

“Unraveling the role of glial cells in ARSACS Rationale”

Drs. Federico Herrera, University of Lisbon / Adelaide Fernandes, University of Lisbon and Michelle Adams, Bilken University, Turkey

Resumo

O objetivo final do nosso projecto é o de desvendar o papel das células gliais na doença de ARSACS. A nossa hipótese original é apoiada pelas nossas recentes observações: 1) as células astrogliais e microgliais expressam níveis elevados de saccina e 2) o córtex cerebral dos ratos *knockout* para a saccina têm uma expressão mais elevada de marcadores astrogliais, oligodendrogliais e microgliais. Realizámos a eliminação da saccina nas linhas de células gliais humanas pelo método CRISPR/Cas9, e os nossos resultados preliminares indicam que os modelos celulares de ARSACS de células humanas assemelham-se aos modelos de células gliais C6 do rato, anteriormente desenvolvidos no nosso laboratório pelo mesmo método (Murtinheira et al. Cells, 2022). A análise proteómica do nosso modelo de ARSACS em células gliais de rato identificou alterações nas proteínas envolvidas no desenvolvimento/diferenciação celular e na organização de organelos, que estão atualmente a ser estudadas nos nossos modelos celulares e animais de ARSACS. Em paralelo, estamos a desenvolver um modelo farmacológico que visa mimetizar a ARSACS, baseado no tratamento com Withaferin A. A maioria dos modelos celulares de ARSACS -neurais, gliais ou outros - apresentam desorganização ou morfologias aberrantes de filamentos intermédios. A Withaferin A é um inibidor da organização dos filamentos de tipo III, e estamos no momento a caracterizar as alterações celulares e moleculares causadas por esta molécula nos modelos celulares e animal de peixe-zebra. As células gliais de rato C6 tratadas com Withaferin A são mais sensíveis ao stress e mostram uma acumulação perinuclear de filamentos intermédios gliais, assemelhando-se ao fenótipo das células gliais C6 na ausência de saccina. No entanto, noutros aspetos, a incubação com Withaferin A não imita a perda de saccina. Esta abordagem poderá fornecer informação relevante sobre que aspetos da ARSACS se devem à desorganização dos filamentos intermédios e quais são causados por outros mecanismos. Os nossos modelos de ARSACS, tanto por défice de saccina ou por atuação farmacológica, poderá ajudar a compreender como esta doença afeta uma parte significativa da população de células cerebrais não neuronais, e viceversa: como a disfunção das células gliais poderia contribuir para ARSACS.

30 de março de 2023