

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional



Designação do projeto: *CogniStar: Doenças Cognitivas como Sinaptopatias: Impacto de Mutações Humanas no Gene CACNG2*

Código do projeto: PTDC/MED-NEU/28541/2017

Região de intervenção: *Centro*

Entidade Beneficiária: *CNC - Centro de Neurociências e Biologia Celular*

Custo total elegível: 236245 €

Apoio financeiro da União Europeia:

Apoio financeiro público nacional/regional: *FCT*

Objetivo Principal:

As doenças cognitivas são caracterizadas por alterações na conectividade sináptica, detetadas em estudos de neuroimagem e estudos pós-mortem em humanos. Tanto o défice intelectual (DI), com uma prevalência de 1-3%, como a esquizofrenia, que afeta cerca de 1% da população, são doenças cognitivas que envolvem perturbação dos processos de neuroplasticidade que moldam os circuitos neuronais, mas os tratamentos atuais não atuam sobre alterações específicas. Se estas alterações forem identificadas, terapias que promovem vias específicas poderão complementar as terapias atualmente usadas. Recentemente foram identificadas variantes genéticas que alteram a função sináptica como estando associadas a DI e esquizofrenia, o que sugere que estas doenças são em larga medida a consequência de sinaptopatias que se manifestam ao longo do desenvolvimento. O estudo de mutações de risco, raras mas de elevada penetrância, em animais modelo pode informar sobre a disfunção dos mecanismos moleculares e dos circuitos neuronais que contribui para estas doenças. DI e esquizofrenia são doenças neuropsiquiátricas distintas, mas estudos genéticos recentes mostram que partilham genes de risco, em particular genes codificantes de proteínas sinápticas. No entanto, não é conhecido como é que a disfunção sináptica resultante das mutações patogénicas influencia a função neuronal e o comportamento. Nesta proposta, exploramos a hipótese que em conjuntos de doentes de DI e esquizofrenia, com diferentes mutações no gene CACNG2 codificante da proteína sináptica stargazina, alterações no desenvolvimento dos circuitos sinápticos contribuam para alterações comuns ou distintas nos mecanismos neuronais que resultam nos fenótipos de doença.

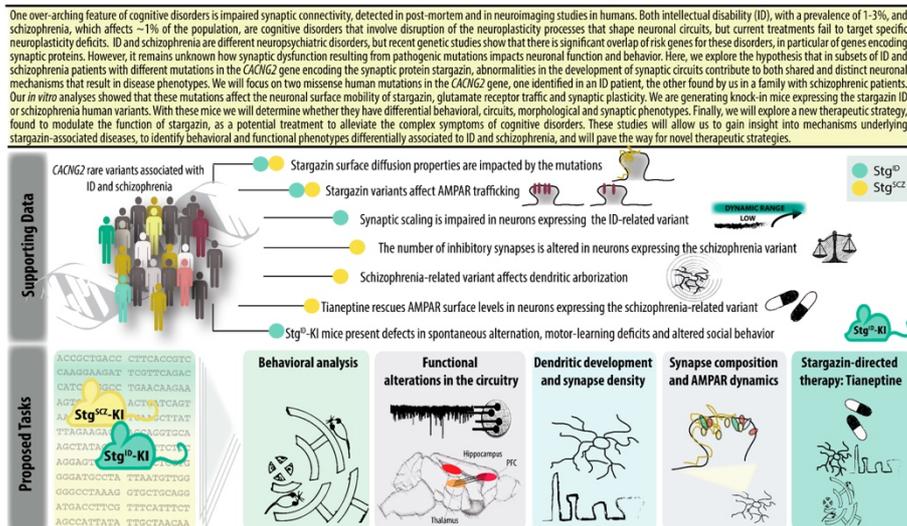
Propomos focar-nos em duas mutações humanas no gene CACNG2, uma identificada num doente não síndromico de DI, a outra recentemente encontrada por nós numa família com doentes esquizofrénicos. As nossas análises in vitro mostraram que estas mutações afetam a mobilidade superficial da stargazina, o tráfego de receptores do glutamato e a plasticidade sináptica. Estamos a gerar murganhos knock-in que expressam as variantes humanas de stargazina associadas a DI e esquizofrenia. Propomos determinar se estes murganhos apresentam fenótipos comportamentais, nos circuitos neuronais, morfológicos e sinápticos específicos para cada uma das patologias. Finalmente, propomos explorar uma nova estratégia terapêutica, que modula a função

da stargazina, como potencial tratamento para aliviar os sintomas destas doenças cognitivas. Estes estudos contribuirão para compreender os mecanismos de doença associados a alterações na stargazina, elucidarão alterações comportamentais e funcionais associadas a défice intelectual e esquizofrenia, e prepararão o caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Imagens:

**COGNITIVE DISORDERS AS DEFECTS IN SYNAPTIC FUNCTION:
INSIGHT FROM HUMAN MUTATIONS IN THE *CACNG2* GENE**

Ana Luisa Carvalho, Center for Neuroscience and Cell Biology



Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional

