

Bases Moleculares de Neurodegeneração (BMN)

Relatório de Unidade Curricular

Tiago Fleming de Oliveira Outeiro

Faro | 2023

Bases Moleculares de Neurodegeneração (BMN)

Relatório de Unidade Curricular

Relatório Pedagógico elaborado para as Provas de Agregação no Ramo de Ciências Biomédicas, pela Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve, de acordo com o Decreto-Lei nº 239/2007 de 19 de Junho, e com o Regulamento de Atribuição do Título Académico de Agregado da Universidade do Algarve, Despacho nº 2251/2020 publicado em Diário da República, 2.^a série, de 17 de Fevereiro de 2020.

Índice

Lista de abreviaturas	8
1. Enquadramento	9
2. Introdução	9
3. Objectivo	10
4. Alunos alvo e conhecimentos prévios	12
5. Programa	12
6. Demonstração da coerência dos conteúdos programáticos com os objectivos de aprendizagem da unidade curricular	14
7. Metodologias de ensino	15
8. Avaliação	16
9. Bibliografia recomendada	17
10. Anexo	18

Lista de Abreviaturas

A3Es	Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior
EAN	Academia Europeia de Neurologia
ECTS	Sistema Europeu de Transferência e Acumulação de Créditos
FMN	Federação Mundial de Neurologia
OMS	Organização Mundial de Saúde

1. Enquadramento

Nos termos do Art. 5º, alínea b, Decreto de Lei nº 239/2007 de 19 de junho e Art. 4º do Regulamento de Atribuição do Título Académico de Agregado da Universidade do Algarve, o presente documento corresponde ao relatório da Unidade Curricular **Bases Moleculares de Neurodegeneração (BMN)**, no âmbito da prestação de Provas de Agregação em Ciências Biomédicas.

Esta unidade foi desenhada para ser incluída no plano de estudos do Mestrado em Ciências Biomédicas – Mecanismos de Doenças (ver Anexo), acreditado pela Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior (A3Es) (Processo ACEF/PERA 2021/22).

Uma primeira secção contextualiza os objetivos e conteúdos da unidade curricular proposta, no âmbito das doenças neurodegenerativas. Segue-se uma secção onde é efetuado o enquadramento da unidade curricular no plano de estudos do Mestrado em Ciências Biomédicas – Mecanismos de Doenças, e onde é detalhada também a implementação desta unidade curricular. A quarta secção descreve o programa da unidade curricular, os objetivos de aprendizagem e os conteúdos programáticos a abordar. As secções finais detalham o método de avaliação proposto e a bibliografia recomendada para a unidade curricular.

A apresentação da presente proposta decorre da experiência do proponente, adquirida pela regência e lecionação da unidade curricular “Bases Moleculares de Neurodegeneração” (BMN) integrada na Licenciatura em Ciências Biomédicas. A proposta decorre ainda da experiência em ensino adquirida pelo proponente ao longo de mais de 20 anos, enquanto docente em diversos cursos avançados de Mestrado e Doutoramento em diversas Universidades nacionais e internacionais, e em Escolas de Verão organizadas pelo proponente ou em que o proponente participou como docente convidado.

A disciplina aqui proposta está alinhada com o objectivo do Mestrado em Ciências Biomédicas para preparar profissionais capazes de relatar, perante uma audiência os progressos científicos mais recentes nas diversas áreas de investigação biomédica fundamental ou aplicada, e de desenvolverem uma apreciação crítica e informada desses progressos através da participação em palestras e da leitura de artigos publicados nas áreas relevantes.

2. Introdução

A população mundial tem vindo a assistir a um aumento progressivo da esperança média de vida, resultante da combinação entre as melhorias nos cuidados de higiene

e novas e mais eficazes terapêuticas para diversas doenças. Portugal tem acompanhado esta tendência, como seria de esperar, sendo evidente um “envelhecimento” da população, que resulta também de facto de se ter verificado uma acentuada quebra na taxa de natalidade. Esta é uma realidade que altera os paradigmas a que estávamos habituados. Altera também o equilíbrio dos sistemas de segurança social, e implica que sejamos capazes de encontrar alternativas para os tornar sustentáveis.

