



Conferência sobre Terapias para a Doença de Huntington 2017 - Dia 1

O HDBuzz resume toda a ciência da Conferência sobre Terapias para a Doença de Huntington 2017 em Malta-Dia 1



Escrito por [Dr Jeff Carroll](#)

29 de Abril de 2017

Editado por [Professor Ed Wild](#)

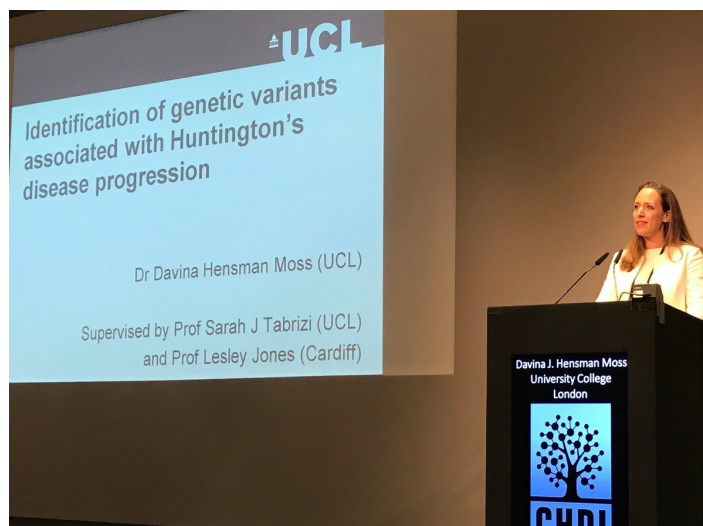
Traduzido por [Antonio Azevedo](#)

Publicado originalmente a 27 de Abril de 2017

Olá a todos! Está a decorrer a anual Conferência sobre Terapias para a Doença de Huntington em Malta. Cerca de 350 cientistas a trabalhar em DH de todo o mundo juntaram-se aqui para discutir os mais recentes desenvolvimentos da investigação. Estamos a reportar [ao vivo via twitter](#) e a agregar os nossos updates em artigos diários.

Grandes notícias dos dados em grande escala (Big Data)

A primeira oradora foi Leslie Jones da Universidade de Cardiff, que estuda como a genética influencia a DH. Jones estuda como as variações genéticas fazem com que pessoas com a mutação da DH tenham o início dos sintomas mais cedo ou mais tarde do que esperado. Ela faz parte do consórcio de investigadores "GeM-HD" que [publicou um estudo marcante em 2015](#). Variações genéticas que modificam a idade de início da DH funcionam de forma semelhante em pessoas com outras doenças chamadas "ataxias espinocerebelares". Como na DH, algumas formas de AEC são causadas por uma sequência "C-A-G" expandida (em diferentes genes). Estes longos e repetitivos trechos de "C-A-G" são difíceis de copiar corretamente pelas as células. Como consequência, repetições CAG longas tendem a ficar mais longas, por causa de deslizamentos no processo de cópia e reparação do ADN. O maior achado do estudo GeM-HD foi que mutações em genes da reparação do ADN influenciam a idade a que os sintomas da DH ocorrem. Os cientistas a estudar a DH estão a ter de aprender de repente muito sobre o processo de reparação do ADN!



Davina Hensman Moss da UCL identificou diferenças genéticas que tornam a mutação genética da DH instável

Davina Hensman Moss (UCL) é um membro chave do grupo a estudar como as variações genéticas influenciam a idade de início de sintomas na DH. Nós tendemos a falar sobre “início” da DH, mas a progressão dos sintomas da DH é um processo longo e lento. Moss está a usar informação do estudo TRACK-HD para perceber como esta progressão acontece. A informação fornecida pelo estudo TRACK-HD permitiu a Moss construir modelos sofisticados em computador da progressão dos sintomas da DH. Ela colocou-se depois uma questão muito astuta - será que as pessoas cuja DH progride rapidamente (ou lentamente) têm alguma diferença genética correlacionada? Eles procuraram variações pelo genoma inteiro dos participantes do estudo TRACK-HD cujo decorrer da DH foi invulgar. Descobriram variações genéticas fora do gene DH que levam a alterações na rapidez de progressão dos sintomas da DH. Moss observou que variações em genes associados à reparação do ADN mudam a rapidez da progressão da DH. Isto é uma evidência forte em como o processo de reparação do ADN é importante em DH, embora os detalhes ainda não sejam claros. A mensagem clara destes estudos é que ajudar as células a copiar as repetições CAG no gene DH correctamente é criticamente importante. Este achado é apenas possível graças aos milhares de membros da Comunidade DH que participaram em estudos e doaram ADN. Estes estudos genéticos foram realizados usando tecnologia que não existia quando a maioria dos participantes doou o seu ADN para a investigação.

