

Prémios Pfizer 2011 para cinco geneticistas portugueses

Ana Gerschenfeld

Os três projectos hoje recompensados poderão permitir desenvolver terapias contra o cancro

● Para descrever a descoberta que fez de um mecanismo genético universal, Sérgio de Almeida, do Instituto de Medicina Molecular de Lisboa (IMM), utiliza a metáfora do ADN enquanto livro onde cada gene é uma “receita de cozinha” para o fabrico de proteínas. “Para não estragar o livro original, copiamos a receita para uma folhinha, e é essa folhinha que levamos para a cozinha”, explica-nos o autor principal, com Carmo Fonseca, de um dos projectos de investigação básica distinguidos hoje pelos Prémios Pfizer.

Este (primeiro) processo de cópia chama-se transcrição e a folhinha em questão é o ARN mensageiro (ARNm). Por sua vez, o ARNm será ainda cortado e é o padrão desse corte (*splicing*) que determina a sequência genética efectivamente utilizada, ou expressa, por cada célula, para fazer só uma proteína entre as várias que eram possíveis antes do corte do ARNm.

Dependendo das células, porém, os genes do ADN original podem ser mais ou menos fáceis de transcrever. É em parte este mecanismo que faz com que, a partir de uma única molécula de ADN original, os organismos vivos possam ter tantos tipos de células diferentes: em cada tipo de célula, certos genes são transcritos enquanto outros permanecem trancados. Assim, no fim do processo todo, uma célula do fígado não vai expressar o mesmo conjunto de genes, nem fabricar as mesmas proteínas que um neurónio. Como é que isso é feito? Graças a proteínas

chamadas histonas, que se ligam aos genes e cujas modificações químicas afectam não apenas a facilidade com que cada gene é transcrito em ARNm, mas também o padrão de corte que o ARNm irá sofrer.

“Já se sabia que as [modificações das] histonas influenciam a expressão dos genes nas diferentes células”, diz



Sérgio de Almeida

Sérgio de Almeida. “Mas nós quisemos investigar o processo ao contrário.” Em particular, quiseram ver se o padrão de corte do ARNm era capaz de induzir, retroactivamente, modificações químicas nas histonas.

Foi exactamente isso que a equipa premiada mostrou - e o trabalho deu origem ao artigo de capa da edição de Setembro da revista *Nature Structural & Molecular Biology*. “Mostrámos que quando um gene é expresso numa célula, o facto de ter sido expresso introduz uma modificação numa das histonas”, diz Sérgio de Almeida. “Introduz uma ‘memória’ do padrão de corte.” Tudo se passa como se cada

gene, uma vez expresso numa célula, possuísse uma etiqueta que assinala que é ele que deve agir nessa célula e não outros. “A nossa ideia é que isso provavelmente facilita a expressão subsequente desse gene, minimizando os erros, que podem ser catastróficos para as células.”

Mas há mais: quando olharam para os 30 mil genes do genoma humano, em todos eles era sempre a mesma modificação da mesma histona que se verificava quando os genes eram expressos. “Esta modificação [nome de código H3K36me3] é específica desta histona, a H3”, diz o cientista. “É um um mecanismo universal.”

O passo seguinte consiste em estudar se perturbações do mecanismo podem dar origem a doenças. Será que quando essa modificação da histona se verifica nos genes errados, surge o cancro? “Estamos agora a estudar amostras de cancros do rim e da mama e os nossos dados preliminares mostram que a modificação da histona está presente nalgumas amostras”, diz Sérgio de Almeida, que acredita que vai ser possível utilizar fármacos para reparar a situação - e não apenas contra o cancro.

Pelo seu contributo para a compreensão da divisão celular (ver *Portugueses desvendaram mais um mistério da dança da divisão celular*, PÚBLICO de 03/09/2009), Elsa Logarinho e Hélder Maiato, do IBMC do Porto, partilham os 20 mil euros do prémio de investigação básica com a equipa do IMM. O prémio de investigação clínica (também de 20 mil euros) vai para João Barata, também do IMM, pela descoberta de mutações inéditas em certas leucemias infantis (ver *Descoberto calcanhar de Aquiles de algumas leucemias infantis*, PÚBLICO de 04/09/2011).