Várias doenças do “envelhecimento” têm emergido como graves problemas socio-económicos, abalando as actuais estruturas de saúde pública em diversos países. Entre estas doenças incluem-se as neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, Huntington, ou a ‘nossa’ bem conhecida paramilóidose, para referir apenas algumas. Algumas destas doenças manifestam-se, normalmente, depois dos 50 ou 60 anos, apesar de poderem surgir bastante mais cedo, quando alterações genéticas ou factores ambientais assim o determinam. Dadas as dificuldades no desenvolvimento de terapias capazes de modificar a progressão destas doenças, torna-se imperativo que continuemos a apostar no estudo das bases moleculares na origem destas doenças neurodegenerativas. Um aspecto particularmente inovador e actual no contexto desta unidade curricular será abordar a aparente relação entre doenças neurodegenerativas e certos tipos de doenças oncológicas, como por exemplo a relação entre a doença de Parkinson e melanoma.

Estudos recentes mostram que os mecanismos moleculares subjacentes ao processo de envelhecimento se cruzam com aqueles envolvidos nas doenças neurodegenerativas e também em doenças oncológicas. A ideia de que o envelhecimento era apenas uma inevitabilidade da vida, resultante da acumulação de “defeitos” e mutações, tem sofrido importantes alterações. Actualmente, pensamos que o envelhecimento é um processo regulado, que resulta de uma forte interacção entre os genes e o ambiente, mas que poderemos vir a ser capazes de modular. No laboratório, a investigação tem permitido estender significativamente a esperança de vida de vários animais, abrindo as portas para que, um dia, estratégias semelhantes possam ser aplicadas à espécie humana, ajudando também a mitigar processos neurodegenerativos e oncológicos. Assim, a unidade curricular irá também abordar a intersecção entre mecanismos moleculares de envelhecimento, neurodegeneração, e cancro.

3. Objectivo

De acordo com a estratégia para a saúde do cérebro da Academia Europeia de Neurologia (EAN), a humanidade necessita de desenhar e aplicar estratégias para promover a saúde do cérebro, uma vez que isto é fundamental para a saúde, bem-estar, produtividade e criatividade (Bassetti et al., 2022). Esta estratégia pretende responder ao número crescente de casos de doenças neurológicas, onde se incluem as doenças neurodegenerativas. Para isso, a estratégia procura desenvolver uma abordagem não apenas centrada na doença e na idade, mas que pretende, através

dos seus 5 pilares, preservar a saúde mental, e promover a prevenção e recuperação de doenças cerebrais. Entre os 5 pilares encontramos 3 que devem inspirar áreas de actuação das Faculdades de Medicina, nomeadamente a promoção da educação, da investigação, e da sensibilização do público em geral para questões relacionadas com a saúde cerebral.

Em linha com esta estratégia, que é apoiada por outras organizações internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Mundial de Neurologia (FMN), nesta unidade curricular pretende-se capacitar os estudantes para identificarem, investigarem, e discutirem temas relevantes na área das doenças neurodegenerativas. Em particular, a presente unidade curricular irá começar por proporcionar conhecimentos básicos sobre as bases moleculares de doenças neurodegenerativas, incluindo sobre o envelhecimento de proteínas, alterações na rede de proteostasia, e características neuropatológicas e clínicas das doenças. Seguidamente, será abordada a teoria do espalhamento das diferentes patologias através de mecanismos tipo prião. Neste tópico, serão abordadas em maior detalhe as doenças priónicas, e os estudos que levaram a que se propusesse a teoria do espalhamento da patologia. Explorar-se-á depois o eixo intestino-cérebro como via para o espalhamento da patologia, e o microbioma enquanto factor desencadeador e/ou modelador desse espalhamento, interferindo com o sistema imunitário. Serão abordados outros mecanismos que têm sido associados com processos neurodegenerativos, como alterações epigenéticas e neuroinflamação, aproveitando aqui para introduzir e explorar conceitos que se intercetam entre as doenças neurodegenerativas e alguns tipos de cancro, como melanoma. Posteriormente, serão abordadas possíveis estratégias e alvos terapêuticos e, finalmente, avanços ao nível dos biomarcadores e técnicas de diagnóstico.

