

Coordenação de Armindo Rodrigues

Autores:

Manuela Lima
Mafalda Raposo
Jácome Bruges-Armas
João Vasconcelos

Doença de Machado-Joseph à procura de biomarcadores moleculares

As doenças neurodegenerativas, das quais a doença de Parkinson ou a doença de Alzheimer são exemplos paradigmáticos, constituem patologias cuja prevalência tende a aumentar, dada a tendência global das populações para o envelhecimento. Tendo por base alterações celulares complexas, estas doenças colocam desafios ao nível do diagnóstico e do tratamento, que refletem, em parte, a dificuldade em “exportar” o conhecimento proveniente da investigação, colocando-o ao serviço dos doentes (a chamada investigação *bench-to bedside*). De entre as doenças neurodegenerativas, um subgrupo tem natureza hereditária. A doença de Machado-Joseph (DMJ) faz parte desse subgrupo. Trata-se de uma doença complexa, na qual vários sistemas neurológicos podem estar afetados, que se caracteriza, em termos muito genéricos, pela incoordenação de movimentos, nomeadamente ao nível da marcha. Sob o ponto de vista genético, a DMJ é causada por um gene localizado no cromossoma 14; a doença, de início na idade adulta, é dominante, o que significa que basta uma dose do gene mutado (alterado), herdado a partir do pai ou da mãe, para fazer surgir a patologia. Identificada em 1994, a mutação na base da DMJ corresponde a uma repetição de um motivo de três bases (CAG) no ácido desoxirribonucléico (DNA), cuja presença implica a adição excessiva do aminoácido glutamina à proteína resultante, a ataxina-3. Como consequência, origina-se uma forma mutada (alterada) da ataxina-3, que adquire uma função tóxica, atra-

vés de mecanismos ainda pouco conhecidos, mas que têm sido intensamente estudados. A complexidade dos processos moleculares associados ao ganho de função da ataxina-3 mutada reflete-se na inexistência de estratégias específicas para reverter a morbilidade, não existindo presentemente intervenção farmacológica específica para a DMJ. Todavia, os testes a compostos com potencial para retardar o início da doença ou tornar mais lenta a sua progressão já se iniciaram. Na base de dados de ensaios clínicos do “National Institutes of Health” (<http://clinicaltrials.gov>) estão registados para a DMJ vários ensaios clínicos; resultados de um desses ensaios (no qual se utilizou a vareniclina, um fármaco de primeira linha na supressão do hábito tabágico) foram divulgados em 2012, mas as conclusões carecem ainda de confirmação num grupo mais alargado de doentes. Com efeito, e à semelhança do que acontece noutras doenças neurodegenerativas, observam-se dificuldades na triagem dos compostos que possam exercer efeito na DMJ; tais dificuldades estão relacionadas com a falta de instrumentos de medida capazes de monitorizar em detalhe a progressão da doença e detetar benefícios terapêuticos subtis, dois aspectos insuficientemente cobertos por uma avaliação exclusivamente clínica. Os constrangimentos referidos justificam o investimento na identificação de biomarcadores, definidos como características biológicas que podem ser medidas e avaliadas objetivamente, e que podem fornecer informação acerca dos processos biológicos normais



Coordenação de Armindo Rodrigues



ou patogénicos, bem como acerca de respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. Um biomarcador deve assim ser sensível, específico e relevante para o mecanismo patológico associado; deve, para além disso, ser facilmente mensurável e minimamente invasivo. Quanto à sua natureza, os biomarcadores podem ser clínicos (quando envolvem a medição de um sinal demonstrado fisicamente) ou moleculares (quando se quantifica uma alteração “interna” do doente, como por exemplo níveis de proteínas no sangue). De entre os potenciais biomarcadores moleculares estão os relacionados com a expressão dos genes. Tecnologias de ponta permitem o estabelecimento do modo como os genes se estão a expressar em doentes, comparativamente a indivíduos sem a doença. Efetuados sobre o total dos cerca de 23 000 genes do genoma humano tais estudos permitem detetar as alterações

que caracteristicamente aparecem associadas a uma determinada patologia. Para a DMJ desenvolve-se presentemente um trabalho colaborativo entre investigadores nos Açores, no continente português e no Brasil, que visa identificar marcadores de expressão da DMJ. Espera-se que estes biomarcadores moleculares sejam capazes de acompanhar a progressão dos doentes DMJ e que tenham potencial para serem futuramente utilizados em ensaios clínicos, complementando assim os biomarcadores clínicos. Uma vez que se antevê que as novas terapias sejam mais eficientes se aplicadas atempadamente, a possibilidade de deteção precoce dos processos patogénicos é de grande importância; nesse sentido, espera-se também iniciar o reconhecimento de biomarcadores moleculares capazes de identificar o estado pré-sintomático de portadores da mutação da DMJ.



Identificando “endpoints” moleculares para a doença de Machado-Joseph

Está em curso desde Maio deste ano o projeto de investigação MESCA3 “Identificando endpoints moleculares para a doença de Machado-Joseph (MJD/SCA3): avaliação de biomarcadores transcricionais em sangue periférico” (PTDC/DTP-PIC/0370/2012), liderado por Manuela Lima, cuja proposta recebeu a validação

científica de um painel de investigadores internacionais e é financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT). Este projecto, que tem a duração de 2 anos, envolve colaborações com outros grupos nacionais e internacionais que estudam a DMJ (mais informações sobre o projeto em www.mesca3.uac.pt).