

CONEXÕES DO AUTISMO

Neurônios apresentam
disfunção química ligada ao
desenvolvimento cerebral

MARCOS PIVETTA

Um dos distúrbios neurológicos mais comuns em recém-nascidos, o autismo é uma doença de origem complexa que, há décadas, desafia a pesquisa médica. É provável que fatores ambientais, como a exposição a metais pesados, pesticidas ou outros agentes tóxicos, desempenhem um papel no aparecimento dessa intrigante condição ou na ampliação de seus sintomas. Mas boa parte dos estudos tenta avançar na compreensão da intrincada base genética do autismo, que pode ser causada por um número ainda desconhecido de mutações e alterações em diferentes genes ou trechos do genoma humano. Uma equipe de pesquisadores brasileiros acredita ter encontrado uma pista sobre um dos mecanismos que pode estar por trás do surgimento da doença, caracterizada por comportamentos repetitivos e uma séria dificuldade de comunicação e de integração social.

A partir de dentes de leite de uma criança de 5 anos com autismo atendida no Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo (USP), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepids) financiados pela FAPESP, os cientistas obtiveram células-tronco de pluripotência induzida (iPSC, na sigla em inglês) e as transformaram em neurônios no laboratório. Dessa forma, puderam observar uma importante altera-

ção num determinado canal de cálcio cujo bom funcionamento é de extrema importância nos estágios iniciais do processo de desenvolvimento dos neurônios. “Há menos cálcio alterando a ativação de vias celulares que podem estar relacionadas com o aparecimento do autismo nesse caso”, comenta a geneticista Maria Rita Passos Bueno, da USP, uma das autoras do estudo, ainda não publicado, que analisa a genética da doença há uma década. A obtenção da linhagem de iPSC e de neurônios com autismo ocorreu no laboratório do brasileiro Alysson Muotri na Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD), onde uma aluna de doutorado de Maria Rita, a bióloga Karina Griesi Oliveira, passou um ano aprendendo essa nova técnica de reprogramação celular. Os neurônios de pacientes com autismo apresentam também uma morfologia distinta das células nervosas normais, segundo a literatura científica. Eles têm um núcleo menor e suas ramificações

são em número reduzido. “Isso pode significar que há um problema de desenvolvimento ou de maturação dos neurônios”, afirma Muotri.

A hipótese parece fazer sentido, visto que a equipe do brasileiro em San Diego encontrou resultados semelhantes ao estudar os neurônios de pacientes com outra desordem do desenvolvimento cerebral, a síndrome de Rett, obtidos igualmente a partir de células iPSC derivadas da pele. Embora apresente alguns sintomas similares ao autismo clássico, esse distúrbio afeta quase exclusivamente as garotas e tem uma causa bastante precisa: mutações no gene MeCP2, localizado no cromossomo X, causam a imensa maioria dos casos da doença. Esse gene contém as instruções para a síntese de uma proteína, também denominada MeCP2, que é importante para o desenvolvimento do cérebro e atua como uma espécie de chave bioquímica para a regulação de outros genes. Anomalias que afetam a produção dessa proteína acabam alterando o padrão de funcionamento de outros genes. Coincidentemente, no caso dos neurônios derivados de iPSC dos pacientes com síndrome de Rett ficaram constatadas alterações em vias químicas que também dependem do cálcio para serem ativadas, uma disfunção similar à encontrada no paciente brasileiro com autismo. “Pode ser que a proteína MeCP2 seja importante para a regulação da via de cálcio”, diz Muotri.

