



Coordenação de Armindo Rodrigues

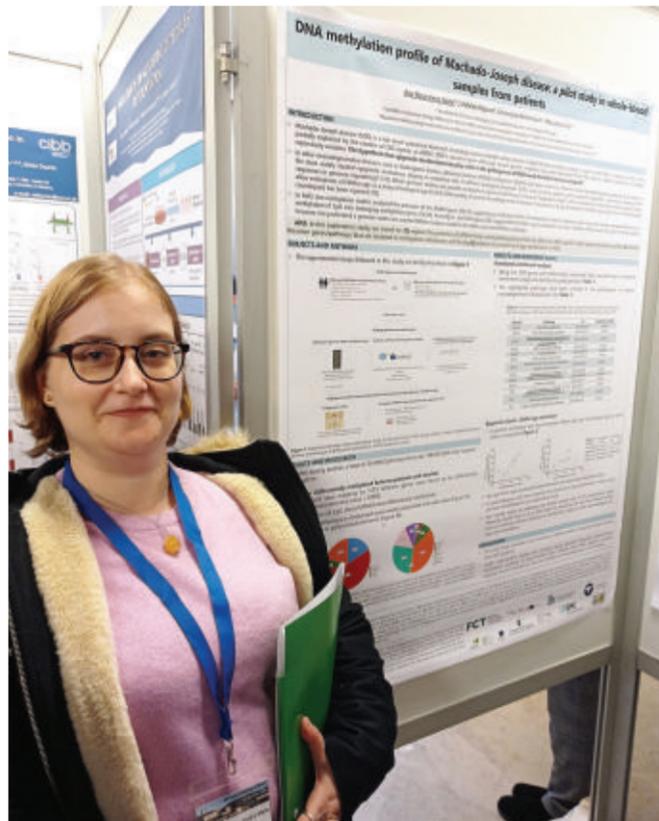
Autor:

Manuela Lima
Ana Rosa Vieira Melo
Luís Teves
Mafalda Raposo

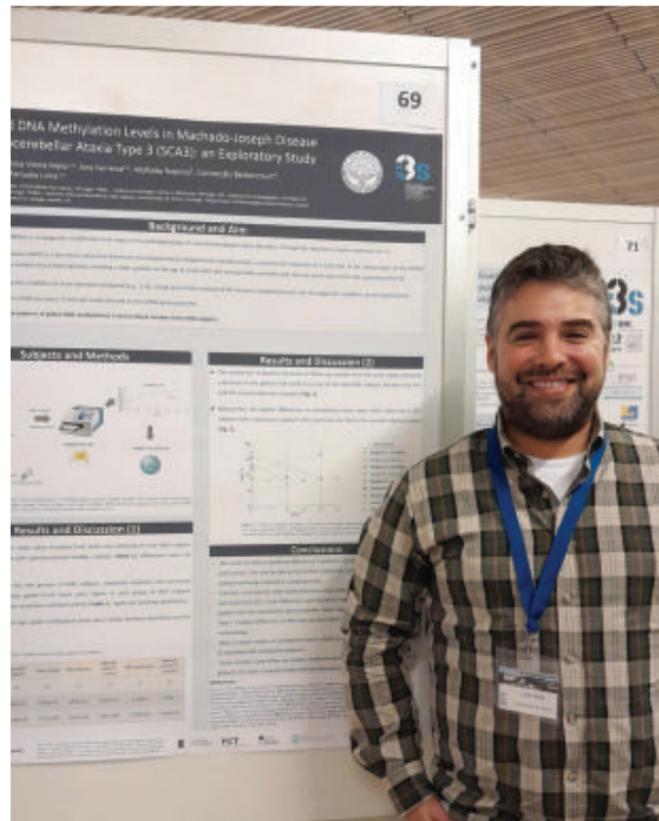
“ON” OU “OFF”? A importância da metilação do DNA nas doenças neurodegenerativas

