

Ciência Tecnologia pode ajudar a perceber como surgem certas doenças

Portugueses ajudam a criar nova técnica que decifra o discurso das nossas células

Equipa com cientistas do Instituto de Medicina Molecular de Lisboa desenvolveu uma nova tecnologia para perceber as dinâmicas do ARN e que pode ajudar na compreensão de certas doenças

Teresa Sofia Serafim

Entender bem o discurso das nossas células é crucial para se saber mais sobre a nossa biologia. Mas perceber a língua das células nem sempre é uma tarefa fácil e precisamos de boas técnicas de laboratório que nos ajudem a interpretar as suas falas. Para isso, um laboratório em Portugal e outro em Inglaterra desenvolveram uma nova técnica que decifra todo o discurso das células durante a transcrição do ADN (que contém a informação) para ARN (a fala dessa informação) e do processamento do ARN. Como se ficará com uma noção completa desse processamento, esta tecnologia pode dar uma maior qualidade na compreensão de certas doenças que acontecem devido a defeitos nesse processo.

O interesse de Rui Sousa Luís pelo ADN e o ARN (ou RNA, na sigla em inglês) surgiu no mestrado que fez em bioinformática. Agora, no primeiro ano do doutoramento no grupo de Maria do Carmo Fonseca, do Instituto de Medicina Molecular (em Lisboa), rendeu-se mesmo a estas moléculas: "Tornei-me um apaixonado pelo RNA e pelo seu estudo", diz ao PÚBLICO. É o primeiro autor de um artigo científico na revista *Molecular Cell* sobre uma nova técnica para perceber as dinâmicas do ARN, que inclui cientistas da Universidade de Oxford.

As duas equipas de Lisboa e de Oxford já trabalhavam juntas e têm interesses semelhantes. O laboratório liderado por Maria do Carmo Fonseca sempre se focou no processamento do ARN, mais propriamente no *splicing*, o processo de selecção e junção de fragmentos de ARN que dá origem a uma nova sequência que irá resultar numa nova proteína da célula. Por sua vez, o laboratório de Nick Proudfoot está interessado na terminação dos genes, isto é, no corte da molécula de ARN correspondente ao final do gene – que também faz parte do processamento do ARN.

Já se sabe muito sobre o processamento do ARN, mas também há ainda muito a desvendar. "Há muitos pontos que falta perceber porque toda a transcrição [de ADN para ARN] e o processamento [amadurecimento do ARN] ocorrem ao mesmo tempo", indica Rui Sousa Luís. Portanto, os dois grupos queriam entender melhor a dinâmica desses processos distintos, o que era mais difícil com os



Representação de uma molécula de ADN; e a equipa numa reunião: Rui Sousa Luís é o segundo a contar de cima



Acreditamos que [esta técnica] nos vai dar muito mais informações sobre o processamento do RNA

Rui Sousa Luís
Investigador

métodos anteriores.

Uma nova técnica começou então a ser criada no grupo da Universidade de Oxford em 2019. Foi aí que se fez a parte experimental do trabalho com células humanas. A equipa em Portugal recebeu os dados que se iam produzindo em Inglaterra e analisou-os. No final, conseguiu-se obter uma técnica que acompanha todo o processo do ARN durante a sua transcrição e processamento. Deram-lhe o nome de Point (*polymerase intact nascent transcript*, em inglês).

Passo a passo, vejamos como funciona a técnica mesmo como se estivessemos num laboratório. Pega-se numa amostra com células humanas e delas extraem-se bocadinhos do ADN (DNA, na sigla em inglês). Afinal, toda a informação de que precisamos para produzir as nossas proteínas está

aí contida. As proteínas são um dos principais actores do funcionamento normal das células e erros na sua formação podem originar diversas doenças. Contudo, o ADN é uma molécula silenciosa, isto é, está dentro do núcleo e daí não vai sair. "É necessário o DNA expressar-se para comunicar e gerar as proteínas", frisa Rui Sousa Luís. Para isso, tem de se isolar esse ADN e retirar daí ARN, que é a fala do ADN – a tal transcrição.

Depois de se obterem esses ARN de forma intacta, vai sequenciar-se essas moléculas. De seguida, começa uma análise (foi aqui que entrou a equipa portuguesa) em que se vai perceber os padrões do processamento (que inclui o *splicing* ou a terminação). Pela análise global das moléculas sequenciadas, consegue traçar-se o caminho do processamento que ocorre nas nossas células – o tal amadurecimento do ARN.

Com a Point, consegue-se assim ver todo o processo do ARN desde a fase em que foi sintetizado de ADN para ARN (e está ainda imaturo) até à fase final em que já está maduro e consegue passar toda a mensagem, o ARN-mensageiro. "Aquilo que analisamos é a fala do RNA, que sai de uma forma imatura e depois há todo o desencadear do processamento para formar a mensagem final – a base para a formação correcta da proteína", indica Rui Sousa Luís, de 26 anos.

Com esta tecnologia pode-se perceber melhor o momento em que

esse processamento ocorre, ou seja, há um melhoramento do discurso das células que nos é transmitido. Dependendo do momento em que esse processamento ocorre, podem obter-se diferentes resultados e isso pode ter um impacto na formação de proteínas. Se o processamento acontecer no momento errado, isso pode levar à formação de proteínas defeituosas e ao aparecimento de doenças.

Para que uma análise fique concluída com a Point, serão necessários, em média, dois dias. A técnica já está a ser usada nos dois laboratórios e Rui Sousa Luís espera que venha a ser usada noutros também.

Uma noção completa

Quanto aos contributos da Point, Rui Sousa Luís diz que há muitas doenças que ocorrem por existir um mau processamento do ARN, sobretudo no *splicing*. Portanto, a técnica poderá ajudar a entender como é que algumas doenças aparecem e a compreendê-las melhor. O investigador exemplifica que no caso da atrofia muscular espinal outro grupo desenvolveu um fármaco que altera o processamento do ARN nas células e consegue dar uma melhor qualidade de vida aos doentes. Mas, por agora, no seu laboratório está a tentar entender-se o *splicing* de uma forma mais fundamental, e a técnica ainda é não aplicada à investigação de doenças.

Sobre se há outras técnicas semelhantes a esta, o investigador indica que há até algumas que foram feitas pelos mesmos grupos no passado, como a mNET-seq. Mesmo assim, Rui Sousa Luís diz que a Point "é mais vasta". "A grande diferença é que com esta técnica se tem uma noção completa da transcrição e processamento do RNA", nota. "Acreditamos que nos vai dar muito mais informações sobre o processamento do RNA."

Já foram feitas experiências relacionadas com um vírus de ARN que tem sido muito popular nos últimos tempos, o SARS-CoV-2? "Não, mas, ao estudarmos o processamento mais básico do RNA, já estamos a estudar de forma indirecta outros microorganismos que aparecerão", responde o investigador. Mesmo assim, não descarta a possibilidade de se vir a estudar com a Point o processamento das nossas células depois de infectadas com o SARS-CoV-2 e quem sabe se não encontrará importantes mensagens no discurso dessas células.