

O DNA DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Paulo Cesar Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto - SP

www.ciencianews.com.br

Dezembro de 2009

Entre todos os mamíferos, a espécie humana é a que apresenta maior tempo de vida e, entre os fatores que contribuíram para essa longevidade, destacam-se algumas características genéticas do ser humano e o seu avançado grau de organização social e intelectual. Especificamente para o ser humano, o envelhecimento é um fato biológico natural, decorrente dos desgastes das atividades celulares que implicam o funcionamento do organismo. Durante o processo de envelhecimento, ocorrem mudanças físicas e orgânicas que afetam notadamente a visão, audição, equilíbrio e a imunidade.

Ao considerarmos os nossos quase quatro mil anos de história, revelada por marcas culturais e de organização social, fica evidente que o ser humano atual tem, em média, o dobro da longevidade daqueles que viviam no período medieval, por exemplo. Até o início do século 20, era incomum as pessoas ultrapassarem a idade de setenta anos. Com o advento da antibioticoterapia por volta dos anos 40 e da maior disponibilidade de alimentação de qualidade além da acessibilidade aos serviços de atendimentos de saúde, a população idosa aumentou em quase todas as regiões do mundo. Por essa razão, à medida que a população idosa se tornou mais numerosa, essa mesma população passou a ser suscetível a doenças antes muito raras como o câncer e a demência senil.



Em 1901, o médico neurologista alemão Dr. Alois Alzheimer atendeu, no Asilo Municipal da cidade Frankfurt, Alemanha, uma paciente com 51 anos de idade que frequentemente tinha sintomas passageiros de desorientação e esquecimento. No ano seguinte, a paciente retornou ao asilo e foi atendida outra vez pelo mesmo Dr. Alzheimer, uma vez que os sintomas, antes rápidos e passageiros, haviam se tornado mais frequentes. Devido ao estado da paciente, o médico internou-a para acompanhar o desenvolvimento daquele quadro patológico que ele acreditava ter origem psicótica.

Em 1903, a paciente apresentava um declínio mental que se agravava continuamente, a ponto de não se lembrar do nome do marido com quem vivera 32 anos e nem do seu próprio nome. Com o passar do tempo, seu estado mental se deteriorou de tal forma, a ponto de não ter condições de cuidar de si mesma. Em 1906, cinco anos após o primeiro atendimento, a paciente faleceu.

O Dr. Alzheimer, que também atuava em pesquisas de neuroanatomia, interessou-se por examinar o cérebro da sua paciente e descobriu que havia, entre as vilosidades cerebrais, placas de diferentes tamanhos, formadas por um líquido gelatinoso e granular. Em 1907, o Dr. Alzheimer, impressionado com o caso de sua paciente, em que a principal novidade era a presença das placas gelatinosas espalhadas pelo seu cérebro, apresentou-o durante reunião científica anual de psiquiatria, na cidade universitária de Tübingen, sob o título de "Doença peculiar dos neurônios do córtex cerebral".

Nos anos que se sucederam, até 1915, quando veio a falecer, o Dr. Alzheimer atendeu a vários pacientes, a maioria idosos, com o mesmo histórico clínico daquela primeira paciente. É importante destacar que, em 1910, essa doença específica e neurodegenerativa já havia recebido o nome de doença de Alzheimer, em homenagem à contribuição científica dada por esse notável médico alemão.



Atualmente, se sabe que a degeneração dos neurônios dos pacientes com a doença de Alzheimer se inicia antes da formação das placas gelatinosas e é causada por uma proteína anormal, conhecida por amilóide-beta que ataca as estruturas que fazem os contatos entre os neurônios, as sinapses cerebrais. A interrupção desses contatos prejudica a comunicação neurotransmissora entre os neurônios, dando início à neurodegeneração. Portanto, as placas gelatinosas são formadas por produtos dos restos celulares dos neurônios, associados com a proteína amilóide-beta. Acredita-se que há outras proteínas que causam lesões nos neurônios e nas sinapses e entre essas se destacam as presilinas 1 e 2, a apolipoproteína E, e a sortilina.

