

As interrupções são encorajadas

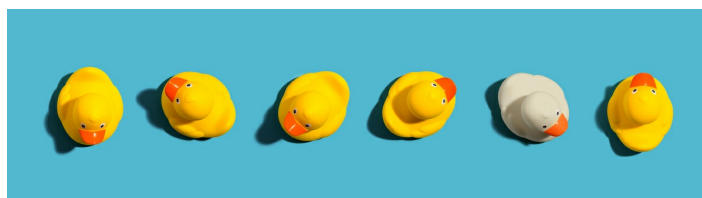
Está a ser explorada uma abordagem CRISPR chamada “edição de bases” para desenvolver um novo tratamento potencial para a doença de Huntington. Editar uma única letra no ADN pode ser a chave para retardar os sintomas da DH, talvez por uma década.

Escrito por [Dr Chris Kay](#) | 13 de Dezembro de 2024 | Editado por [Dr Sarah Hernandez](#)
Traduzido por [Madalena Esteves](#) | Publicado originalmente a 14 de Outubro de 2024

Os cientistas que procuram novas formas de travar a doença de Huntington (DH) têm-se concentrado nas letras C-A-G repetidas do código genético que causam a doença. Isto porque a forma exacta como estas letras C-A-G se repetem pode ter um grande impacto sobre quando e se alguém desenvolve a DH. Um grupo de Boston, liderado pelo Dr. Jong-Min Lee, aplicou recentemente uma tecnologia de ponta para tentar alterar as letras da repetição C-A-G em células cultivadas numa placa de Petri e em ratinhos que são modelos da DH. Foram bem sucedidos? E o que é que isto pode significar para futuras abordagens terapêuticas?

Três letras que se repetem - e uma interrupção da repetição

O código genético de todos os organismos vivos é composto por 4 letras - C, A, G e T. Estão combinadas de formas diferentes para formar cada gene do nosso corpo, como as letras de cada página de um livro. É muita diversidade para apenas 4 letras! A DH é causada por um trecho de letras C-A-G repetidas no gene da huntingtina - como três letras repetidas numa página específica do livro. As pessoas que desenvolvem a DH nascem com 36 ou mais repetições CAG, uma a seguir à outra pelo menos 36 vezes, como esta na página: ...CAG CAG CAG CAG CAG CAG...



A DH é causada por um longo trecho do código genético que repete as letras C-A-G. Mas esses CAGs são frequentemente interrompidos por C-A-A perto do fim da sequência repetitiva. Estas “palavras” de 3 letras codificam o mesmo bloco de construção proteico, pelo que a proteína produzida a partir do código genético é a mesma. No entanto, essa alteração pode fazer uma grande diferença na altura em que os sintomas aparecem.

Na maioria das pessoas, no entanto, estas letras CAG repetidas têm uma ligeira imperfeição perto do fim, que se parece com isto: ...CAG CAG CAG **CAA** CAG. Reparaste naquelas três letras CAA? Os cientistas chamam a isto a “interrupção da repetição CAG”, porque “interrompe” as letras CAG repetidas. A interrupção da repetição CAG encontra-se no ADN de quase toda a gente, incluindo pessoas que têm o gene que causa a DH.

Duas palavras, um significado

As letras do código genético são agrupadas por três para criar “palavras” que codificam blocos de construção para criar proteínas. C-A-G codifica um bloco de construção de proteínas chamado “glutamina”. É por isso que pode ter ouvido falar das repetições CAG referidas como um troço “poliglutamínico” - há muitas glutaminas seguidas.

Mas C-A-G não é a única palavra que codifica a glutamina. C-A-A também o faz! Isto significa que quando a repetição CAG é interrompida por CAA, não altera a palavra da proteína que está a ser escrita. Ela continua a codificar a glutamina.

«O que é especialmente interessante nas pessoas sem a interrupção da repetição CAG é que elas desenvolvem a DH muito mais cedo do que o esperado - cerca de 12 anos mais cedo. E as pessoas com uma interrupção extra parecem desenvolver a DH mais tarde - talvez 5 anos mais tarde.»

É de salientar que, se fizeres um teste genético para a DH e te disserem que tens um determinado número de repetições, como 42, por exemplo, esse número são as repetições CAG puras. Não estão a incluir quaisquer interrupções de repetições CAG que possas ter no teu código genético. Pode haver mais glutaminas presentes, mas a extensão da repetição CAG, sem interrupções, é 42.

Mais interrupções, por favor

Não há muito tempo, os investigadores da DH descobriram que algumas pessoas com DH não têm interrupção da repetição CAG - e algumas até têm uma interrupção extra na repetição CAG!