No final da unidade curricular os alunos deverão ser capazes de:

- a. Compreender e descrever as principais teorias de envelhecimento de proteínas, e os principais mecanismos de controlo de qualidade que contribuem para a proteostasia.
- b. Identificar vias de degradação de proteínas e tipos de formas proteicas degradadas pelas diferentes vias.
- c. Descrever e distinguir diferentes manifestações clínicas e diferentes tipos de neuropatologia nas várias doenças neurodegenerativas.
- d. Descrever e discutir os principais mecanismos moleculares associados a neurodegeneração, nomeadamente em relação ao espalhamento de patologia.
- e. Identificar e explicar mecanismos partilhados entre doenças neurodegenerativas e certos tipos de cancro.
- f. Identificar e saber aplicar técnicas de deteção de agregados proteicos.
- g. Descrever estratégias e alvos terapêuticos actuais.
- h. Identificar biomarcadores e técnicas de diagnóstico usadas nas doenças neurodegenerativas.

4. Alunos alvo e conhecimentos prévios

Como descrito anteriormente, a unidade curricular é proposta para o plano de estudos de 2º ciclo do Mestrado em Ciências Biomédicas. Os alunos deverão ter conhecimentos de bioquímica, biologia celular e molecular, e conhecimentos básicos de neurociências. Espera-se que sejam possuidores de espírito crítico e curiosidade.

5. Programa

A unidade curricular prevê um total de 156 horas de trabalho, das quais 38 horas serão de contacto directo distribuídas por 12 horas Teóricas (12T), 20 horas teórico-práticas (20TP), e 6 horas de seminários (6S). Assim, e de acordo com o Regulamento de Aplicação do Sistema de Créditos aos Ciclos de Estudo da Universidade do Algarve (Despacho RT.22/2021), em que cada 'European Credit Transfer and Accumulation System' (ECTS) corresponde a 26 horas de trabalho, a unidade curricular corresponderá a 6 ECTS.

Aulas Teóricas (T)

Aula T1. Enovelamento de proteínas, agregação e técnicas de estudo (2h).

- Princípios de enovelamento de proteínas
- Da estrutura primária a quinária
- Agregação de proteínas
- Separação de fase líquido-líquido
- Técnicas de estudo de enovelamento e agregação

Aula T2. Rede de proteostasia e mecanismos de controlo de qualidade de proteínas (1h).

- Enovelamento de desenovelamento no contexto celular
- Rede de proteostasia
- Mecanismos de controlo de qualidade proteica: chaperonas e mecanismos de degradação

Aula T3. Mecanismos moleculares associados ao envelhecimento (1h).

- Senescência celular
- Disfunção mitocondrial
- Alterações epigenéticas
- Perda de proteostasia
- Encurtamento de telómeros
- Alterações na comunicação celular

- Danos no DNA

Aula T4. Características clínicas e neuropatológicas de doenças neurodegenerativas (1h).

- Características clínicas das principais doenças neurodegenerativas
- Características neuropatológicas das principais doenças neurodegenerativas
- Conceito de patologia mista

Aula T5. Doenças priónicas e teoria de espalhamento de patologia tipo-prião (2h).

- Conceito de prião
- Doenças priónicas
- Espalhamento de patologia por mecanismos tipo-prião
- Semelhanças e diferenças entre doenças neurodegenerativas

Aula T6. Eixo intestino-cérebro e microbioma (1h).

- Eixo intestino-cérebro
- Espalhamento de patologia cérebro-intestino, e intestino-cérebro
- O nervo vago como via de espalhamento
- Microbioma como modelador e iniciador de patologia neurodegenerativa

Aula T7. Outros mecanismos moleculares em neurodegeneração (epigenética, sistema imune, neuroinflamação) (1h).

- Epigenética e epitranscriptômica em neurodegeneração
- O envolvimento do sistema imunitário
- Neuroinflamação como iniciador e modelador da progressão de neurodegeneração

Aula T8. Mecanismos moleculares comuns entre neurodegeneração e cancro (1h).

- Alterações na rede de proteostasia
- Alterações epigenéticas
- Danos no DNA
- Alterações dos níveis de proteínas associadas a neurodegeneração em alguns tipos de cancro

Aula T9. Estratégias e alvos terapêuticos em doenças neurodegenerativas (1h).

- Imunoterapia
- Oligonucleótidos *anti-sense*
- Pequenas moléculas
- Transplantes celulares
- Terapia génica (em coordenação com a unidade curricular ATG)

Aula T10. Biomarcadores e técnicas de diagnóstico (1h).

- Definição e tipos de biomarcadores
- Técnicas de diagnóstico em utilização
- RT-QuIC / SAA
- Outros biomarcadores

Aulas Teórico-Práticas (TP)Aula TP1 (3 horas). Como ler e apresentar um artigo científico e como planear um projecto de investigação

- Aula TP sobre o tema para que os alunos possam preparar as apresentações dos artigos científicos e os projectos de investigação.

