À caça do equilíbrio: como a proteína huntingtina compensa na DH

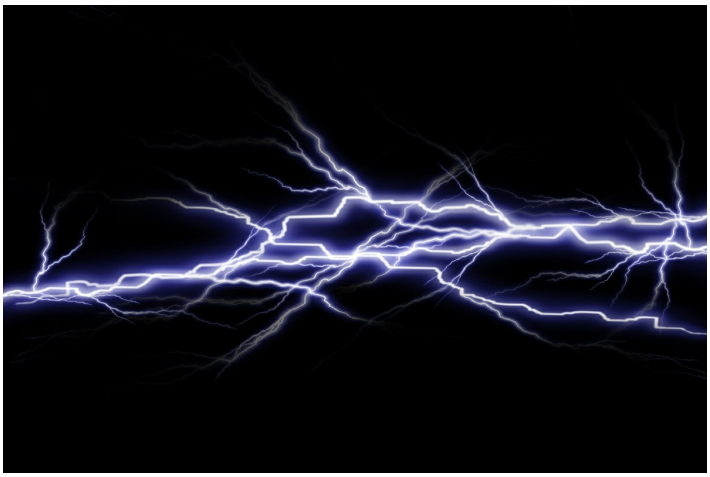
Investigadores analisam causa e efeito de várias formas da proteína HTT. Descobrem que tanto a HTT expandida como a não expandida contribuem para a comunicação das células cerebrais e que o cérebro tem capacidade de compensar alterações por doença

Escrito por Dr Sarah Hernandez e Dr Leora Fox | 06 de Abril de 2023 | Editado por Dr Rachel Harding | Traduzido por Madalena Esteves
Publicado originalmente a 05 de Abril de 2023

Um grupo liderado pela Dra. Sandrine Humbert do Instituto Nacional Francês de Saúde e Investigação Médica publicou um novo trabalho na prestigiada revista Science. A equipa da Dra. Humbert fez alguma ciência muito fixe em murganhos para ver como as cópias expandida e não expandida da huntingtina (HTT) afetam os "sintomas" da doença de Huntington (DH) nos murganhos. Vamos analisar as experiências que fizeram e o que os seus resultados sugerem.

Formas diferentes de HTT contribuem para DH

A causa genética da DH é um segmento extra de ADN num gene chamado Huntingtina (HTT) que leva a uma forma expandida da proteína HTT. A grande maioria das pessoas com DH herda uma cópia do gene do seu progenitor sem DH e uma cópia expandida do progenitor com DH. Isso significa que, para uma pessoa com DH, metade da sua proteína HTT é completamente normal e não expandida, enquanto a outra metade é expandida.



As células cerebrais comunicam, em parte, enviando sinais elétricos por todo o cérebro.

Para estudar doenças cerebrais, os investigadores frequentemente medem esses sinais elétricos para ver o quão bem as células cerebrais estão a comunicar umas com as outras.

Pensa-se que a proteína HTT expandida é a causa dos sintomas relacionados com a DH. No entanto, há questões sobre que problemas são causados pela presença de proteína expandida, versus que problemas são causados pela *ausência* de proteína *não expandida* suficiente.

Para abordar questões sobre o equilíbrio dos níveis de proteína HTT expandidos e não expandidos em DH, os investigadores podem usar uma variedade de truques genéticos em murganhos para manipular onde, quando e quanta proteína HTT é produzida ou "expressa" no cérebro e no corpo.

Investigações anteriores no campo da DH mostraram que apenas a expressão da cópia expandida da proteína HTT por curtos períodos durante o desenvolvimento dos murganhos é suficiente para causar sintomas associados à DH quando o murganho é mais velho. Mas o que também é interessante é que a mesma coisa acontece quando a cópia normal e não expandida de HTT é removida do murganho durante o desenvolvimento!

A equipa da Dra. Humbert recentemente procurou explorar mais aprofundadamente os efeitos da perda ou ganho de diferentes formas de HTT usando modelos de murganho especializados de DH.

Disfunção de comunicação

As células cerebrais comunicam, em parte, enviando sinais elétricos por todo o cérebro. Para estudar doenças cerebrais, os investigadores frequentemente medem esses sinais elétricos para ver o quão bem as células cerebrais estão a comunicar umas com as outras.

