

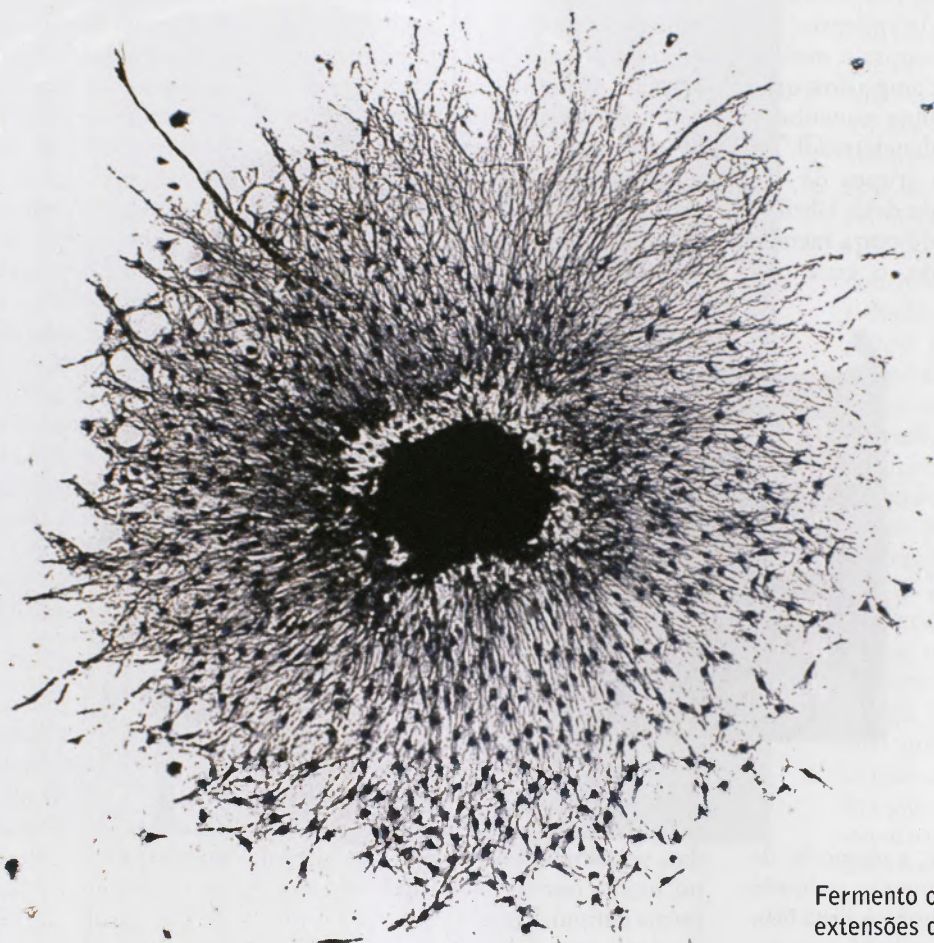
Versão normal do príon  
é crucial na formação  
da memória e na resposta  
ao tratamento da epilepsia

# A liga dos neurônios

ALESSANDRO GRECO

**H**á dois anos, durante um intervalo entre uma conferência e outra de um congresso sobre genômica realizado em Angra dos Reis, no litoral do Rio de Janeiro, o químico suíço Kurt Wüthrich fez um comentário desafiador sobre uma proteína chamada príon, cuja versão anormal tinha sido associada ao mal da vaca louca e forçado o governo inglês a sacrificar 150 mil bois e vacas entre 1985 e 1996. Segundo Wüthrich, uma autoridade mundial no estudo da estrutura de proteínas, que no ano passado ganhou o Prêmio Nobel de Química, não seria possível pensar em tratar ou curar as doenças causadas pelo príon enquanto não se conhecessem a estrutura e a função da versão normal dessa proteína, então quase inteiramente desconhecida. Homem de poucas palavras, o representante do Instituto Federal Suíço de Tecnologia sabia que uma das pesquisadoras que já trabalhava nessa área estava no Brasil, mas provavelmente não esperava que ela fosse tão longe.





Fermento celular: as extensões dos neurônios crescem mais rapidamente com a versão normal do príon, ausente à esquerda

Vilma Regina Martins, do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, em conjunto com especialistas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), da Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), descobriu que a forma normal do príon – abreviação de partícula infecciosa proteinácea – participa de uma série de processos essenciais à vida. Está ligada à formação e à manutenção da memória, ao crescimento de células nervosas (neurônios) e até mesmo à capacidade de superar problemas neurológicos como a epilepsia, marcada por tremores e convulsões de maior ou menor intensidade – e quase sempre inesperados. O trabalho dessa farmacêutica-bioquímica ganha relevo não só por responder ao desafio do suíço, mas tam-

bém por causa do alcance das epilepsias humanas, que atingem cerca de 50 milhões de pessoas no mundo e cerca de 1,5 milhão somente no Brasil.