Aula TP2 (3 horas). Avaliação da propensão de agregação de proteínas.

- Os alunos irão utilizar ferramentas online para a avaliação da propensão de agregação de proteínas seleccionadas das aulas teóricas, e para a avaliação dos efeitos de mutações associadas a formas familiares das doenças.

Aula TP3 (3 horas). Casos clínicos para identificação de doenças neurodegenerativas.

- Os alunos irão receber casos clínicos de doenças neurodegenerativas e as respectivas imagens histológicas de tecido cerebral, e irão aplicar diagnóstico diferencial para identificarem as doenças com base nas alterações neuropatológicas presentes.

Aula TP4 (3 horas). Apresentação de artigos científicos (em grupo).

- Os alunos irão apresentar e discutir os artigos atribuídos (sobre os temas das aulas teóricas).

Aula TP5 (3 horas). Apresentação de artigos científicos (em grupo).

- Os alunos irão apresentar e discutir os artigos atribuídos (sobre os temas das aulas teóricas).

Aula TP6 (3 horas). Apresentação dos projetos de investigação (em grupo).

- Os alunos irão apresentar e discutir os projetos de investigação.

Aula TP7 (2 horas). Apresentação dos projetos de investigação (em grupo).

- Os alunos irão apresentar e discutir os projetos de investigação.

SemináriosExemplo de seminário 1 (2 horas). Separação de fase e proteostasia.

- Seminário por um especialista na área para falar do seu trabalho nesta área.

Exemplo de seminário 2 (2 horas). Espalhamento de proteínas por mecanismos tipo-prião.

- Seminário por um especialista na área para falar do seu trabalho nesta área.

Exemplo de seminário 3 (2 horas). Imunoterapia em doenças neurodegenerativas.

- Seminário por um especialista na área para falar do seu trabalho nesta área.

6. Demonstração da coerência dos conteúdos programáticos com os objectivos de aprendizagem da unidade curricular

Os conteúdos programáticos foram organizados por forma a proporcionar uma visão global e crítica das principais questões associadas às doenças neurodegenerativas, quer do ponto de vista mecanístico, quer do ponto de vista terapêutico e de diagnóstico. Neste contexto, as aulas teóricas T1 e T2 fornecem conhecimentos básicos sobre enovelamento e agregação de proteínas, separação de fase, técnicas de estudo de agregação de proteínas, e sobre os principais mecanismos de proteostasia.

A aula T3 aborda mecanismos moleculares associados ao envelhecimento, uma vez que estes estão, invariavelmente, implicados também em várias doenças neurodegenerativas (e oncológicas).

As aulas T4 e T5 tocam directamente nas doenças neurodegenerativas mais comuns, focando nos aspectos clínicos e neuropatológicos. A aula T5 desenvolve, com mais pormenor, as doenças priónicas, uma vez que estas são usadas muitas vezes para explicar o espalhamento de patologia noutras doenças.

As aulas T6 e T7 abordam outros mecanismos moleculares emergentes, e de grande relevância, nomeadamente o eixo intestino-cérebro, danos no DNA, epigenética, neuroinflamação, e o sistema imunitário.

A aula T8 pretende ilustrar a sobreposição entre os mecanismos moleculares envolvidos em neurodegeneração e cancro, demonstrando a necessidade de compreender processos que, aparentemente, se encontram em lados opostos de um espectro (morte celular vs. proliferação celular).

Finalmente, as aulas T9 e T10 abordam terapêutica e diagnóstico, com base nos mecanismos moleculares discutidos nas aulas anteriores.

Na aula TP1, os alunos irão aprender/revisitar a leitura e apresentação de artigos científicos, e irão aprender a planear um projecto de investigação na área da unidade curricular. Na aula TP2, irão explorar ferramentas online (e.g. Tango, Pasta 2.0, AmyloGram, CamSol) para a previsão da propensão de agregação de proteínas. Na aula TP3, os alunos irão receber casos clínicos e dados de neuropatologia de casos de doenças neurodegenerativas abordadas nas aulas teóricas e irão procurar descrever e identificar as respectivas doenças com base nos dados fornecidos. Nas aulas TP4 e TP5 os alunos irão familiarizar-se com temas controversos apresentando artigos, e irão desenhar um projecto de investigação para abordarem um tema relevante na área.

