está vai continuar a ser usada para fazer mais moléculas de proteína. Se pudéssemos de alguma forma dizer à célula que ignore essa mensagem, a proteína prejudicial não seria feita. Esse é o pensamento por trás do '**silenciamento de genes**'. A ideia é que os cientistas pudessem criar um medicamento que é na verdade uma molécula especialmente concebida, que adere à mensagem da huntingtina e diz à célula para se livrar dela.

O silenciamento do gene parece bom demais para ser verdade, mas não é. Em 1998, dois investigadores, que acabaram por ganhar o Prémio Nobel de Medicina, trabalharam na forma de desligar genes individuais. Eles chamaram à sua técnica **RNA de interferência (RNAi)**.

O silenciamento de genes é agora uma técnica comum usada pelos cientistas para estudar como os organismos funcionam, como as doenças causam danos e como uma forma de desenvolver tratamentos. Um tratamento baseado no silenciamento do gene (Vitravene,

utilizado para tratar uma infecção viral do olho) está autorizado para uso humano, e mais uma dúzia de estudos estão em curso em muitas doenças diferentes, com mais a caminho.

Se fosse assim tão fácil, teríamos já comprimidos para silenciar o gene para a doença de Huntington, então qual é o problema? Bem, como acontece com qualquer nova técnica tende a haver desafios, contratempos e obstáculos inesperados no caminho.

## Desafio número 1: entrar no cérebro

Um dos principais problemas é conseguir que as moléculas de silenciamento cheguem aonde são necessárias. Na DH, a morte das células cerebrais, chamadas de neurónios, é o grande problema, por isso precisamos que as moléculas cheguem a essas células.

«Vários grupos de investigadores já descreveram com sucesso a diminuição da produção da huntingtina em modelos animais »

O primeiro obstáculo é conseguir que o medicamento chegue ao cérebro. O cérebro tem um escudo defensivo natural para evitar que substâncias nocivas entrem a partir do sangue. Em geral, isso é bom para nós, porque protege o cérebro, mas dá aos investigadores dores de cabeça, porque é muito mais difícil que os medicamentos cheguem ao cérebro do que, por exemplo, ao fígado ou aos rins.

Portanto, é improvável que um simples comprimido ou injeção seja adequado para combater a DH através do silenciamento do gene. Uma maneira de contornar esse problema é usar um sistema de bombeamento e tubos minúsculos para administrar o medicamento directamente no cérebro ou no líquido que o rodeia - o fluido cerebrospinal. Esta técnica aparenta ser algo arriscada, e não há dúvida de que a sua implantação no sistema nervoso é complicado, mas na verdade, sistemas semelhantes já são usados para administrar medicamentos no tratamento de outras doenças, como a esclerose múltipla e o cancro cerebral, com bastante segurança.

## Desafio número 2: distribuição

Assim que o medicamento se encontra no sistema nervoso, o problema de distribuição ainda não está resolvido. O cérebro é uma densa bola de tecido o que dificulta que as moléculas se espalhem. Além disso, o tratamento tem de chegar ao interior das células para funcionar - flutuar entre as células não é suficiente.

Os cientistas estão a utilizar diferentes métodos para resolver este problema. Os vencedores do Prémio Nobel utilizaram moléculas de RNA de interferência (RNAi) para desligar genes. Estas são muito semelhantes às moléculas produzidas naturalmente pelas células. A desvantagem é que tendem a não se espalhar naturalmente pelo cérebro, e não são particularmente eficazes a entrar nas células.

Assim, os investigadores de RNAi tendem a usar tubos muito finos, inseridos na substância do cérebro, que têm como alvo as regiões mais afectadas e estão ligados a sistemas de bombeamento que usam a pressão para espalhar o medicamento ainda mais. Outra opção é deixar que as moléculas de RNAi 'apanhem boleia' dentro de vírus desactivados, que são especialistas em espalhar ao redor do cérebro e injectar o material nas células.

Outra abordagem é experimentar moléculas diferentes que possam ser melhores a espalhar-se e a entrar nas células. **Oligonucleotídeos antisense (ASOs)** são semelhantes às moléculas de RNAi, mas são um pouco mais simples e não são produzidos naturalmente pelas células. O princípio é o mesmo - eles agarram-se à molécula de RNAm e impedem a célula de usá-la para construir proteínas.

ASOs parecem ser muito melhores em espalhar-se por todo o cérebro e podem entrar nas células com bastante facilidade. Também parecem durar muito mais tempo - o que pode ser uma coisa boa ou má, dependendo de como fazem o seu trabalho.

Qual destas técnicas de silenciamento do gene é a melhor? Simplesmente não sabemos, e por isso se está a trabalhar com RNAi e ASOs ao mesmo tempo, para ver qual é a melhor.

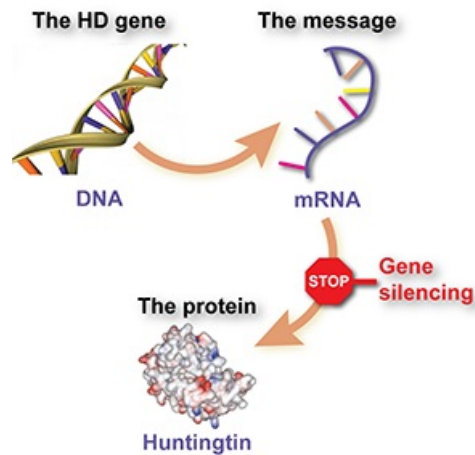
## **Desafio número 3: desligar o gene**

O teste chave de um tratamento por silenciamento de genes reside na sua capacidade de desligar o gene com êxito. Até agora, a investigação realizada em modelos animais da DH sugere fortemente que isso pode ser alcançado através de ambos os tratamentos de RNAi e ASO.

