

# Doença de Huntington

- FB Ameixial ([a17868@agepm.pt](mailto:a17868@agepm.pt))
- MFPS Dias ([a17940@agepm.pt](mailto:a17940@agepm.pt))
- MAV Rodrigues ([a17932@agepm.pt](mailto:a17932@agepm.pt))

## • Palavras chave

Genética, Hereditariedade, doença de Huntington, doença degenerativa, gene *HTT*, *Huntingtin*, repetições CAG, autossomia dominante, *Deutetrabenazine*, *Tetrabenazine*, *Tominersen*

## • 1 - Introdução e objetivos

Pretendemos com este poster aprofundar o conhecimento sobre a Doença de Huntington, as suas causas e consequências, possíveis tratamentos e tipo de transmissão.

A doença de Huntington é uma doença degenerativa do sistema nervoso central que afeta a motricidade, o equilíbrio emocional e a capacidade cognitiva do doente. É uma alteração hereditária do cérebro e, como tal, pode passar por várias gerações através da transmissão do gene alterado. Os dois sexos tem a mesma probabilidade de herdar este gene. Os primeiros sinais desta doença costumam surgir entre os 30 e os 40 anos de idade. A esperança média de vida a partir do diagnóstico é de cerca de 20 anos. Esta doença é também conhecida por Coreia de Huntington.

## • 2 - Causas

A doença de Huntington é causada por mutações no gene *HTT*, localizado no cromossoma 4, que instrui a formação da proteína *Huntingtin*, cuja função se desconhece, apesar de se saber que atua nas células nervosas do cérebro. A mutação do gene *HTT* envolve o segmento de DNA conhecido como repetições CAG, que consiste na repetição sucessiva do codogene CAG. Em indivíduos saudáveis, este triplete é repetido entre 15 a 35 vezes dentro do gene. No entanto, indivíduos com a doença repetem este triplete mais de 36 vezes. Se o doente repetir o triplete de 36 a 39 vezes, pode ou não vir a demonstrar sintomas da doença, mas se este repetir 40 ou mais vezes, este irá desenvolver sintomas da doença. Um aumento na repetição do codogene CAG origina uma proteína demasiado longa. Esta versão alongada da proteína é depois cortada, e fragmentos do gene acumulam-se e ligam-se a neurónios, impedindo o funcionamento normal da célula. A eventual morte destes neurónios leva à atrofia do cérebro e aparecimento dos sintomas da doença.

## • 3 - Sintomas e consequências

Os sintomas iniciais desta doença podem variar, mas, de modo geral, os primeiros a aparecerem são os emocionais, como a depressão e a agressividade, os cognitivos, como a diminuição da capacidade de organização e concentração, e os motores, como contrações musculares involuntárias. Estes sinais evoluem gradualmente, levando a movimentos involuntários e alterações na fala e deglutição, que são mais perceptíveis em momentos de agitação/stress. Em fases mais avançadas, ocorre rigidez muscular, tornando os doentes completamente dependentes, não conseguindo andar nem falar. Por norma, entre 15 a 20 anos depois do aparecimento dos primeiros sintomas, os doentes acabam por morrer, não da doença, mas de complicações associadas à imobilidade, como infeções ou traumatismos. O suicídio é elevado nestes doentes.

## • 4 - Transmissão

A doença de Huntington é uma doença autossómica dominante, o que significa que é preciso ter apenas um alelo que codifique o gene alterado para que a doença se manifeste. Isto significa que homens e mulheres são igualmente afetados, que indivíduos heterozigóticos manifestam a característica e que, na mesma família, esta mutação surge em várias gerações sucessivas. À medida que o gene mutado é passado entre gerações, o número de repetições CAG aumenta, num fenómeno chamado de "antecipação", pois leva a um aparecimento precoce de sintomas. Muito raramente um indivíduo com pais normais desenvolve a doença, através de nova mutação.

Estima-se que em Portugal a prevalência desta doença siga a prevalência mundial, de cerca de 12 doentes a cada 100 000 habitantes.

## • Bibliografia

- <https://medlineplus.gov/genetics/condition/huntington-disease> (20/11/20, 22/11/20, 25/11/20)
- <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-de-huntington> (20/11/20, 22/11/20, 23/11/20, 25/11/20)
- <https://www.sabado.pt/ciencia---saude/detalhe/descoberto-tratamento-de-combate-a-doenca-de-huntington> (26/11/20)
- <https://www.hda.org.uk/huntingtons-disease/what-is-huntingtons-disease/genetics-of-huntingtons-disease> (22/11/20)
- <https://resources.genomemedical.com/huntingtons-disease-inheritance-pattern> (22/11/20)
- <https://pt.slideshare.net/VitorCarvalho1/gentica-humana-5884469> (28/11/20)
- <http://www.eurogentest.org/index.php?id=464> (25/11/20)
- [https://huntingtonsdiseaseneews.com/ionis-htrx-rg6042/\(26/11/20\)](https://huntingtonsdiseaseneews.com/ionis-htrx-rg6042/(26/11/20))
- [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autosomal\\_Dominant\\_Pedigree\\_Chart.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autosomal_Dominant_Pedigree_Chart.svg)(28/11/20)