Em um artigo recém-publicado na revista *Neurology*, a equipe de Vilma e o grupo do Centro de Cirurgia de Epilepsia (Cirep) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto demonstraram que uma variante do gene que codifica a versão normal ou celular do príon, chamada príon celular, ou PrPc, é um fator de risco para o tipo mais comum de epilepsia que não responde a medicamentos – a epilepsia de lobo temporal mesial. Esse problema surge em decorrência de uma lesão numa região do cérebro chamada hipocampo, que participa de processos biológicos importantes como o aprendizado e a formação de memória.

Os portadores desse tipo de epilepsia são tratados cirurgicamente para a retirada do tecido lesado, procedimento que quase sempre leva à cura da doença. Em um grupo de cem pacientes com esse problema tratados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Vilma e os neurologistas Roger Walz e Américo Sakamoto, do Cirep de Ribeirão Preto, observaram que uma pequena alteração no gene que produz o príon normal diminuiu as chances de cura dos pacientes após a operação de 92% para 68%. Essa alteração consiste na troca de apenas um aminoácido, unidade formadora das proteínas: sai uma asparagina, entra uma serina, e lá se vão as esperanças de uma boa recuperação após a cirurgia.

Vilma e Walz já haviam mostrado em camundongos que a falta de príons

normais diminui a capacidade de resistir a convulsões, um dos sintomas típicos e indesejados da epilepsia. No experimento, eles aplicaram a mesma quantidade de três compostos químicos capazes de induzir convulsões (ácido cáinico, pentilenetetrazol ou pilocarpina) em dois grupos de dez camundongos – metade deles fabricava os príons normais e a outra metade apresentava, desativado, o gene que produz essa proteína.

Os resultados mostraram que camundongos sem o príon normal são muito mais sensíveis às crises epiléticas induzidas: 90% deles morrem devido às convulsões, em comparação com apenas 10% dos normais, de acordo com artigo publicado na revista *Epilepsia*, em 1999.

Os camundongos apresentaram uma acentuada diferença também em outra área, a memória, de acordo com um experimento realizado em parceria com o neurobiologista Iván Izquierdo, da UFRGS, e publicado em março na *Neuroreport*. Primeiro, os animais são colocados numa plataforma dentro de uma gaiola. Por serem bastante exploradores, eles descem da plataforma e colocam as quatro patas na grade de metal do fundo da gaiola: é quando levam um pequeno choque elétrico. No dia seguinte, os mesmos animais voltam à gaiola, mas ficam na plataforma um tempo aproximadamente dez vezes maior depois de aprenderem que receberão um choque se descerem para a grade. De fato, o tempo de permanência na plataforma nessa segunda etapa é usado para medir a capacidade de aprendizado do animal. E, resultado: houve uma diferença no aprendizado entre os dois grupos – um que fabricava príons normais e outro com o gene que produz essa proteína desativado. Mas essa disparidade só apareceu entre os animais adultos, com nove meses de vida, equivalente a 50 anos do ser humano. Quando ainda jovens, com apenas três meses, o correspondente a quase 20 anos das pessoas, não houve diferenças no aprendizado entre os dois grupos.

Com esses achados, Vilma comprova a relação entre o príon normal – uma proteína abundante na superfície dos neurônios de um amplo grupo de animais, dos répteis aos mamíferos – e o funcionamento do cérebro. Descoberta no final da década de 1970 pelo pesquisador norte-americano Stanley Prusiner, essa proteína quebrou um paradigma da ciência, segundo o qual somente organismos com material genético (DNA ou RNA),

como vírus, bactérias, fungos ou vermes, poderiam causar doenças – a descoberta dessa proteína lhe valeu o Prêmio Nobel de Medicina de 1997. Foi também Prusiner que identificou as duas versões dessa proteína: uma anormal e outra normal, diferenciadas apenas pelo formato: o príon celular apresenta uma forma helicoidal, com três espirais esticadas, semelhantes às espirais de cader-

no, unidas por estruturas flexíveis, sem forma definida, enquanto no príon infeccioso uma das espirais e as estruturas flexíveis formam um plano como um leque.

