

## Doença de Machado-Joseph

### Ratinho transgénico revela alterações relacionadas com a produção de energia das células

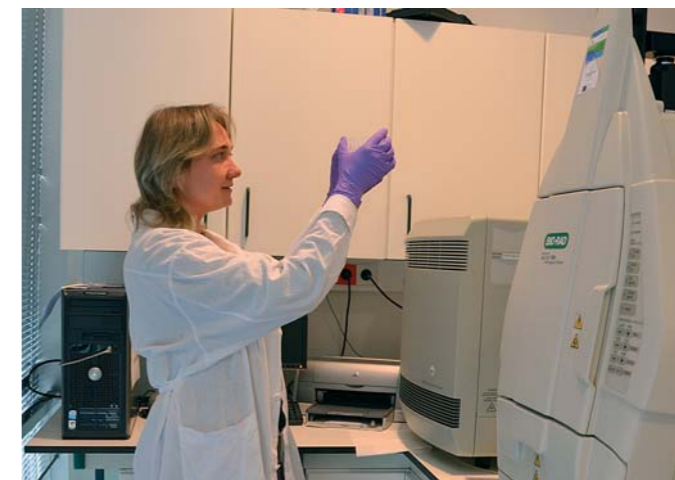
Autora:  
Manuela Lima

A doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma doença neurodegenerativa hereditária, que tem habitualmente início na idade adulta e que se transmite de um modo dominante. O gene da DMJ designa-se por *ATXN3*; na sua forma mutada o gene codifica uma proteína alterada que ganha uma função neurotóxica, conduzindo à perda neuronal, em áreas específicas do cérebro. O papel desempenhado pela proteína mutada tem sido extensivamente estudado, mas permanece longe de estar bem esclarecido. Não existe presente tratamento específico para a DMJ; apesar dos ensaios clínicos serem uma realidade emergente, urge progredir no conhecimento dos processos implicados na doença. Indicações importantes acerca dos mecanismos envolvidos na progressão da DMJ podem ser obtidas a partir do conhecimento já disponível para outras doenças neurodegenerativas; dessas observações resultou a ideia de que alterações nas mitocôndrias poderiam estar envolvidas na doença. As mitocôndrias são pequenos organelos celulares, consideradas as “fábricas” de produção de energia das células, uma vez que, na presença do oxigénio, convertem os nutrientes em energia, através de um sistema complexo (uma espécie de “linha de montagem”) designado de “sistema de fosforilação oxidativa”. As mitocôndrias possuem o seu próprio sistema de informação genética (o DNA mitocondrial) cuja integridade é essencial para a produção



dos níveis adequados de energia nas células. Alterações na quantidade ou na qualidade do DNA mitocondrial estão envolvidas no designado “dano mitocondrial”, que sabemos ser característico de várias doenças neurodegenerativas. Existiam, todavia, limitações ao estudo desta questão na DMJ, nomeadamente no que se referia ao acesso aos tecidos do cérebro que são tipicamente afectados.

Visando ultrapassar tais limitações, características da investigação com sujeitos humanos, decidiu-se usar um modelo animal transgénico. O ratinho (*Mus musculus*) na linguagem comum – murganho - é um dos organismos mais utilizados para este tipo de investigação, pela proximidade postulada entre os seus processos fisiológicos e os dos humanos. Muitas estratégias são possíveis na manipulação genética destes animais; de entre estas, realça-se a construção de linhagens de transgénicos, obtidas a partir de animais geneticamente manipulados de modo a conter parte ou a totalidade de um gene humano, capaz de expressar a proteína correspondente. Fruto de uma sólida colaboração de há vários anos com a equipa da investigadora Patrícia Maciel, do Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde, da Universidade do Minho, iniciámos em 2010 no Centro de Investigação de Recursos Naturais (CIRN) do Departamento de Biologia da Universidade dos Açores (UAC), o estudo de alterações mitocondriais na DMJ, usando um modelo transgénico de



*Mus musculus*. A Bolseira de Pós-Doutoramento da

Direção Regional da Ciência e Tecnologia (DRCT) Nadiya Kazachkova, foi quem dentro da equipa empreendeu a maioria do trabalho laboratorial, descrevendo deste modo o que eram as suas expectativas quanto aos resultados: “O nosso estudo foi desenhado de modo a avaliar alterações do DNA mitocondrial em tecidos neuronais e não neuronais de ratinhos transgénicos. Existindo uma relação entre a quantidade de moléculas do DNA mitocondrial e a produção de energia, o número de cópias do mtDNA foi o principal parâmetro seleccionado; a integridade da molécula foi também testada. Foram considerados vários grupos de idade, de modo a acompanhar os animais desde uma fase anterior ao aparecimento dos sintomas, até ao estabelecimento da doença”. As análises efetuadas permitiram identificar um padrão de diminuição gradual do

número de cópias do mtDNA, do grupo de ratinhos mais novos

aos mais velhos, e que mostra que a perda de cópias do mtDNA é uma característica do processo neurodegenerativo implicado na DMJ. Nos animais transgénicos, para além disso, observou-se que mais frequentemente a molécula de DNA mitocondrial mostrava alterações na sua qualidade. Com o título “Padrões de dano mitocondrial em tecidos cerebrais e não cerebrais num modelo de ratinho transgénico da doença de Machado-Joseph” o trabalho está em publicação na revista internacional “Neurodegenerative Diseases”. A investigação desenvolvida permite não só lançar luz sobre as alterações que se vão acumulando nas células onde está presente a alteração genética característica da DMJ, mas também alicerçar a pertinência de terapias com compostos que sejam capazes de contrariar as alterações mitocondriais, tais como a creatina.



## Estudos colaborativos são fundamentais no estudo de doenças raras

Sendo muito prevalente nos Açores, a DMJ é mundialmente rara. Por esse motivo, a colaboração entre investigadores nacionais e internacionais é fundamental. O trabalho desenvolvido na UAC, em parceria com o Hospital do Divino Espírito Santo, tem contado

com várias colaborações. Visitáramos recentemente a Doutora Laura Jardim (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil), e o Doutor Justo de Yebenes (Hospital Universitario de Ramón e Cajal, Madrid, Espanha).