Concluído em abril de 2023, o Projeto do Genoma Humano (PGH) é considerado um dos maiores feitos científicos da história da Humanidade. O PGH gerou informação crucial acerca do nosso genoma – o conjunto das sequências formadas por combinações de quatro “letras químicas” (as bases adenina, timina, citosina e guanina), abrindo portas para avanços sem precedentes nas áreas da Biologia Humana e da Medicina. Os esforços de investigação focaram-se desde logo em sequências específicas - os genes - nas quais as bases se organizam de acordo com uma estrutura característica, com capacidade de fornecer informação para a produção de moléculas essenciais à vida tal como, por exemplo, as proteínas. Cedo se percebeu que mais do que conhecer a sequên-

cia do genoma - a ordem pelas quais as letras aparecem nos vários cromossomas - importava compreender o modo como o mesmo funciona, ou seja, como é “controlado”. Os esforços de investigação dedicados ao que hoje conhecemos como “expressão dos genes” (modo como os genes usam a informação neles contida para produzir moléculas funcionais, como as proteínas) têm vindo a permitir desvendar os mecanismos envolvidos. A título de exemplo podemos referir os genes que dão instruções para a produção de um tipo específico de hemoglobina – a hemoglobina fetal, a principal proteína transportadora de oxigénio nos fetos humanos, os quais apenas “funcionam” na fase fetal do desenvolvimento humano, silenciando-se, em circunstâncias normais, por volta dos 12 meses de idade de um bebé.



Investigadores do projeto META_MJD apresentaram resultados do projeto na 26ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Genética Humana, em Coimbra.



Coordenação de Armindo Rodrigues

Uma parte importante do controlo do funcionamento dos genes depende de outras sequências de bases, presentes ao longo do próprio genoma: quando essa sequência muda, a expressão do gene associado irá também mudar (produzindo mais ou menos quantidade da proteína correspondente, por exemplo). Uma outra parte da regulação do funcionamento dos genes está relacionada com mecanismos especiais usados pelas células, os quais não alteram a sequência de bases. O termo Epigenética foi proposto em 1942 para englobar este tipo de mecanismos, que sabemos hoje serem cruciais para o funcionamento do genoma. O mecanismo epigenético mais estudado é a metilação, um processo em que pequenos grupos químicos (grupos metilo) se ligam a partes específicas dos genes, levando a alterações que fazem com que estejam “On” (ligados ou ativados, a produzir proteínas) ou “Off” (desligados ou inativados, não produzindo proteínas). Sabe-se que a metilação sofre a influência de fatores externos: por exemplo, pessoas que são fumadoras irão apresentar alterações decorrente desse hábito, tendo tendencialmente mais genes “On”. Modificações dos padrões de metilação têm vindo a ser associadas a um vasto conjunto de doenças, incluindo as doenças neurodegenerativas, das quais se destacam as doenças de Alzheimer e de Parkinson, que normalmente se manifestam numa fase mais tardia da vida. No cérebro as modificações na metilação influenciam a sobrevivência dos neurónios, células presentes no sistema nervoso que têm como principal

função conduzir os impulsos nervosos; deste modo condicionam a progressão das alterações envolvidas nas doenças neurodegenerativas. Curiosamente, a metilação pode ser “desfeita” ou revertida - um gene que está “Off” pode ser manipulado para ser colocado em “On”, por exemplo. Esta possibilidade de reverter a metilação forneceu aos investigadores uma ideia de estratégia para o tratamento de certas doenças onde se sabe existirem alterações de metilação: na realidade, se conhecermos os locais dos genes onde se ligam os pequenos grupos metilo poderemos modificar o seu estado e assim reverter o processo de doença. Nesse sentido, torna-se pertinente compreender o papel que a metilação tem nas várias doenças neurodegenerativas, uma tarefa que está longe de concluída, uma vez que em algumas delas o papel da metilação permanece por esclarecer.

Rara ao nível mundial, a doença de Machado-Joseph (DMJ) é a mais frequente do seu grupo de doenças neurodegenerativas. Apesar dos avanços marcados sobre as alterações que conduzem à doença, não está presentemente validada nenhuma intervenção capaz de modificar o seu curso, assistindo-se, todavia, a uma fase em que várias companhias farmacêuticas investem fortemente no desenvolvimento de terapias para a DMJ. Na caminhada rumo às terapias, todo o conhecimento gerado sobre os mecanismos na base da DMJ se deverá refletir num ganho. Assim, a investigação sobre as possíveis modificações epigenéticas associadas à doença tornou-se uma prioridade.



Investigadores da Universidade dos Açores desenvolvem trabalho pioneiro sobre o papel da metilação na doença de Machado-Joseph

O projeto exploratório META_MJD, liderado pela investigadora Manuela Lima, decorreu entre fevereiro de 2022 e fevereiro de 2024 e teve como objetivo gerar informação sobre os padrões de metilação na doença de

Machado-Joseph. A equipa analisou a metilação em células do sangue de doentes, com o objetivo de encontrar alterações características da doença. O META_MJD teve o apoio da Direção Regional da Ciência e Tecnologia.