**Descoberta de um possível novo alvo terapêutico para a doença de Alzheimer**

Uma equipa de investigadores do Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC) da Universidade de Coimbra (UC) **descobriu um possível novo alvo terapêutico para a doença de Alzheimer** que poderá representar um passo importante para o tratamento desta doença neurodegenerativa.

Atualmente sem terapias eficazes, a doença de Alzheimer é um dos maiores problemas de saúde mundial, tendo um grande impacto económico e social. Caracteriza-se pela progressiva degeneração e morte dos neurónios, especialmente na zona do hipocampo, a região do cérebro responsável pela formação e consolidação de memórias. Acredita-se que a perda de função dos neurónios desta região estará na base da perda de memória observada na doença.

Deste modo, o estudo, já publicado na revista científica *Molecular Therapy - Nucleic Acids,* **procurou microARNs** (pequenas sequências genéticas com um papel regulador nas nossas células) **que fossem possíveis alvos terapêuticos inovadores para a doença de Alzheimer, tendo filtrado o microARN-31 como alvo promissor para este tipo de estratégias**.

Este trabalho teve como objetivo principal «**estudar se seria possível obter, através da modulação de um microARN específico, um efeito benéfico num modelo animal da doença de Alzheimer. Queríamos observar se aumentar os níveis do microARN-31 – já identificado em quantidades mais baixas no plasma de doentes, comparando com pessoas saudáveis da mesma idade - traria benefícios relevantes não só no que diz respeito às características histopatológicas da doença, como ao nível das alterações comportamentais características da patologia**», afirma Ana Luísa Cardoso, coordenadora do projeto.

Para avaliar os efeitos benéficos do microARN-31, a equipa de investigadores recorreu a um modelo animal de ratinho para o estudo da doença de Alzheimer, utilizando apenas fêmeas. Após injeção de um vírus geneticamente modificado que forçasse a expressão do microARN-31, foram avaliados marcadores da doença, como a acumulação de placas beta amilóide (aglomerados tóxicos de um peptídeo, característicos da doença) no cérebro dos animais, assim como a perda de função neuronal na zona do hipocampo. Realizaram-se também ensaios comportamentais, para **aferir se o microARN-31 poderia prevenir a perda de memória associada à doença de Alzheimer**.

«**Uma das principais fases deste estudo focou-se no desenvolvimento de uma estratégia lentiviral, ou seja, uma ferramenta de expressão de um vírus, capaz de entregar o microARN-31 aos neurónios e passível de ser entregue no cérebro do modelo animal da doença de Alzheimer. Posteriormente, quisemos avaliar a deposição de placas beta amilóide, a função neuronal e o comportamento dos animais após a injeção do microARN, e avaliar se existiam melhorias quando comparado com animais não tratados com a sequência genética**», explica Ana Teresa Viegas, primeira autora do estudo.

«**Observámos que a expressão deste microARN no hipocampo dos animais levava a uma diminuição da deposição de placas beta amilóide, especialmente na zona do subículo – pequena área do hipocampo responsável pela memória de trabalho. Também verificámos que, comparando com os animais não tratados, os animais que receberam o microARN-31 apresentavam menores défices neste tipo de memória, que é recrutada em tarefas simples do dia-a-dia, não implicando vários processos de aprendizagem. Simultaneamente, observámos menores níveis de ansiedade e de inflexibilidade cognitiva – características observadas nos humanos em fases iniciais da doença**», realça Ana Teresa Viegas.

A opção de realizar o estudo em modelos animais fêmeas pretendeu «**mostrar a relevância de se focarem alguns estudos de doenças neurodegenerativas no sexo feminino, porque, especialmente no caso da doença de Alzheimer, esta é mais prevalente em mulheres, e a grande maioria dos estudos são ou foram feitos em animais machos, ignorando possíveis diferenças entre sexos. Por outro lado, o estudo também abordou, em termos comportamentais, tópicos que não temos visto abordados noutros estudos, como a inflexibilidade cognitiva, sendo que a maioria dos mesmos se focam na memória a longo prazo**”, refere Ana Luísa Cardoso.

Na próxima fase do estudo, a equipa vai procurar compreender como a utilização deste microARN-31 poderá ser útil para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para outras doenças neurodegenerativas e explorar melhor como é que esta sequência exerce os efeitos protetores observados. Vai igualmente estudar o papel deste microARN em outros modelos da doença que sejam mais facilmente transponíveis para o ser humano.

Este estudo, que contou ainda com a participação de Vítor Carmona, Elisabete Ferreiro, Joana Guedes, Pedro Cunha, Ana Maria Cardoso, Luís Pereira de Almeida, Catarina Resende de Oliveira e João Peça - também investigadores do CNC - e com a colaboração de João Pedro de Magalhães, investigador da Universidade de Liverpool, Reino Unido, foi financiado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), pela Bial e pelo programa de ações Marie Curie.

O artigo, intitulado “MiRNA-31 improves cognition and abolishes amyloid-Beta pathology by targeting APP and BACE1 in an animal model of Alzheimer’s disease”, pode ser consultado em: [10.1016/j.omtn.2020.01.010](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.01.010).

Cristina Pinto (Assessoria de Imprensa - Universidade de Coimbra - Comunicação de Ciência

Ciência na Imprensa Regional – Ciência Viva