O grupo da Dra. Humbert realizou experiências para comparar os sinais elétricos nos cérebros em desenvolvimento de murganhos com ou sem HTT expandida. Os investigadores encontraram diferenças nesses sinais elétricos quando os murganhos eram muito jovens. No entanto, os sinais elétricos estabilizaram-se quando os murganhos eram mais velhos e eventualmente igualaram-se aos murganhos com HTT não expandida.

Isto parece sugerir que o cérebro é capaz de compensar as alterações na comunicação entre as células cerebrais que ocorrem no início da DH. A grande questão é: essa compensação dura o suficiente e essas mudanças contribuem para os sintomas relacionados com a DH experienciados mais tarde na vida?

> **«A equipa da Dra. Humbert fez alguma ciência muito fixe em murganhos para ver como as cópias expandida e não expandida da huntingtina (HTT) afetam os "sintomas" da doença de Huntington (DH) nos murganhos. »**

Dilema da causa e efeito

Os investigadores em DH têm explorado há muito tempo este dilema da causa e efeito, questionando se certos sintomas associados à DH são causados pela presença da proteína HTT expandida ou pela perda da cópia normal da HTT.

O grupo da Dra. Humbert perguntou se a aquisição de HTT expandida ou a perda de HTT não expandida causa as alterações que observam na comunicação entre as células cerebrais nos murganhos com DH. Eles usaram ferramentas moleculares criativas para desativar a expressão apenas da cópia normal da HTT em células nervosas do cérebro.

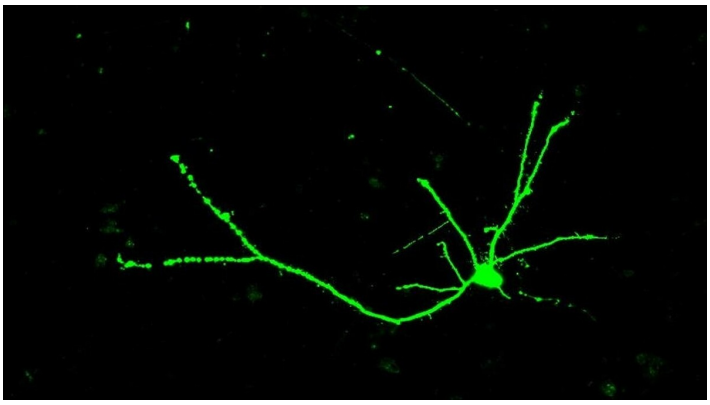
Curiosamente, as células nervosas com menor quantidade de proteína HTT normal responderam de forma semelhante às que expressam a proteína HTT expandida, no entanto os seus sinais elétricos não se nivelaram ao longo do tempo. Parece, então, que as células cerebrais sem HTT normal se saíram pior do que aquelas que têm HTT expandida!

Os investigadores pensam que isso significa que a proteína HTT é necessária para a comunicação entre as células cerebrais quando os murganhos são muito jovens e que a presença de qualquer uma das formas (expandida ou normal) ajuda a compensar à medida que os murganhos envelhecem.

A HTT afeta o tamanho e a forma das células nervosas

Em seguida, os investigadores examinaram como as diferentes formas da proteína HTT influenciam a forma das células nervosas. As células nervosas têm uma forma semelhante a árvores - com um corpo celular que contém muitos ramos na parte superior, um tronco longo e um sistema de “raízes” ramificado na parte inferior da célula.

Eles descobriram que as células nervosas dos murganhos que expressam a cópia de HTT expandida eram menos complexas e tinham menos ramos quando os murganhos eram muito jovens. No entanto, à medida que os murganhos envelheciam, eles recuperavam em tamanho e forma para corresponder às células nervosas de murganhos sem a cópia de HTT expandida.



As células nervosas têm uma forma semelhante a árvores - com um corpo celular que contém muitos ramos na parte superior, um tronco longo e um sistema de “raízes” ramificado na parte inferior da célula.

Autoria da imagem: Sarah Hernandez

Curiosamente, quando repetiram a experiência que diminuiu a quantidade de HTT normal em células nervosas de murganhos, tiveram resultados semelhantes aos observados antes - estas células eram equivalentes às de murganhos com DH, mas não houve compensação à medida que os murganhos envelheciam. Isto sugere novamente que a perda de HTT normal causa efeitos negativos maiores do que a expressão de HTT expandida!