As recentes comunicações científicas revelam que:

- a) a manifestação clínica da doença de Alzheimer aumenta na razão direta do envelhecimento;
- b) 3% das pessoas com idade entre 65 e 74 anos têm probabilidade de desenvolver a doença;
- c) entre as idades de 75 a 84, anos a probabilidade aumenta para 20%;
- d) além dos 85 anos de idade, as chances de uma pessoa padecer da doença de Alzheimer é de 47%.

A origem dessa lesão neurodegenerativa ainda está sendo estudada, mas podemos resumi-las em três grupos básicos: **adquirida** durante a vida da pessoa, **congênita** durante o processo de gestação, e **tendência genética** que pode ser transmitida de geração a geração.

As formas adquiridas da doença de Alzheimer geralmente são associadas às inflamações que ocorreram no cérebro, com prejuízos ao metabolismo dessas células. Várias causas podem estar relacionadas com inflamações do cérebro, por exemplo: traumatismo craniano em alguma fase da vida, isquemia cerebral, defeitos vasculares cerebrais, colesterol cronicamente elevado, diabetes mellitus e infecções crônicas.

A forma congênita se deve à transmissão de uma alteração cromossômica da mãe para o feto, durante a gestação. Essa anormalidade genética é conhecida por trissomia do cromossomo 21, ou seja, ao invés de a pessoa ter um par desse cromossomo, nessa doença genética, ela tem três cromossomos 21. Essa situação é comum na síndrome de Down, e está comprovado que todas as pessoas com trissomia do cromossomo 21, que tenham mais de 45 anos de idade, desenvolvem a doença de Alzheimer na fase pré-senil.

Por fim, a tendência genética da doença de Alzheimer está ligada à manifestação anormal de um ou mais entre os cinco genes, até o presente identificados. O DNA desses genes se alteram à medida em que ocorrem o envelhecimento temporal da pessoa e dos seus neurônios.

Os cinco genes até o presente, relacionados com a doença de Alzheimer, são os seguintes:

1. gene produtor da proteína amilóide-beta, no cromossomo 21;
2. gene produtor da proteína presilina-1, no cromossomo 14;
3. gene produtor da proteína presilina-2, no cromossomo 1;
4. gene produtor da apolipoproteína E, no cromossomo 19;
5. gene produtor da proteína sortilina-1 (SORL-1).

Entretanto é fundamental que se esclareça que a forma adquirida é a mais prevalente, seguida da tendência hereditária e, por fim, a congênita. Além disso, podem correr duas situações concomitantes, por exemplo, o DNA anormal para produção da proteína amilóide-beta associado com colesterol cronicamente elevado. Inúmeros estudos apontam que, além das alterações do DNA desses cinco genes, há outros genes com DNA que se tornam doentes e podem estar envolvidos na produção de proteínas neurodegenerativas. Esse fato fortalece a hipótese de que a doença de Alzheimer é uma doença em que muitos genes podem estar envolvidos, induzidos por alterações orgânicas que se acumularam durante a vida da pessoa.

É importante destacar que, atualmente, é possível prever as alterações genéticas com a tendência hereditária da doença de Alzheimer,

por meio da análise específica dos cinco genes acima relacionados e que causam degeneração de neurônios.



Rubens era um cirurgião-dentista de muito sucesso na sua cidade. Além da competência profissional reconhecida pelos próprios colegas, participava ativamente das atividades sociais e culturais da sua comunidade. Aos 45 anos, feliz com tudo o que havia conquistado em sua vida familiar e profissional, sentiu os primeiros sinais que poderiam caracterizar uma doença neurodegenerativa. Ao ir trabalhar, numa tarde do mês de maio, sentiu insegurança, quando precisou manipular os complicados instrumentos cirúrgicos da sua especialidade. Não deu muita atenção ao episódio, pois no dia seguinte e nos outros dias seguintes suas atividades foram exercidas com a habilidade usual.