Em conseqüência do formato que assumem, as funções de uma e de outra mudam bastante. Enquanto a versão normal dessa proteína é essencial para o bom funcionamento do cérebro, a anormal causa a doença da vaca louca – ou encefalopatia espongiforme bovina –, a scrapie nas ovelhas e a doença de Creutzfeldt-Jakob em seres humanos.

**O príon normal pode estar envolvido também no processo de formação do feto**

## O PROJETO

*Papel da Proteína Prion Celular em Processos Fisiológicos e Patológicos*

**MODALIDADE**  
Projeto Temático

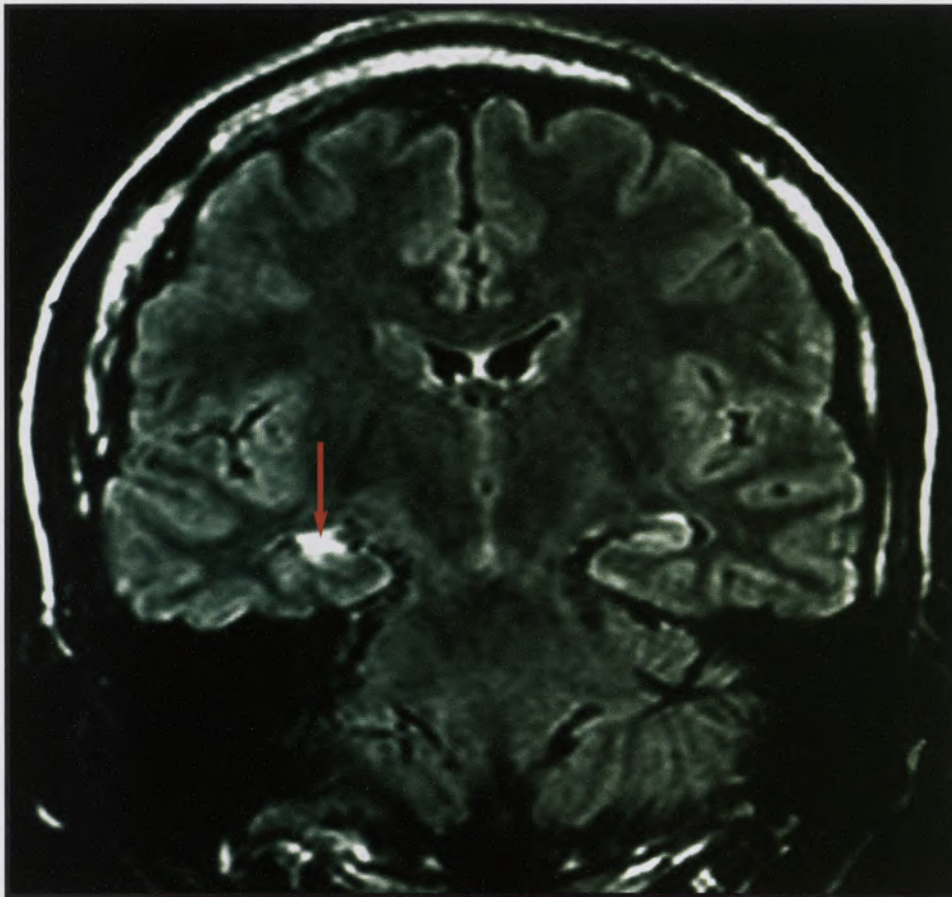
**COORDENADORA**  
VILMA REGINA MARTINS - Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer

**INVESTIMENTO**  
R\$ 2.728.466,87

São doenças raras e até agora incuráveis, que deixam o cérebro cheio de buracos, com a aparência de uma esponja. E não é apenas no cérebro que os príons alterados se acumulam. Em um artigo publicado no *New England Journal of Medicine*, de 6 de novembro, a equipe de Adriano Aguzzi, do Hospital Universitário de Zurique, na Suíça, constatou que a forma alterada dos príons aparece também no baço e nos músculos do corpo – um achado que pode levar a técnicas mais simples e seguras de identificar a doença de Creutzfeldt-Jakob. Atualmente, o diagnóstico se baseia apenas nos sintomas e na análise de imagens de ressonância magnética nuclear do cérebro, o que não exclui outras doenças do sistema nervoso, como o mal de Alzheimer. Hoje a confirmação do diagnóstico só é possível após a morte do paciente e a avaliação do tecido cerebral.