Para esta experiência, eles também adicionaram uma molécula chamada CX516 que aumenta a capacidade das células nervosas de enviar sinais elétricos. Usando ciência fixe, eles adicionaram esta molécula a embriões de murganhos sem HTT nas suas células nervosas antes de nascerem. O que é entusiasmante é que esta molécula melhorou a forma e o tamanho das células nervosas. Isto sugere que a perda da proteína HTT afeta a maneira como as células comunicam através de sinais elétricos, mas quando isso é restaurado, o cérebro pode compensar!

O equilíbrio é fundamental

A próxima pergunta que os investigadores fizeram foi se melhorar a comunicação elétrica em cérebros de murganhos com DH com CX516 afetaria os “sintomas” da DH em murganhos. Eles observaram diferentes testes que examinam o comportamento do murganho, como a capacidade dos murganhos de atravessar um espaço aberto ou como eles se movem em labirintos. Eles descobriram que a CX516 melhorou como os murganhos com DH se saíam nessas tarefas.

Interessantemente, em todos os testes que analisaram os efeitos da CX516 em murganhos sem a proteína HTT normal, os murganhos tiveram um desempenho pior. Portanto, mesmo que a CX516 aumente a comunicação elétrica entre células cerebrais, parece que em murganhos sem DH isto faz mal. Estes resultados destacam como os circuitos de comunicação entre células são delicados e mostram que inclinar muito a balança na outra direção também pode ser prejudicial.

Vale a pena notar que os investigadores não explorarão a CX516 como um possível medicamento para a DH. Ele foi estudado anteriormente como um possível tratamento para a doença de Alzheimer, mas não funcionou muito bem. É mais provável que eles investiguem maneiras de alterar a comunicação das células cerebrais da mesma forma que a CX516 faz para entender melhor como o cérebro pode compensar as mudanças relacionadas com a DH.

Compensando os déficits de comunicação

Há algumas ressalvas neste trabalho. A primeira é que a CX516 foi administrada aos murganhos com DH antes de nascerem. Isso, sem dúvida, levanta questões sobre o quão cedo precisamos tratar para ver alguns desses efeitos.

> **«O cérebro é muito bom a compensar! Existem muitas vias redundantes que garantem que se algo der errado, outros mecanismos compensam. »**

Embora possa parecer que este trabalho sugere que precisamos tratar pessoas que têm HTT expandida quase assim que elas nascem, isso pode não ser o caso. O cérebro é muito bom a compensar! Existem muitas vias redundantes que garantem que se algo der errado, outros mecanismos compensam.

É por isso que as experiências neste artigo observaram um nivelamento dos sinais elétricos e mudanças no tamanho e forma das células nervosas à medida que os ratos envelheciam - o cérebro estava a compensar. Portanto, tratar a DH quando as pessoas são adultas ainda pode permitir que o cérebro compense as mudanças relacionadas com a expressão da HTT quando eram jovens.

A segunda ressalva neste trabalho é que os murganhos não são pessoas! Ver efeitos em murganhos não garante que veremos a mesma coisa em humanos.

O que aprendemos

Em vez de estudar a redução de HTT para ganhos terapêuticos, este novo trabalho do grupo da Dra. Humbert reduziu diferentes formas de HTT como uma ferramenta - permitiu-lhes obter uma compreensão mais profunda dos efeitos causados pelas diferentes formas da proteína HTT em murganhos que modelam DH. Estudos como estes podem ser muito informativos para terapêuticas que visam reduzir a HTT, dando-nos uma imagem mais completa do que está a acontecer na DH.

Este trabalho também detalha alguns dos efeitos causados pela doença e os efeitos causados pelo cérebro tentando compensar. Compreender este último ponto - como o cérebro compensa - pode ajudar a encontrar o equilíbrio no cérebro e desenvolver tratamentos para a 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

HTT uma abreviação para o gene que causa a doença de Huntington. O mesmo gene é também chamado DH e IT-15

© 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 27 de Janeiro de 2024 — Descarregado de https://pt.hdbuzz.net/340

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.