Duas semanas após, o problema da insegurança voltou a manifestar com uma intensidade preocupante. Rubens não conseguiu fixar, com a devida segurança, os instrumentos cirúrgicos entre os dedos polegar e indicador. Situação igual a essa repetiu-se em casa quando tentou segurar um copo com água. Percebeu rapidamente que seu problema era neurológico. Após vários exames clínicos e neurológicos foi diagnosticada Esclerose Lateral Amiotrófica, ou ELA. Com o decorrer do tempo passou a ter dificuldades em se locomover, alimentar e expressar. Apesar de tudo, sua capacidade intelectual não foi afetada, tornando sua situação extremamente aflitiva.

A ELA foi inicialmente designada por doença de Lou Gehrig, em homenagem ao famoso jogador norte-americano de beisebol que, aos 36 anos de idade, foi obrigado a se afastar do esporte por incapacidade física grave. Esse episódio ocorreu em 1939, e Lou Gehrig era o esportista de maior renome nos Estados Unidos. Obviamente dedicaram-lhe todos os cuidados médicos, associados aos mais avançados exames laboratoriais e

de imagens disponíveis na época. O resultado de todas as pesquisas feitas com o famoso esportista apontou para uma doença neurodegenerativa até então desconhecida.

O excepcional físico britânico Stephen Hawking, autor de diversas obras sobre a origem do Universo e considerado o mais brilhante físico teórico desde Albert Einstein, também padece de Esclerose Lateral Amiotrófica desde os vinte anos de idade. Atualmente, sexagenário, resiste ao avanço fatal da doença, graças a uma série de cuidados médicos de avançada tecnologia.

Nessa doença, ocorre o prejuízo seletivo das células nervosas responsáveis pelo controle da musculatura, quais sejam, os neurônios motores. A perda progressiva desses neurônios afeta diversos músculos do corpo, provocando fraqueza e atrofia com perda de massa muscular. A manifestação da doença geralmente ocorre entre os 40 e 50 anos de idade e a progressão tem grande expressão neurodegenerativa, resultando em morte entre três e vinte anos após o diagnóstico.

Entre as principais causas, destacam-se as lesões dos neurônios motores, causadas por doenças auto-imunes. Nessas doenças, os próprios anticorpos da pessoa afetada atacam os seus neurônios. Outras causas podem ser desencadeadas por inflamações e traumas dos neurônios motores, bem como por lesões do DNA que compõem pelo menos seis genes já descobertos e relacionados com ELA. Um desses genes, o SOD1, é conhecido por produzir enzimas antioxidantes que protegem as células de produtos tóxicos, especialmente os radicais livres. O gene SOD1 está localizado no cromossomo 21 e, quando o seu DNA está lesionado por mutação, a produção dessas enzimas antioxidantes diminui e as células se tornam alvos fáceis de produtos tóxicos. O caso do Dr. Rubens que, ao longo de sua vida profissional, teve contato com produtos químicos, muitos dos quais com alto teor tóxico, se ele tivesse lesão no DNA do gene SOD1 – fato não avaliado na oportunidade – seus neurônios seriam extremamente sensíveis aos malefícios dos produtos tóxicos que foram se acumulando durante anos.

Outra causa capaz de induzir a ELA, se deve à mutação no DNA do gene GLU-R25, também localizado no cromossomo 21. Normalmente esse gene produz uma proteína que capta a glutamina em excesso na célula. A glutamina tem grande potencial neurotóxico. Na falta da proteína captadora de glutamina, esse produto se acumula nos neurônios, causando a toxicidade e degeneração celular.

As pesquisas realizadas até o momento indicam que apenas 10% dos doentes com ELA têm como causa lesões do DNA. A maior parte se deve, principalmente, aos efeitos de doenças auto-imunes.