

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional

Ficha de Projeto

Designação do Projeto | Retrotransposição e declínio da função neuronal associada ao envelhecimento

Número do Projeto | 030753

Tipologia da Operação | TI45 – Investigação Científica e Tecnológica

Códigos da Operação | LISBOA-01-0145-FEDER-030753

Objetivo temático | OT 1 - Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Região de Intervenção | Lisboa

Promotor Líder | Universidade Nova de Lisboa, Nova Medical School

Data de aprovação | 10.07.2018

Data de início | 01.09.2018

Data de conclusão | 31.08.2022

Investimento total elegível | 239.948,58 euros

Apoio financeiro da União Europeia através do FEDER | 95 979,43 euros

Programa financiador | Programa Operacional Regional de Lisboa

Breve Descrição do Projeto | Elementos Retrotransponíveis (ERs) colonizam os genomas copiando suas sequências genómicas via um intermediário de ARN. Os ERs podem ser altamente mutagénicos quando ativados. Mutações ocorrem tanto como resultado de novas inserções assim como do reparo incorreto das quebras do DNA provocadas por tentativas de inserções sem sucesso. Não surpreendentemente os organismos hospedeiros evoluíram mecanismos para reprimir a atividade de ERs, como modificações de cromatina e mecanismos pós-transcricionais tais como degradação de transcritos via pequenos ARNs provenientes de sequências repetidas no genoma. Apesar destes mecanismos de controlo, ERs são ubíquos e representam uma representativa parte do genoma da maioria dos organismos, o que demonstra a capacidade destas sequências de ultrapassar os vários níveis de controlo celular. Com a idade, mudanças celulares e moleculares acumulam-se e podem gradualmente comprometer a habilidade das células de executarem suas funções, resultando na morte celular. Além disso, mecanismos que reprimem os ERs também tendem a falhar à medida que a célula envelhece. Este fenómeno já foi documentado em leveduras, moscas, ratos e tecidos humanos. A desrepressão de ERs tem sido associada com declínio neuronal e várias doenças neurodegenerativas associadas à idade. No entanto, ainda não é claro se esta desrepressão é a causa ou a consequência do envelhecimento. Nosso grupo desenvolveu um sistema heterólogo único onde o ER humano L1 é expresso no sistema nervoso de moscas envelhecidas. Resultados

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional

preliminares evidenciam declínio neuronal em função da idade e da atividade de L1. Nosso primeiro objetivo é certificar que este declínio é devido à retrotransposição em neurónios e estabelecer uma causalidade inequívoca entre a ativação de retrotransposons e a disfunção neuronal dependente da idade. Nosso segundo objetivo é utilizar este sistema para uma triagem de drogas profiláticas que impeçam a instabilidade genómica gerada durante a desrepressão da retrotransposição in vivo, prevenindo, assim, o declínio neuronal associado à idade. Este estudo pode resultar no descobrimento de tratamentos que significativamente prolongam a vida produtiva dos neurónios pós-mitóticos promovendo, desta forma, o envelhecimento saudável.