Novo mapa do epigenoma Humano e o epigenoma da doença de Alzheimer

Foi agora publicado o novo mapa das alterações que ocorrem no genoma humano ao longo da vida em células diferentes, permitindo uma nova compreensão do mecanismo molecular subjacente a várias doenças como a de Alzheimer.

Em 2003, foi anunciado ao mundo a sequenciação do genoma humano. Apesar da grande importância desse feito científico, ficou desde logo evidente para muitos que era o início de uma nova era nas ciências da vida, com muitas e novas perguntas. Por exemplo, conhecer toda a sequência de “letras” do “livro da vida” não explicava por si só porquê e como é que há células diferentes num dado organismo apesar de todas conterem os mesmos genes. O que é que faz com que alguns genes estejam activos em algumas células e silenciados noutras? O que é que comanda a velocidade com que os genes são transcritos para proteínas em diferentes alturas da vida?

Há três anos, o projecto designado por ENCODE, uma enciclopédia dos elementos constituintes do ADN do nosso genoma, deitou por terra algumas ideias feitas e deixou claro que centenas de milhares de fragmentos do genoma, antes considerados sequências repetitivas de ADN “lixo”, são determinantes na gestão do genoma: regulam como e quando os genes devem levar a cabo a sua função.

De facto, descobriu-se que há uma outra informação celular que se adiciona à do genoma e que modela a expressão deste. Uma informação que não herdamos dos nossos pais, mas que adquirimos ao longo da nossa vida. O seu conjunto constitui o epigenoma. Este muda ao longo da vida e é diferente entre células de tecidos diferentes. Assim, o epigenoma engloba o conjunto das modificações bioquímicas que ocorrem no ADN genómico ao longo da vida. Uma dessas alterações é a que se verifica num processo que é designado por metilação do ADN.

Assim, depois de sequenciar o genoma, era necessário mapear o epigenoma das células dos diferentes tecidos que compõem o corpo humano. Esta tarefa tem mobilizado muitas equipas internacionais de cientistas. Um dos projectos foi financiado com 190 milhões de dólares nos últimos 5 anos pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH, na sigla inglesa) dos Estados Unidos: o projecto “NIH Roadmap Epigenomics Consortium”. A Europa também tem investido nesta aventura do conhecimento com o projecto “Blueprint Epigenome”.

Os resultados conseguidos pelo projecto norte-americano foram publicados esta semana em várias revistas do grupo editorial científico Nature (ver por exemplo http://www.nature.com/nature/journal/v518/n7539/full/nature14248.html). No geral, resumem o que foi sendo descoberto durante os últimos cinco anos em mais de cem amostras de tecidos e células diferentes: um novo mapa epigenético humano que indica como é que os genes se activam ou não no nosso organismo, em diferentes células, em organismos saudáveis e doentes.

Este aspecto de o epigenoma ser diferente entre células de tecidos sãos e células de tecidos doentes, representa um enorme potencial para o estudo e compreensão de diversas doenças, assim como abre novos horizontes para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Entre as aplicações terapêuticas, um dos trabalhos agora publicados descreve perfis epigenómicos associados com células cancerígenas, na sequência do trabalho efectuado anteriormente pelo projecto europeu sobre leucemias infantis. Há também trabalhos sobre o epigenoma de desordens autoimunes.

Mas talvez um dos trabalhos mais interessante e surpreendente seja o da determinação do perfil epigenético da doença de alzheimer. Segundo o coordenador deste trabalho, Manolis kellis, do Instituto de Tecnologia de Massachussets, a investigação publicada na revista Nature (http://www.nature.com/nature/journal/v518/n7539/full/nature14252.html) demonstra que “a predisposição genética para desenvolver esta patologia neurodegenerativa está associada ao sistema imunitário, enquanto que os sintomas como a perda de memória e dificuldades com a aprendizagem, associados a alterações na actividade neuronal, terão a sua origem não em factores genéticos mas sim epigenéticos ”. Esta é uma descoberta que poderá dar azo a novas estratégias terapêuticas eventualmente mais eficazes do que as actualmente existentes.

Este novo mapa epigenómico aumenta o nosso conhecimento sobre as bases moleculares de diversas doenças e permite compreender melhor o desenvolvimento do organismo desde as primeiras células embrionárias.

António Piedade

Ciência na Imprensa Regional – Ciência Viva