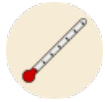


Notícias científicas sobre a Doença de Huntington. Em linguagem simples. Escrito por cientistas. Para toda a comunidade Huntington.

Ratinhos obesos revelam a importância do hipotálamo na doença de Huntington



Os ratinhos da doença de Huntington são obesos mas os doentes de Huntington perdem peso - é o hipotálamo o culpado?

Escrito por Dr Ed Wild em 11 de Maio de 2011

Editado por Dr Jeff Carroll; Traduzido por Eliana Marisa Ramos

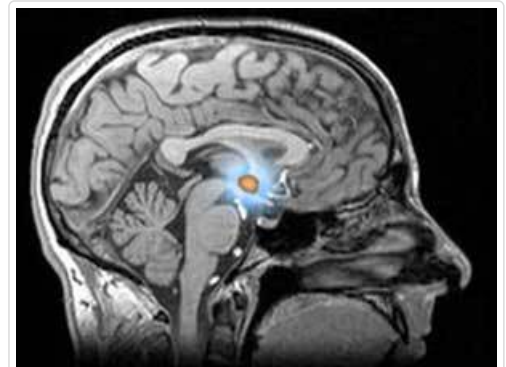
Publicado originalmente a 02 de Maio de 2011

A perda de peso, alterações no apetite e outras anomalias metabólicas são questões importantes na doença de Huntington. Uma equipa de investigadores suecos usou vírus geneticamente modificados, e alguns ratinhos obesos, para determinar o papel de uma pequena região do cérebro chamada hipotálamo nos problemas metabólicos da DH.

A perda de peso nos doentes de Huntington

Muitos doentes de Huntington perdem peso e mantê-lo pode tornar-se uma batalha perdida com a progressão da doença. Os cientistas têm-se esforçado para explicar porque é que os doentes de Huntington perdem peso, mesmo que muitas vezes tenham um aumento do apetite.

Numa pessoa com a doença de Huntington, a mutação genética que causa a doença está presente em cada célula do corpo. Então, é possível que os efeitos directos da mutação nessas células possam ser responsáveis pela perda de peso. Por exemplo, sabemos que a forma como as células produzem e utilizam energia está alterada na DH, e que pode ser devido a efeitos directos da proteína huntingtina anómala dentro de cada célula.



O hipotálamo é uma pequena área do cérebro mas regula o metabolismo do corpo inteiro através de hormonas

O hipotálamo: pequeno mas poderoso

No entanto, as células não agem por conta própria - recebem sinais de outras células que controlam o seu comportamento. Uma pequena parte do cérebro chamada **hipotálamo** é importante na regulação de muitos aspectos do funcionamento do corpo, tal como controlar o apetite de uma pessoa. O hipotálamo faz isso através das hormonas - moléculas libertadas no sangue que alteram a forma como as células se comportam.

Sabe-se que a forma como o corpo dos doentes responde à hormona **insulina** está alterada na doença de Huntington. Uma vez que a insulina está envolvida na regulação do peso de uma pessoa, essas alterações podem ser uma pista importante para a perda de peso observada na

DH. O hipotálamo também usa a insulina como uma forma de medir e controlar o uso de energia no corpo - também chamado de **metabolismo** do corpo. Esta ligação fez com que as pessoas questionassem se alterações no funcionamento do hipotálamo podem ser responsáveis por alguns dos problemas metabólicos na DH.

Um grupo de investigadores da Universidade de Lund na Suécia, liderado por Åsa Petersen, começou a investigar o papel do hipotálamo nestas alterações metabólicas. Antes de descrever o seu trabalho, precisamos de apresentar um ratinho obeso chamado BAC.

Ratinhos BAC: “ossos grandes” ou simplesmente gulosos?

Os ratinhos BAC são um dos modelos de ratinhos para a doença de Huntington. Têm sido geneticamente modificados de modo a ter uma região extra de DNA que os faz produzir toda a proteína huntingtina mutante, para além da sua própria proteína huntingtina normal. Os ratinhos BAC ficam realmente obesos - são quase duas vezes mais pesados que os ratinhos que não produzem a proteína mutante.

Pode soar estranho estar a estudar um ratinho obeso quando os doentes de Huntington perdem peso, mas mesmo que o ratinho acabe por parecer diferente, ele tem claramente um metabolismo anormal causado pelo gene e pela proteína mutante. Assim, descobrir a ligação entre o gene e as alterações metabólicas pode-nos dar pistas importantes sobre o que está a acontecer nos doentes.

Primeiro, os investigadores estudaram cuidadosamente os ratinhos BAC para tentar descobrir por é que ficam obesos. Não foi porque fizeram menos exercício físico - os ratinhos BAC movimentam-se tanto quanto o normal. Também não foi porque tinham um metabolismo mais lento - consomem oxigénio ao mesmo ritmo que os ratinhos normais. Os ratinhos estavam obesos porque comeram mais do que o normal - como muitos doentes de Huntington, tiveram um aumento do apetite. Os ratinhos BAC também foram menos sensíveis à insulina - uma vez mais, como alguns doentes. Finalmente, a equipa descobriu que o hipotálamo dos ratinhos BAC era menos sensível a outra hormona, a **leptina** - que regula o apetite.



