

## ***Pesquisa com Moscas de Frutas***

Informação fornecida por:

Joyce Hammel - Gerente Senior de Programas Médicos e Científicos da Huntington's Disease Society of America (HDSA); e-mail: infohdsa@hdsa.org; <http://www.hdsa.org>

Tradução e adaptação: Ivelise Barbosa Lima

Supervisão Técnica: Dra. Mônica Santoro Haddad

O trabalho descrito a seguir está sendo feito no laboratório de Seymour Benzer no California Institute of Technology.

Numa mosca (da espécie *Drosophila*), que serve de modelo de doenças de repetição de trinucleotídeos (a DH é uma das muitas doenças de repetição trinucleotídica), os cientistas buscaram proteínas que poderiam alterar a toxicidade de fragmentos derivados de poliglutaminas (que são as proteínas produzidas a partir da informação da seqüência de repetição de trinucleotídeos).

Eles descobriram nas moscas uma proteína semelhante à proteína humana denominada "heat shock" Hsp40, que podia retardar ou suprimir a morte celular causada por uma proteína com poliglutamina expandida (fragmento tóxico). Proteínas "heat shock" são um subgrupo de um conjunto de proteínas chamadas "chaperones" ("damas de companhia"). As "chaperones" são proteínas que auxiliam outras a ajustarem-se dentro de sua estrutura tridimensional.

As proteínas têm uma estrutura linear feita de uma seqüência de aminoácidos, muito similar às letras que produzem uma sentença. Para uma proteína funcionar adequadamente, ela tem que se ajustar dentro de uma configuração tridimensional, que então lhe permite interagir com os receptores das células, maquinário celular, e outras proteínas. Frequentemente, é um subgrupo específico de "chaperones", as chamadas proteínas "heat shock", que auxiliam as demais proteínas a se ajustarem dentro de sua estrutura tridimensional, e também pode auxiliar a reorganizar as proteínas que tenham se desajustado. Essas proteínas estão implicadas na DH porque a proteína huntingtina, quando contém a repetição CAG expandida que caracteriza a doença, fica desajustada e causa uma série de eventos patológicos (teoria do fragmento tóxico). Se as "chaperones" puderem auxiliar a proteína mutante a se ajustar adequadamente, talvez ela não se torne tóxica para as células e assim não cause a degeneração progressiva que caracteriza a doença. Dados iniciais mostram que os experimentos que aumentam a atividade da "chaperone" causam uma diminuição na neurodegeneração nos modelos de DH em moscas e larvas.

Além do laboratório da Califórnia, também há um laboratório na Pensilvânia que recebe recursos da HDSA, e que trabalha em moscas-modelo de doenças de repetição trinucleotídica. O laboratório de Nancy Bonini trabalhou em moscas-modelo de ataxia, uma outra doença de repetição de poliglutaminas, e descobriu que quando a mosca exprime o tipo selvagem (que é o normal), a proteína ataxina-3, pode-se evitar os efeitos tóxicos da proteína ataxina com o trato CAG expandido (anormal).

Desta forma, ambos os laboratórios estão encontrando proteínas que modificam a ação da mutação do gene CAG. Uma vez que homólogos a estas proteínas de moscas são encontrados em seres humanos, esse é um caminho de pesquisa que está deixando os cientistas animados. O próximo passo é encontrar mais proteínas modificadoras ou interativas, e então começar a testá-las em modelo em ratos transgênicos para a doença.

Este tipo de pesquisa representa uma guinada rumo à terapêutica. Por um lado, estamos apenas tentando entender como a doença apareceu, e o que está causando às células. As pesquisas acima citadas acrescentam um importante novo caminho de busca de formas de evitar o aparecimento e a progressão da doença. Tudo serve para criar mais expectativas no campo de pesquisas, e conseqüentemente descobertas mais rápidas e mais freqüentes.