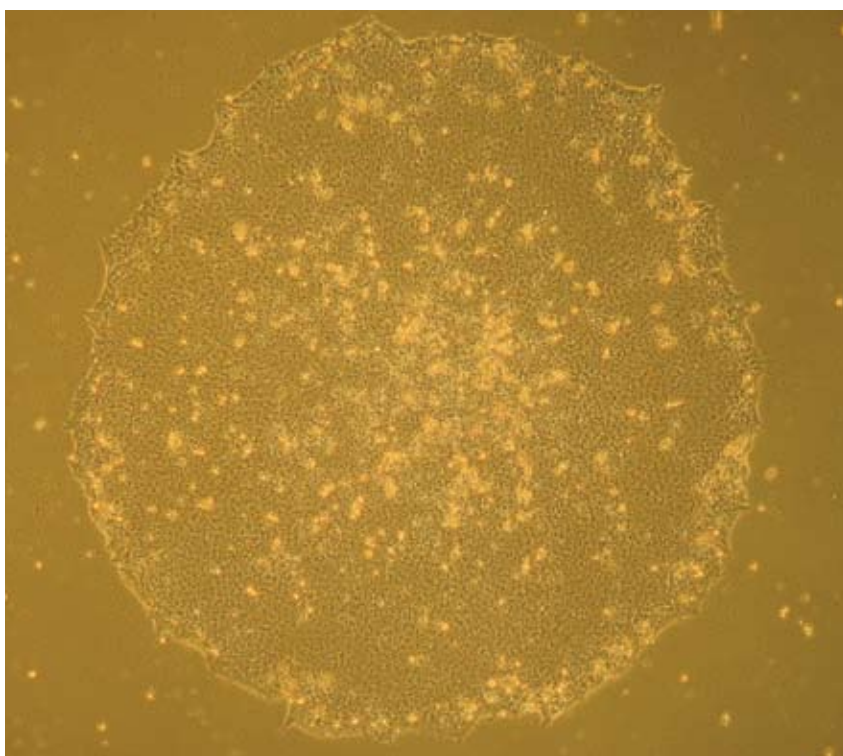
Rearranjo de cromossomo - No estágio atual dos estudos, é impossível afirmar se o canal de cálcio está implicado em todos os casos de autismo (e de outras desordens neurológicas similares) ou em apenas um pequeno número de manifestações da doença. Especificamente na síndrome de Rett, o quadro é mais simples. A causa genética da doença é conhecida e modelos animais mostram que, se os níveis da

MeCP2 forem normalizados, os sintomas da síndrome diminuem. No autismo, a situação é mais complicada e nuançada. Não há apenas um gene ou um grupo de genes associado ao surgimento da doença. São conhecidas algumas alterações genéticas ligadas ao autismo, mas não se sabe quantas mais podem existir. A criança brasileira que forneceu os dentes para o trabalho das equipes da USP e da UCSD, por exemplo, desenvolveu o distúrbio neurológico em razão de uma rara alteração envolvendo segmentos de dois de seus cromossomos. Um trecho da sequência genética normalmente encontrada no cromossomo 3 trocou de lugar com um pedaço do cromossomo 11. Esses chamados rearranjos do cariótipo, do conjunto de cromossomos de um organismo, podem eventualmente resultar em doenças. “Menos de 5% dos autistas apresentam rearranjos cromossômicos”, diz Karina.

No Centro de Estudos do Genoma Humano, os pesquisadores caracterizaram outros dois casos de autismo devido a esse tipo de anormalidade genética, um com um rearranjo nos cromossomos X e 2 e outro com alteração nos cromossomos 2 e 22. Com o

auxílio do pesquisador Matthew State da Universidade de Yale, Karina conseguiu precisar o local exato em que os cromossomos dos três pacientes estudados se romperam. Às vezes, a ruptura se dá no meio da sequência de um gene, que, avariado, perde sua funcionalidade. Se for um gene importante, o problema pode causar distúrbios. “Se encontrarmos mais mutações ou rearranjos genéticos associados ao autismo e a problemas na ativação desse canal de cálcio, a hipótese de que essa via química é realmente importante para o aparecimento da doença ganhará força”, diz Maria Rita. Se a ideia se mostrar correta, os pesquisadores poderão, no futuro, averiguar a ação de fármacos que atuam nessa via química em modelos animais com quadro similar ao autismo ou diretamente em neurônios humanos, derivados de células iPSC. “Podemos tentar desenvolver novos compostos ou mesmo testar moléculas já conhecidas que hoje estão disponíveis nas bibliotecas de drogas das empresas de biotecnologia. O uso de neurônios derivados de iPSC de cada paciente para a triagem de novas drogas é o primeiro passo para uma medicina personalizada”, afirma Muotri. ■

Neurônios de autista (*alto*) derivados de células iPSC (*ao lado*): alterações na morfologia



FOTOS KARINA GRIES OLIVEIRA