

Projeto financiado por Orçamento de Estado – OE

Projectos de Investigação de Carácter Exploratório

Concurso I Concurso de Projetos de I&D em Todos os Domínios Científicos - 2022

Título | O estudo do declínio cognitivo associado ao envelhecimento através da análise de neurónios derivados de humanos

Referência | 2022.03516.PTDC

Instituições |

Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM)

Fundação GIMM - Gulbenkian Institute for Molecular Medicine (GIMM)

Região de intervenção | Lisboa

Data de início | 01/03/2023

Data de conclusão | 31/08/2024 **Prorrogação |** 31/12/2024

Orçamento | 49.375,00 euros **Apoio financeiro Orçamento de Estado I** 100%

Enquanto alguns indivíduos mantêm uma função cognitiva relativamente estável com o avançar da idade, outros sofrem de declínio cognitivo rápido. Acredita-se que um dos mecanismos subjacente aos défices de memória induzidos pela idade tenham como base o circuito colinérgico cerebral, que sofre alterações degenerativas e hipofunção relacionada à libertação de acetilcolina (ACh).

Mais importante ainda, foi observada degeneração tanto no prosencéfalo basal, bem como nas projeções de ACh do córtex entorrinal em idosos prodrómicos (com defeito cognitivo ligeiro), sugerindo que a patologia da ACh precede e prediz o comprometimento da memória. A administração de escopolamina (um antagonista colinérgico) induz défices de memória em humanos jovens semelhantes às que ocorrem naturalmente em indivíduos idosos; e fármacos que aumentam a função colinérgica neutralizam esse efeito. Por outro lado, enxertos de neurónios colinérgicos nestas projeções resultam em recuperação de défices de memória em animais idosos. O facto de não termos ainda ao dispor métodos não invasivos para avaliar as sinapses colinérgicas em humanos tem impedido a compreensão detalhada deste mecanismo.

Com base na nossa experiência e nas novas tecnologias agora disponíveis, pretendemos explorar a hipótese de que neurónios colinérgicos derivados de fibroblastos humanos por indução direta (hiBFCNs), provenientes de indivíduos idosos exibem alterações sinápticas detectáveis, que se correlacionam com a função cognitiva. O nosso objetivo é i) estabelecer a assinatura sináptica de hiBFCNs derivados de indivíduos idosos com défices cognitivos e de indivíduos idosos sem problemas cognitivos, com base nesta nova tecnologia de indução e ii) a obtenção de transcritómica destes hiBFCNs para identificação de mecanismos envolvidos.

Esta tecnologia tem uma enorme vantagem em relação a modelos baseados em iPSC que não retêm assinaturas de envelhecimento. A análise eletrofisiológica de hiBFCNs derivados de pacientes com défices cognitivos tem o potencial de fornecer informação relevante no campo das demências.

No caso de comprovarmos uma CORRELAÇÃO significativa e consistente entre a função sináptica dos hiBFCNs e a função cognitiva dos pacientes dos quais eles foram obtidos, poderá ser eventualmente aplicado a pacientes saudáveis para DIAGNÓSTICO precoce de defeito cognitivo ou ser utilizado como plataforma de testes a fármacos de forma PERSONALIZADAS num modelo translacional.