Código do Concurso I 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-029298 CEREBREX .: Desenvolvimento de organóides cerebelares para investigação de ataxias

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-029298

Objectivo Principal | Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Região de intervenção |Lisboa

Programas Integrados I IC&DT

Prioridade de Investimento I (PI 1.1). Reforço da infraestrutura de investigação e inovação (I&I)

Entidade beneficiária proponente| IST-ID, Associação do Instituto Superior Técnico para a Investigação e o Desenvolvimento

Entidade beneficiária participante|Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

Data de aprovação | 2018-03-13

Data de início | 01-06-2018

Data de conclusão | 31-05-2021

Custo total elegível | 239.773,28 euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado I 143.863,97 euros

Apoio financeiro FEDER I 95.909,31 euros

As ataxias cerebelares são caracterizadas por uma progressiva neurodegeneração do cerebelo que conduz a uma alteração da função motora, para as quais não existe cura. O conhecimento atual sobre ataxias tem como base estudos realizados em tecidos humanos recolhidos pós-morte e modelos animais, que não são capazes de refletir todas as características de uma doença humana. Desta forma, é necessário o desenvolvimento de novos modelos de doença que consigam mimetizar o fenótipo destas doenças. O principal objetivo desta proposta é gerar culturas 3D de neurónios cerebelares maduros que possam ser usadas como novas abordagens para investigar o mecanismo patogénico bem como novas estratégias terapêuticas para as ataxias. A aplicação das células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs) permite a reprogramação epigenética de células somáticas derivadas de doentes em células num estadio estaminal que podem ser diferenciadas em qualquer tipo celular do organismo humano, representando uma ferramenta única para o estudo dos mecanismos patogénicos. No entanto existe uma limitação crucial, a incapacidade de realizar testes em condições geneticamente definidas devido à variabilidade genética e epigenética entre as iPSCs derivadas de diferentes indivíduos. Para ultrapassar esta limitação, iremos usar neste projeto, uma nova tecnologia, o CRISPR-Cas9, para desenvolver linhas isogénicas que irão diferir exclusivamente na mutação genética responsável pela doença. Assim, irão ser efetuados estudos de fenótipo sob condições altamente controladas, o que permitirá conectar os defeitos observados, diretamente à alteração genética causadora da doença. Estas células serão diferenciadas em estruturas 3D que mimetizam o cerebelo, contendo diferentes tipos de neurónios cerebelares maduros (p.ex. Células de Purkinje e Células Granulares). Este projeto permitirá lançar as bases necessárias para o desenvolvimento de plataformas ?cerebellum-on-chip?, a fim de identificar moléculas que possam restaurar a função cerebelar. Como modelo para estudos da disfunção cerebelar, iremos focar na doença de Niemann-Pick tipo C (NPC1). Esta doença autossómica recessiva é causada por mutações nos genes NPC1 e NPC2, que estão envolvidos na função lisossomal. Como consequência, há uma acumulação massiva de lípidos nos lisossomas que causa um funcionamento celular anormal e eventualmente morte celular. Neste projeto iremos desenvolver testes celulares para analisar como é que a mutação NPC afeta os diferentes tipo de neurónios cerebelares e testar fármacos com efeito nas alterações lisossomais. Uma vez que uma disfunção na autofagia tem um papel critico na neurodegeneração, o conceito que suporta deste projeto é: uma melhor compreensão da função lisossomal que irá ajudar a melhorar a qualidade de vida dos doentes, desde a NPC1 até as ataxias cerebelares hereditárias mais comuns, bem como outro tipo de doenças neurodegenerativas do cerebelo relacionadas com o envelhecimento.