Chris Kay (UBC) dirigiu-se à plateia sobre um tipo diferente de variação genética - mudanças na sequência do próprio gene da DH. Kay está a mapear pequeníssimas variações da sequência do ADN no gene da DH, fora da região do CAG. Kay descobriu algumas variações que são muito mais comuns em genes DH com expansões CAG do que em genes DH sem estas expansões. Isto ajuda-nos a compreender a origem histórica e distribuição à escala global da expansão CAG causadora de DH. Também fornece alvos muito interessantes para investigadores com esperança de atuar seletivamente sobre o gene DH mutante.

Christian Neri do Inserm estuda a proteína FOXO e o seu papel na DH. A FOXO ajuda as células do cérebro a lidar com o 'stress', que é o que os cientistas chamam a tudo que torna mais difícil para as células realizar as suas atividades. A FOXO controla muitos dos mecanismos que a célula usa para sobreviver e lidar com o stress.

Matthias Mann é um pioneiro no campo das "proteómicas". Esta tecnologia permite aos cientistas medir com exatidão os níveis de milhares de proteínas em simultâneo. Os genes são entusiasmantes, mas as proteínas fazem a maior parte do trabalho da célula. O grupo de Mann desenvolveu ferramentas notáveis para a quantificação de proteínas. O grupo está neste momento a começar a estudar a DH, aplicando os seus métodos para tentar encontrar novas formas de seguir a progressão da DH.

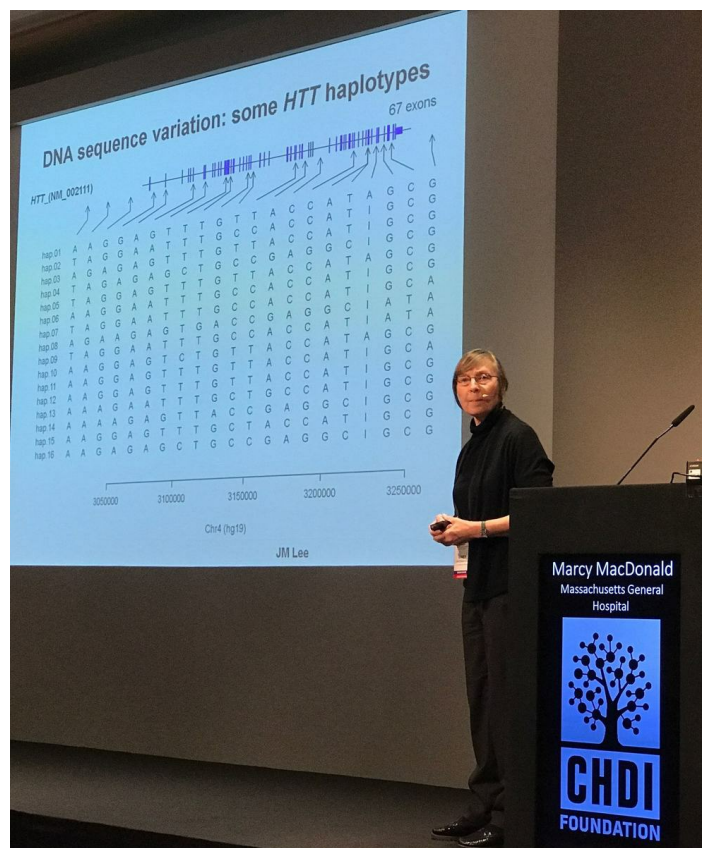
«Este achado só foi possível graças aos milhares de membros da Comunidade DH que participaram em estudos e doaram ADN. »

Inimigo Público número um: huntingtina mutante

Marcy MacDonald (MGH) dedicou a sua carreira ao estudo de variações no gene DH. MacDonald é um membro chave do consórcio GeM-HD, que está a mapear variantes genéticas que influenciam a progressão dos sintomas da DH. A sua equipa descobriu uma variante completamente nova que modifica a progressão da DH usando ADN de mais de 7,000 indivíduos. A nova variação é muito rara - apenas ao juntar informação de milhares de voluntários é que a equipa conseguiu fazer a descoberta.