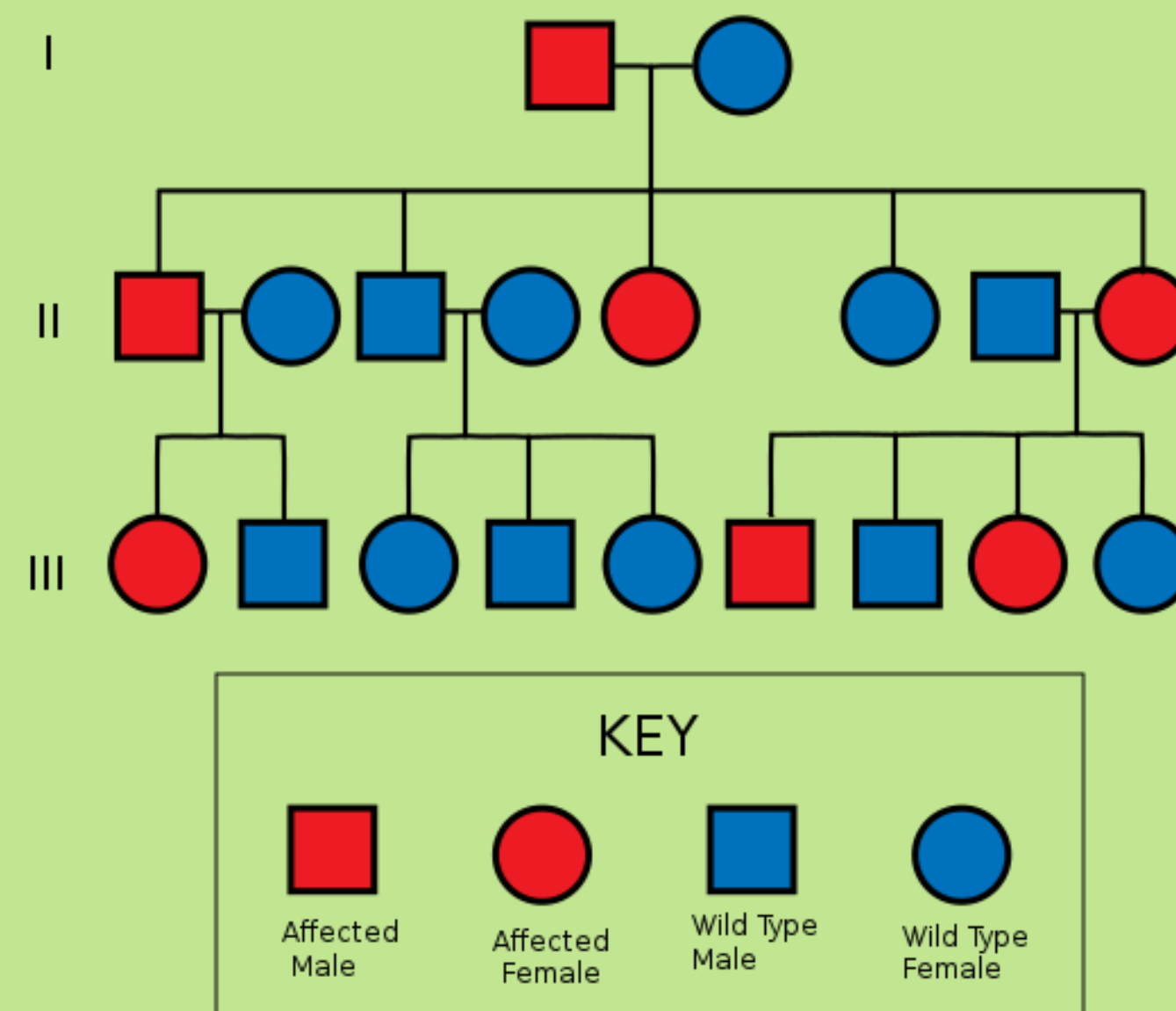


Fig.1 - Árvore genealógica de uma família com Huntington

## • 5 - Tratamento

Atualmente, não existe nenhuma cura para esta doença. Os tratamentos realizados hoje em dia tem como objetivo o retardamento do desenvolvimento da doença e o atenuamento de alguns sintomas, apostando-se no mapeamento genético de indivíduos, de modo a determinar o risco de transmissão aos descendentes. As terapêuticas revelam-se eficazes a minimizar movimentos involuntários, a depressão e a ansiedade. As estratégias atuais envolvem também o uso de medicação para diminuir os movimentos involuntários. De momento, apenas existem dois medicamentos aprovados pela FDA, a *Deutetrabenazine* e a *Tetrabenazine*. No entanto, está em fase de testes um novo medicamento capaz de diminuir a quantidade de proteína anormal produzida pela célula. Este medicamento, *Tominersen*, é uma potencial cura para esta doença. A *Tominersen* liga-se ao mRNA do gene *HTT* defeituoso, degradando-o, levando à diminuição da produção da proteína defeituosa. Já foram feitos testes em doentes com Huntington, e os resultados foram positivos. Atualmente, a farmacêutica responsável pelo desenvolvimento deste tratamento está a recrutar voluntários para uma nova vaga de testes.