O que é especialmente interessante nas pessoas sem a interrupção da repetição CAG é que elas desenvolvem a DH muito mais cedo do que o esperado - cerca de 12 anos mais cedo. E as pessoas com uma interrupção *extra* parecem desenvolver a DH mais tarde - talvez 5 anos mais tarde. Por isso, pode haver algo de especial nas letras CAA que interrompem as letras CAG repetidas. Perder a interrupção no meio das letras CAG pode fazer com que os sintomas da DH apareçam mais cedo - e uma interrupção extra no meio das letras CAG pode fazer com que os sintomas da DH apareçam mais tarde.



A “edição de bases” é uma nova tecnologia de ponta baseada em CRISPR que permite aos investigadores editar uma única letra no código genético com a precisão de um míssil teleguiado. Utilizando esta técnica, os investigadores da DH estão a trabalhar para alterar CAG para CAA, na esperança de atrasar o aparecimento dos sintomas.

Autoria da imagem: Rags Fehrenbach

Poderá a adição de interrupções extra de repetições CAG no ADN de pessoas com DH ajudar a atrasar ou a retardar os sintomas? Alterar o ADN de uma pessoa não é tarefa fácil, mas um grupo de cientistas liderado pelo Dr. Lee decidiu tentar uma abordagem de ponta para introduzir mais interrupções de repetições CAG em células cultivadas numa placa de Petri e em ratinhos, como prova de conceito para ver se seria possível em pessoas.

Mudança de bases

O grupo do Dr. Lee juntou-se ao Dr. Ben Kleinstiver, um especialista em “edição de bases”, para experimentar a sua ideia de adicionar mais interrupções de repetição CAG. O que é a edição de bases? É basicamente uma nova tecnologia que permite alterar uma letra específica numa página específica do livro. É direcionada para uma letra específica, como um míssil teleguiado. A tecnologia baseia-se nas descobertas do CRISPR que foram utilizadas para criar medicamentos que receberam recentemente a aprovação das agências reguladoras. A edição de bases é basicamente baseada no CRISPR. Ok, vou parar com os trocadilhos.

A edição de bases é uma tecnologia recente, pelo que os cientistas ainda estão a trabalhar nos pormenores. Eles não sabem quais ingredientes da edição de bases funcionam melhor para alterar letras específicas em sequências de DNA. Por isso, o grupo do Dr. Lee experimentou várias combinações diferentes de ingredientes para ver o que acontecia nas células de uma placa de Petri que têm uma repetição CAG semelhante à repetição das pessoas que têm o gene da DH.

«Em algumas combinações de ingredientes de edição de bases, até 50% das células de uma placa de Petri tinham interrupções CAA adicionadas à sequência de repetição CAG. Isto é espantoso! »

Em algumas combinações de ingredientes de edição de bases, até 50% das células de uma placa de Petri tinham interrupções CAA adicionadas à sequência de repetição CAG. Isto é espantoso! Os cientistas ainda não conseguem controlar exatamente onde é que estas interrupções são adicionadas na repetição CAG, mas algumas das alterações de letras até se assemelham à interrupção extra que vemos em pessoas com atraso no início dos sintomas da DH.

Ainda não está pronto para o horário nobre

Introduzir nas pessoas todos os ingredientes necessários para que a edição de bases funcione é uma grande tarefa, semelhante aos obstáculos enfrentados pela terapêutica CRISPR para a DH. Isto é muito difícil se estivermos a tentar colocar todos esses ingredientes no cérebro, onde as pessoas que têm o gene da DH precisam deles.

Mas os cientistas são um grupo de pessoas tenazes e o grupo do Dr. Lee não estava disposto a deixar que o desafio os impedisse de tentar. O seu grupo experimentou as melhores combinações de ingredientes de edição de bases em ratinhos que têm a repetição CAG de pessoas que têm o gene para a DH, com alguns indicadores iniciais de que a abordagem pode estar a funcionar para adicionar interrupções.

Iremos, sem dúvida, ouvir mais sobre este trabalho no futuro e saber mais sobre se a adição de interrupções à repetição CAG seria uma nova abordagem promissora para abrandar a DH. Fiquem atentos!

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

GLOSSÁRIO

repetição CAG A porção de ADN no início do gene DH, que contem a sequência CAG

repetida muitas vezes, e que é anormalmente longo nas pessoas que vão desenvolver DH.

glutamina o aminoácido que é repetido demasiadas vezes no início da proteína huntingtina mutante

CRISPR Um sistema para edição de ADN de forma precisa

© HDBuzz 2011-2025. 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 31 de Março de 2025— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/383>