**Novas pistas sobre a origem dos défices cognitivos na doença de Parkinson**

Investigadores do Instituto de Medicina Molecular (iMM) Lisboa, da Faculdade de Medicina da Universidade de Goettingen (Alemanha), e do CEDOC – Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, descobriram um mecanismo pelo qual uma proteína implicada na doença de Parkinson é reconhecida por neurónios, desencadeando alterações na sua atividade que estão na base dos défices de memória característicos da doença.

Por motivos ainda desconhecidos, uma proteína chamada alfa-sinucleina acumula-se em aglomerados proteicos no cérebro dos doentes de Parkinson e de outras doenças neurodegenerativas, todas elas com consequências devastadoras. Alterações no gene que codifica alfa-sinucleína estão associadas a casos familiares raros e esporádicos da doença.

A equipa de investigadores, liderada por Luísa Lopes (iMM Lisboa) e Tiago Outeiro (Faculdade de Medicina da Universidade de Goettingen, Alemanha, e do CEDOC, Lisboa) procurou compreender os mecanismos associados a alguns dos sintomas da doença, nomeadamente na diminuição de função cognitiva. O estudo revelou que a alfa-sinucleína interage com uma proteína chamada PrP, que funciona como um sensor, desencadeando assim uma série de efeitos nos neurónios que alteram a sua atividade.

Estudos anteriores demonstraram que um fenómeno semelhante acontece na doença de Alzheimer, levando os cientistas Portugueses a testar a hipótese na doença de Parkinson, visto que existem várias semelhanças entre doenças neurodegenerativas.

Tiago Outeiro, Diretor de um grupo de investigação na Alemanha e outro em Portugal, um especialista em doenças neurodegenerativas que co-coordenou o estudo, revela: “Já tínhamos observado que a alfa-sinucleína induzia alterações funcionais em circuitos no cérebro ligados à memória, pelo que agora fazia sentido testar esta nova hipótese e chegar mais perto de possíveis alvos terapêuticos”.

Os cientistas começaram por caracterizar as alterações que a alfa-sinucleína induz na atividade dos neurónios utilizando duas estratégias distintas: uma farmacológica, recorrendo a anticorpos para bloquear a proteína PrP, e outra genética, utilizando animais que não produzem a proteína PrP. Ambas as estratégias anularam os efeitos da alfa-sinucleína, provando assim que estas duas proteínas atuam em conjunto.

“Para provarmos a importância deste mecanismo, utilizámos um modelo de doença de Parkinson em ratinhos, no qual a alfa-sinucleina está anormalmente aumentada, e tratámo-los com um fármaco (da família da cafeína) que bloqueia o efeito desta interação proteica com a PrP, conseguindo assim reverter os défices de memória e alterações de atividade dos neurónios” – explica Luísa Lopes, co-coordenadora do estudo e investigadora do iMM.

“Este estudo, permite-nos agora perceber porque é que, em humanos, o consumo de cafeína está associado a um menor risco de se desenvolver a doença de Parkinson” – elucida Diana Ferreira, estudante de doutoramento e primeira autora do estudo.

Esta descoberta, publicada na prestigiada revista *Nature Neuroscience*, abre novas perspetivas para desenhar fármacos que bloqueiem uma ou várias etapas deste processo tóxico em fases mais iniciais da doença de Parkinson, podendo assim atenuar ou retardar os seus efeitos no cérebro.

Os cientistas esperam assim poder continuar a avançar cada vez mais no sentido de descobrir novas formas para ajudar os doentes de Parkinson e com patologias semelhantes.

A doença de Parkinson afecta cerca de 18 mil pessoas em Portugal, e milhões e pessoas em todo o mundo, estimando-se que este número continue a aumentar devido ao envelhecimento da população mundial. Apesar de ser conhecida pelos seus sintomas motores característicos, sabe-se hoje que a doença de Parkinson afecta vários circuitos neuronais que afectam o olfacto, sistema nervoso autónomo, e a cognição. Os tratamentos disponíveis tratam apenas alguns dos sintomas motores, pelo que é imperativo estudar a origem dos outros sintomas, para assim se descobrirem novas formas de tratar a doença.

Citação completa do artigo: Diana G. Ferreira, Mariana Temido-Ferreira, Hugo Vicente Miranda, Vânia L. Batalha, Joana E. Coelho, Éva M. Szegö, Inês Marques- Morgado, Sandra H. Vaz, Jeong Seop Rhee, Matthias Schmitz, Inga Zerr, Luísa V. Lopes\* and Tiago F. Outeiro\* (2017) α-Synuclein interacts with PrPC to induce cognitive impairment through mGluR5 and NMDAR2B. Nature Neuroscience doi: 10.1038/nn.4648

Link: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4648>

Gabinete de Comunicação – Instituto de Medicina Molecular (iMM)

Ciência na Imprensa Regional – Ciência Viva