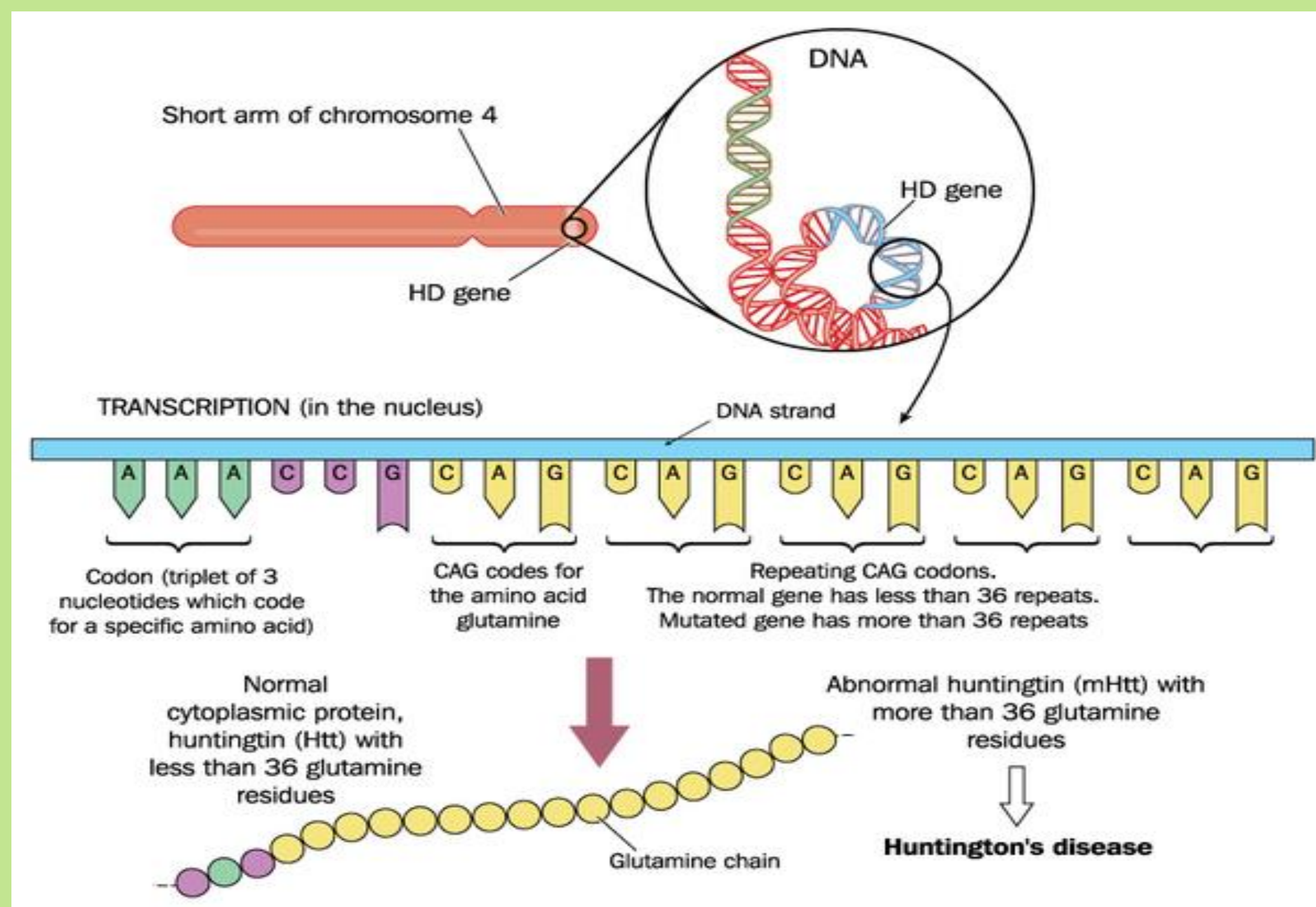


Fig.2 - Mutação do gene *HTT*

## • 6 - Conclusão

Concluindo, a Doença de Huntington é uma doença degenerativa rara causada por mutações no gene *HTT*, que leva a um aumento substancial nas repetições CAG. Isto gera também um aumento no tamanho da proteína *Huntingtin*, não permitindo o funcionamento normal dos neurónios. Os sintomas desta doença são progressivos e afetam principalmente a capacidade motora e cognitiva, levando quase sempre à morte do doente 15 a 20 anos depois do aparecimento dos primeiros sintomas. É uma doença autossómica dominante, e à medida que o gene mutado é passado entre gerações, o número de repetições CAG tende a aumentar, levando ao aparecimento precoce de sintomas. Indivíduos normais podem desenvolver esta mutação, apesar de extremamente raro. De momento não há cura para esta doença, e os tratamentos são muito residuais, tendo a prevenção um papel importante. Está neste momento a ser desenvolvido um medicamento que é tido como uma potencial cura para esta doença.