Os seminários serão ministrados por professores de outras instituições nacionais ou internacionais, e irão trazer casos ilustrativos de investigação na área, complementando os conceitos das aulas teóricas. Desta forma, os seminários também irão permitir os alunos estabelecerem contacto com os professores externos.

7. Metodologias de Ensino

Todos os materiais e comunicação será feita através da plataforma de tutoria electrónica da Universidade do Algarve.

A metodologia de ensino consiste em aulas teóricas onde serão apresentados os conceitos fundamentais e técnicas de estudo e diagnóstico, baseados na bibliografia recomendada, que inclui livros de texto e artigos científicos. As aulas teóricas são apoiadas por diapositivos que são disponibilizados na plataforma de tutoria electrónica. Apesar de as aulas serem essencialmente expositivas, pretende-se envolver os alunos em discussões críticas sobre os temas apresentados, uma vez que existem diversas controvérsias na área.

A finalidade das aulas teórico-práticas é expor os alunos a problemas concretos relacionados com a agregação de proteínas usando ferramentas disponíveis online. As aulas teórico-práticas de apresentação de artigos consistirão na discussão e apresentação de artigos científicos selecionados sobre os temas da unidade curricular. Um objectivo adicional é o de potenciar o desenvolvimento da retórica e comunicação oral dos alunos.

Os seminários serão um complemento a temas selecionados anualmente, e consistirão de apresentações por investigadores externos convidados, de renome (nacional e internacional), para falarem sobre os seus trabalhos de investigação nos temas selecionados.

8. Avaliação

Os estudantes serão avaliados de forma contínua, pela participação nas aulas, nas apresentações e discussão de artigos, pela escrita e apresentação do projecto de investigação, e por um exame final de escolha múltipla sobre a parte teórica, teórico-prática, e seminários (Quadro 1). A realização de todos os elementos de avaliação é obrigatória para a aprovação na unidade curricular (nota final de 0-20 valores, com mínimo de 9.5 valores para aprovação). Todas as aulas teórico-práticas e seminários são de presença obrigatória (75% de assiduidade requerida). A presença nas aulas teóricas deverá ter uma assiduidade não inferior a 50%.

Elemento de avaliação	Factor de ponderação	Pontuação máxima
Participação nas aulas	10%	2 valores
Apresentação de artigos	40%	8 valores
Projecto de investigação	20%	4 valores
Exame final	30%	6 valores
Total (máximo)	100%	20 valores

Quadro 1. Elementos de avaliação e respectivo factor de ponderação.

9. Referências e bibliografia recomendada

- Bassetti CLA, Endres M, Sander A, Crean M, Subramaniam S, Carvalho V, Di Liberto G, Franco OH, Pijnenburg Y, Leonardi M, Boon P. The European Academy of Neurology Brain Health Strategy: One brain, one life, one approach. *Eur J Neurol*. 2022 Sep;29(9):2559-2566. doi: 10.1111/ene.15391. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35538709.
- Artigos científicos selecionados anualmente para ilustrar os temas apresentados.
- Molecular chaperones and neurodegeneration, Edited by Cintia Roodveldt, Tiago F. Outeiro, Janice E. Braun. 2017.
- Sirtuins in metabolism, aging, and disease, Edited by Tiago F. Outeiro and Aleksey Kazantsev. 2012.
- Protein misfolding in biology and disease, Edited by Tiago F. Outeiro. 2008.

Anexo

1º ano, 1º semestre Unidade curricular	ECTS
Células estaminais e medicina regenerativa	6
Mecanismos celulares e moleculares	6
Laboratórios em biomedicina	6
Mecanismos de doença	6
Sinalização celular	6
1º ano, 2º semestre Unidade curricular	
Biologia computacional	6
Métodos científicos	3
Neurociências cognitivas	6
Avanços em terapia génica	6
Transições celulares e engenharia de tecidos	6
Bases Moleculares de Neurodegeneração	6
Opção I	3
2º ano, anual Unidade curricular	
Dissertação/projecto/estágio	60

Quadro 2. Plano de estudos actual do Mestrado em Ciências Biomédicas – Mecanismos de doenças. A unidade curricular aqui proposta seria inserida no segundo semestre do 1º ano do mestrado, e complementar a unidade curricular “Mecanismos de doença” do primeiro semestre.