

## Rhes: um novo alvo terapêutico para a doença de Huntington?

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa e está relacionada à mutação do gene IT15, o qual codifica a proteína Huntingtina (HTT), presente não apenas no cérebro, mas em diferentes tecidos do nosso organismo. A DH é caracterizada pela presença de movimentos involuntários alterações cognitivas e de comportamento, e um dos principais achados patológicos é a perda de neurônios numa região do cérebro chamada estriado. Muito embora a perda neuronal não se restrinja apenas a esta região, a degeneração dos neurônios estriatais é responsável por boa parte da sintomatologia observada na doença. Um dos grandes mistérios da DH é entender o motivo pelo qual, mesmo com a presença da HTT mutada em diversos órgãos, a morte celular ocorre predominantemente no estriado. Em que esta região seria diferente das outras para torná-la mais susceptível à morte celular?

Em trabalho recentemente publicado na revista *Science*, cientistas na Faculdade de Medicina da Universidade Johns Hopkins (EUA) lançaram uma luz sobre esta questão.<sup>1</sup> Em uma série de experimentos realizados em culturas de diferentes linhagens celulares, Subramaniam e pesquisadores da equipe do Dr. Solomon Snyder verificaram que a proteína **Rhes** exerce um papel fundamental na cascata de eventos que leva à morte das células que contêm HTT mutante. Rhes é encontrada predominantemente no estriado, com pouca ou nenhuma expressão em outras regiões do cérebro. Os pesquisadores observaram que a presença de Rhes, juntamente com a HTT mutante, diminui a sobrevivência celular em 50 a 60%, o que não ocorre quando a célula apresenta Rhes e HTT normal, ou quando contém apenas Rhes ou HTT mutante. Ou seja, é necessário que tanto Rhes quanto a HTT mutante estejam presentes para que ocorra morte celular. Observou-se também que Rhes tem uma maior afinidade pela HTT mutante do que pela HTT normal.

De que forma a proteína Rhes poderia mediar as propriedades citotóxicas da HTT mutante? Do ponto de vista anatomopatológico, a DH é caracterizada pela presença de inclusões celulares formadas por agregados de proteínas insolúveis. Curiosamente, estes agregados são encontrados em menor escala no estriado do que em outras regiões do cérebro e de outros tecidos. Nos últimos anos, tem havido uma discussão crescente na comunidade científica sobre o verdadeiro papel do agregados protéicos da HTT mutante na DH. Seriam eles responsáveis pelos efeitos citotóxicos ou seriam apenas um reflexo dos mesmos, uma forma que a célula encontrou para se proteger dos efeitos tóxicos da HTT mutante? Os dados da equipe do Dr. Snyder apontam para a segunda hipótese.

A HTT mutante está ligada a uma pequena proteína do grupo SUMO (**S**mall **U**biquitin- like **M**odifier), esta ligação faz com que a HTT mutante forme menos agregados e fique mais neurotóxica, aumentando os níveis de morte celular. Na presença de Rhes, este efeito é ainda mais acentuado. Quando os pesquisadores inibiram a ação da Rhes ou de proteínas do grupo SUMO em células que continham a HTT mutante, conseguiram reverter os efeitos citotóxicos.

Os resultados desta pesquisa são de extrema importância, pois, pela primeira vez, explicam a maior vulnerabilidade do estriado na DH através presença seletiva da proteína Rhes nesta região, e de que forma ela está envolvida na cascata de eventos que levam à neurodegeneração. O que chama a atenção é que os pesquisadores conseguiram inativar a Rhes utilizando a técnica de interferência de RNA, e com isso houve diminuição da morte celular.

O próximo passo é investigar se estes dados também serão confirmados em modelo animal, os pesquisadores pretendem cruzar camundongos geneticamente modificados (*knockout*) que não expressam

a proteína Rhes com outro modelo de DH em camundongo, para investigar se estes animais desenvolverão ou não as alterações patológicas típicas da doença.

Havendo confirmação destes achados, cria-se uma nova perspectiva terapêutica para a DH. A inativação da proteína Rhes, seja por técnicas como interferência de RNA ou por drogas específicas que venham a ser desenvolvidas tendo esta proteína como alvo, poderia interferir na cascata de eventos que levam à morte celular, com potencial benefício terapêutico para indivíduos sintomáticos, diminuindo ou estabilizando a progressão da doença, e também para os pré-sintomáticos, de forma a prevenir o aparecimento dos sintomas.

Além do grupo do Dr. Snyder, vários outros estão trabalhando nesta linha de pesquisa, e é provável que, dentro de alguns meses, mais novidades apareçam nesta área.

### **Referência**

Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, Snyder SH. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science* 2009 Jun 5;324(5932):1327-30.

### ***Patrícia Maria de Carvalho Aguiar***

Neurologista com mestrado em Neurociências na UNIFESP-EPM, doutorado na UNIFESP-EPM e *Department of Genetics Albert Einstein College of Medicine, New York, USA*. Pesquisadora do Setor de Transtornos do Movimento da Disciplina de Neurologia da UNIFESP-EPM, do laboratório de Medicina Molecular *F. Hoffman La-Roche, Basel, Suíça* e do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo.  
Brasil