Em 2005, uma equipa de investigadores liderada por Bev Davidson em Iowa injectou moléculas de RNAi no cérebro de ratinhos DH, e conseguiu uma redução de 85% na mensagem de huntingtina. A função motora e anomalias celulares dos ratinhos também melhoraram. Desde então, diversos grupos de investigadores têm relatado com sucesso a redução da produção de huntingtina usando várias moléculas diferentes, incluindo RNAi e ASO. O mais recente trabalho sugere que mesmo os benefícios de infusões curtas são sustentados por períodos muito longos.

## **Desafio número 4: escolher o alvo certo**

Os investigadores gostam de identificar problemas antecipadamente em vez de esperar que eles aconteçam, e um possível problema com o silenciamento do gene da huntingtina é o seu efeito sobre a cópia natural ou wild-type do gene.



*O silenciamento de genes reduz a produção de proteínas ao impedir que a mensagem do RNAm seja usada pelas células*

Sabemos que não ter qualquer huntingtina é perigoso. Ratinhos sem qualquer cópia do gene morrem antes de nascerem. Portanto, a questão chave é se a redução da huntingtina mutante, que é necessária para tratar a doença, causa uma redução na huntingtina wild-type que é perigosa?

No momento não sabemos a resposta. Alguns investigadores acham que pequenas reduções da huntingtina mutante será suficiente para dar às células a oportunidade de recuperar, por isso não precisamos de nos preocupar com os efeitos nocivos de uma ligeira redução da proteína wild-type. Outros investigadores acreditam que precisamos de desenvolver tratamentos que desliguem apenas a proteína mutante. Isso é chamado de **silenciamento de alelo específico** - um alelo é o que chamamos a cada uma das duas cópias de um gene.

O silenciamento de alelo específico parece muito lógico - se se pode ter como alvo o gene mutante, porque não? A desvantagem é que para atingir apenas uma cópia de um gene, tem que se procurar no ADN de cada doente pelas diferenças entre os dois alelos. Felizmente, essas diferenças são comuns, mas provavelmente ainda precisaríamos de vários medicamentos diferentes para ser capaz de fornecer tratamento direcionado para tantos doentes quanto possível. Alguns doentes não têm diferenças que possam servir de alvo.

O debate sobre se o silenciamento de alelo específico é necessário está em curso, mas a boa notícia é que não teremos de esperar muito mais tempo por uma resposta, pois ambas as técnicas estão a ser testadas neste momento por diferentes grupos de investigadores.

## **Desafio número 5: efeitos secundários**

Tratamentos que envolvam o silenciamento do gene podem ainda ter efeitos secundários, mesmo que se consiga evitar os possíveis problemas resultantes da redução da proteína wild-type.

Um problema é o chamado 'efeito fora do alvo', no qual o medicamento se liga e interfere com as moléculas de mensagens de outros genes que não a huntingtina, o que pode originar várias complicações.

Outra questão é que o sistema imunitário do cérebro pode acabar por lutar contra as moléculas 'alienígenas' que estão a ser bombeadas, o que pode piorar as coisas.

Estes efeitos secundários têm de ser levados a sério neste momento, enquanto ainda estamos na fase de testá-los em animais. Mesmo leves efeitos indesejados podem ser uma má notícia, especialmente se o silenciamento do gene acabar por ser usado por muitos anos para prevenir os sintomas em pessoas que tiveram um teste positivo.

Os cientistas estão a trabalhar na produção das melhores moléculas com menor risco de efeitos secundários graves, e só as mais seguras serão apresentadas para testes em humanos.

## Quando, quando, quando?

O entusiasmo com o silenciamento do gene é justificado, pois muitos investigadores acham que é a nossa melhor hipótese para produzir tratamentos para a DH bem sucedidos. É evidente que há muitas questões para resolver, mas a cada ano que passa estão a ocorrer progressos, e todos concordam que até agora nada foi encontrado que sugira que esta técnica não funcione nos doentes.

Neste momento, está em andamento um teste de silenciamento do gene em doentes com esclerose lateral amiotrófica (doença que afecta os neurónios motores). Isto é muito importante porque não se está apenas a testar o medicamento mas também o sistema de distribuição usado para que este chegue aonde é necessário. Enquanto isso, muitos investigadores ao redor do mundo estão a investigar quais são as melhores moléculas para testar em doentes de Huntington.

Não podemos dizer com certeza quando é que os tratamentos de silenciamento do gene estarão disponíveis para os doentes, mas o HDBuzz ficaria decepcionado se não vir ensaios em humanos do silenciamento do gene DH, num futuro muito próximo.

---

*O Dr. Carroll, que editou este artigo, fez investigação na doença de Huntington usando ASOs e silenciamento de alelo específico. O artigo foi elaborado sem a sua contribuição, a sua pesquisa e publicações não são apresentados directamente neste artigo. A sua edição do artigo não alterou a comparação das diferentes técnicas discutidas. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)*

---

## GLOSSÁRIO

**Silenciamento de genes** Uma abordagem ao tratamento da DH que utiliza moléculas-alvo para dizer às células para não produzirem a proteína huntingtina nociva

**Esclerose múltipla** Uma doença do cérebro e da medula espinhal, em que episódios de inflamação causam danos. Ao contrário da doença de Huntington, a EM não é herdada geneticamente.

**terapias tratamentos**

**Alelo** uma das duas cópias do gene

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

---

© HDBuzz 2011-2021. 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 30 de Março de 2021— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/023>

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.