Esta investigação tem realmente aumentado a nossa compreensão do hipotálamo e o seu envolvimento na DH



Hipotálamo- apenas na DH?

Em seguida, os investigadores realizaram uma experiência muito inteligente. Pegaram em ratinhos normais sem nenhum gene mutante, e injectaram um vírus geneticamente modificado no hipotálamo. Os vírus podem ser usados para fazer chegar genes a áreas específicas do cérebro, e neste caso o gene da huntingtina mutante.

O resultado foi um ratinho com um corpo e cérebro normal, excepto para o hipotálamo, que tinha a mutação genética da DH. Depois de verificar que o hipotálamo produziu a proteína mutante, estudaram estes ratinhos e descobriram que eles eram muito semelhantes aos ratinhos BAC - embora apenas uma pequena parte do cérebro tivesse a mutação da DH. Assim como os BACs, estes ratinhos ficaram obesos, comeram mais e responderam menos à insulina e leptina.

DH em todos os lugares menos no hipotálamo?

Depois de mostrar que a mutação da DH no hipotálamo pode causar estas alterações metabólicas importantes, a equipa liderada por Petersen realizou uma experiência inversa intrigante, aproveitando uma peculiaridade dos ratinhos BAC. Os cientistas que criaram os primeiros ratinhos BAC construíram um “interruptor” genético especial, que os doentes de Huntington não têm.

Assim, usando um outro vírus geneticamente modificado, os investigadores foram capazes de desligar o gene mutante da DH no hipotálamo de ratinhos BAC - criando um ratinho com a huntingtina mutante em toda a parte, menos no hipotálamo.

Estes ratinhos apresentaram um metabolismo normal e não engordaram - mas apenas se a injeção fosse dada enquanto os ratinhos eram jovens. Se a injeção fosse administrada a ratinhos mais velhos, que já eram obesos, não havia melhorias. Esta experiência demonstrou que o hipotálamo pode produzir alterações metabólicas em ratinhos BAC, mas sugere que não é o responsável por manter estas alterações. Uma vez desenvolvidas, estas alterações parecem tornar-se permanentes.

O que é que isso significa para os doentes?

Esta investigação tem realmente aumentado a nossa compreensão do hipotálamo e o seu envolvimento na DH. Agora sabemos que quando as células no hipotálamo têm a mutação da DH, podem causar alterações metabólicas que afectam todo o corpo. E que desligando a mutação da DH naquela pequena parte do cérebro, isso parece ser capaz de prevenir o desenvolvimento destes problemas metabólicos.

Algumas palavras de precaução

É importante lembrar que este trabalho foi todo feito em ratinhos, e que usou técnicas que não iriam funcionar directamente em seres humanos. Os doentes de Huntington



Ao contrário dos doentes de Huntington, os ratinhos BAC com DH tornam-se obesos - mas o problema subjacente pode ser semelhante

não têm o “interruptor” que os ratinhos BAC têm, e tal como foi recentemente discutido no nosso artigo sobre ‘silenciamento de genes’, desligar o gene da DH em humanos é um desafio difícil.

A outra coisa a lembrar é que, neste momento, o significado destas mudanças nos ratinhos é incerta. Nós não sabemos se os ratinhos BAC com um hipotálamo ‘normal’ vivem mais ou têm mais capacidades de pensamento - eles poderão ser mais magros mas continuarem doentes noutros aspectos importantes. Parece muito improvável que o restabelecer da função do hipotálamo em doentes resolva todos os aspectos da DH.

A ideia principal

Em geral, este é um trabalho intrigante e importante que sugere que o tratamento das anomalias do hipotálamo possa ter efeitos benéficos muito mais generalizados do que o seu tamanho minúsculo poderia sugerir. Os investigadores estão agora a estudar formas de fazer com o hipotálamo funcione melhor nos doentes.

Esta investigação também nos faz lembrar que a doença de Huntington afecta todo o cérebro e corpo - sugerindo que precisaremos de tratamentos abrangentes para superar todos os efeitos da mutação 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

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

proteína huntingtina A proteína produzida pelo gene da DH

metabolismo O processo pelo qual as células absorvem nutrientes e os transformam em energia e em blocos para construir e reparar as células.

Hipotálamo Uma região cerebral minúscula com funções importantes no controlo das hormonas e do metabolismo corporal.

Hormona Mensageiros químicos, produzidos por glândulas e libertados no sangue, que alteram a forma como outras partes do corpo se comportam.

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

© HDBuzz 2011-2017. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilhalgal 3.0 Não Adaptada .

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

hdbuzz.net

Criado a 23 de Julho de 2017 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/028>