Darren Monckton (U. Glasgow) está a estudar a repetição CAG do gene DH. Sabemos desde 1993 que a expansão da repetição CAG no gene DH causa cada um dos casos de DH. Mais recentemente, Monckton e outros investigadores estão a compreender que as repetições CAG podem aumentar durante a vida de uma célula. A equipa de Monckton está a usar novas tecnologias de sequenciação para medir com sensibilidade o tamanho do trecho de CAGs no gene DH em milhares de pacientes DH. Eles esperam que encontrar variações raras na organização do trecho de CAG nos possa ajudar a compreender como os trechos de CAG expandem. Monckton verificou que os genes de reparação do ADN, de que a doutora Hensman Moss tinha falado previamente, influenciavam a expansão do tamanho das repetições CAG encontrado nas células de uma pessoa. (Aparte: a contagem de CAG no resultado de um teste genético é de facto uma contagem média - células diferentes contêm números ligeiramente diferentes) Uma teoria sobre o porquê de algumas pessoas progredirem rapidamente é que a contagem de CAG possa aumentar em células do cérebro vulneráveis. Os geneticistas chamam a isto a 'instabilidade somática' da repetição CAG. Compreender a instabilidade somática é a missão chave pois se a pudessemos reduzir, poderíamos ajudar as células do cérebro a sobreviver mais tempo. Reduzir a instabilidade somática poderá também prever a tendência da contagem CAG a crescer de uma geração para a seguinte.

Kevin Weeks (UNC) está a estudar o ARN - o composto químico intermediário que transporta informação do ADN para fazer proteínas nas células. O ARN é frequentemente considerado como sendo uma sequência linear de letras copiadas do ADN, mas o ARN enrola-se em formas complexas com papéis importantes. O laboratório de Weeks está a criar modelos muito precisos da forma 3D do ARN produzido pelo gene DH. A forma muda à medida que o número de repetições CAG no gene DH aumenta - mais CAGs levam a grandes mudanças na estrutura 3D do ARN. Estas mudanças na forma fornecem um alvo único que a equipa de Weeks pode tentar atingir - e talvez reduzir - no âmbito dos níveis de ARN do gene mutante. Os estudos de Weeks revelam uma nova forma de impedir as células de fazer proteína huntingtina mutante, o culpado mais provável de fazer as células doentes em DH.



Marcy MacDonal - uma lenda viva no campo da investigação genética sobre a doença de Huntington

Embora a DH ocorra mais frequentemente nos adultos, Mark Mehler (Albert Einstein College of Medicine) está focado em mudanças muito iniciais. Ele descobriu mudanças subtis no cérebro em desenvolvimento de ratinhos portadores de expansões CAG muito longas no gene DH. Estas mudanças poderão tornar as células cerebrais mais vulneráveis durante a vida adulta.

Alberto Ruzo (Rockefeller) está também a estudar o processo de desenvolvimento - o processo pelo qual um óvulo fertilizado se torna num adulto. Durante o desenvolvimento, células especiais chamadas "células estaminais" dividem-se para eventualmente produzir todos os tipos de células encontrados num corpo adulto. Ruzo criou novas células

estaminais que são geneticamente idênticas, com a exceção de um aumento do número de repetições CAG no gene DH. Isto permite à sua equipa estudar o processo pelo qual células estaminais em divisão crescem e se tornam em formas complexas que dão origem aos órgãos adultos. Eles observaram mudanças nestas formas nas células com as repetições CAG mais longas.

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

Células estaminais Células que se conseguem dividir em células de diferentes tipos

repetição CAG O trecho de ADN na porção inicial do gene DH, que contém a sequência CAG repetida muitas vezes, e que é anormalmente longo nas pessoas que vão desenvolver DH.

terapias tratamentos

genoma nome dado a todos os genes que contêm as instruções completas para criar uma pessoa ou outro organismo

ARN o químico, similar ao ADN, que compõe as moléculas 'mensagem' que as células usam como cópias de trabalho dos genes quando estão a produzir proteínas.

AEC Ataxia espinocerebelar, uma outra doença neurodegenerativa causada por um comprimento aumentado da repetição CAG.

© HDBuzz 2011-2021. 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 13 de Abril de 2021— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/238>

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.