**T**ambém foi apenas recentemente que se chegou a uma possibilidade de tratamento. Pesquisadores ingleses injetaram um composto químico chamado polissulfato de pentosan diretamente no cérebro de um garoto de 19 anos em Belfast, Irlanda do Norte, e conseguiram brevar a evolução da doença de Creutzfeldt-Jakob. Por sorte, algumas dessas doenças podem ser contidas à medida que se controla sua propagação, que se dá principalmente por meio da ingestão de derivados de carne bovina contaminada e por intervenções cirúrgicas como transplantes de córnea de indivíduos com a doença de Creutzfeldt-Jakob e o uso de eletrodos infectados, que transmitem a proteína anormal.

A observação de Wüthrich em Angra dos Reis ganha consistência à medida que se fortalecem as hipóteses sobre a origem do mal da vaca louca e das outras doenças similares que atacam o cérebro: acredita-se atualmente que o príon infeccioso seja capaz de converter o príon celular em príon anormal. Essa possibilidade ganhou força no ano passado quando a bióloga Susan Lindquist, diretora do Whitehead Institute, em Cambridge, Estados Unidos, publicou um artigo na revista *Science* demonstrando que esse contágio realmente ocorre, ao menos em ca-



CIREP/IMP/USP

Atrofia do hipocampo: menor chance de cura após a cirurgia quando há alteração no príon celular

mundongos. Outro estudo, publicado na *Nature* de 16 de outubro pela equipe de Surachai Supattapone, da Dartmouth Medical School, também nos Estados Unidos, esclarece um pouco mais esse mecanismo de conversão do príon ao sugerir que uma molécula de RNA possa acelerar a transformação do príon normal em infeccioso.

Se o príon anormal destrói as células nervosas, o normal tem o efeito inverso: impede a morte de neurônios. Foi o que Vilma descobriu, desta vez em parceria com o neurologista Rafael Linden, da UFRJ. No ano passado, conforme dois artigos publicados na revista da *European Molecular Biology Organization*, o *Embo Journal*, as duas equipes verificaram que príons normais protegem as células nervosas da retina de camundongos da chamada morte celular programada, também conhecida como apoptose. “O príon normal pode estar envolvido também

no processo de desenvolvimento do feto e na correta formação dos tecidos”, comenta Vilma.

Os príons normais mostraram-se igualmente essenciais no processo de crescimento de células nervosas, em especial quando cercadas por uma proteína chamada laminina, que ajuda a unir uma célula a outra. Com essa proteína por perto, os axônios e dendritos – extensões das células nervosas – produzidos por neurônios de embriões de camundongo cresceram em 24 horas cerca de três vezes seu tamanho original em metade das células. Observou-se o mesmo resultado em apenas 20% das células de embriões nos quais o gene do príon celular foi desativado. Os resultados foram publicados em 2000 e, segundo Vilma, mostram que “os príons normais podem estar relacionados à capacidade dos neurônios de fazer novas conexões entre si ou de restabelecer ligações”.

A própria laminina parece ter um papel importante na formação da memória. Em um experimento semelhante, os pesquisadores do Instituto Ludwig e da UFRGS injetaram drogas que bloqueiam a ação do príon normal e da laminina diretamente no hipocampo de 200 ratos (outros 200 serviram de grupo de controle, sem receber nada). Resultado: os animais do primeiro grupo ficaram completamente desmemoriados, incapazes tanto de recordar de algo que haviam aprendido duas horas antes, a chamada memória de curto prazo, quanto do que havia sido ensinado 24 horas atrás, a memória de longo prazo.

“Os resultados (encontrados pelo grupo de Vilma) são de interesse considerável”, comentou Wüthrich à *Pesquisa FAPESP*. A equipe brasileira, que nos últimos quatro anos publicou 20 artigos científicos com resultados parciais em revistas de alto impacto, começa agora a estudar a função dos príons normais no câncer. De acordo com os resultados preliminares, parece haver uma quantidade maior desse tipo de molécula em tecidos tumorais de pessoas com certos tipos de câncer de mama.

Caso a análise dos dados confirme a primeira impressão, a medição da quantidade de príons celulares poderia no futuro ser utilizada no diagnóstico de alguns tipos de câncer e para avaliar a evolução da doença.

Conduzidos em laboratórios sob rigor científico, os estudos sobre o príon remetem, curiosamente, a um hábito antigo dos habitantes da ilha de Papua-Nova Guiné, no Oceano Pacífico: o canibalismo. Os Fore, como é chamado o povo de lá, foram os últimos a desistir do costume de comer pernas e cérebros humanos. Só pararam, 40 anos atrás, por causa de uma conseqüência indigesta: a kuru, um mal que começava com calafrios, depois imobilizava os músculos de todo o corpo e finalmente matava as pessoas com a garganta endurecida. As mulheres achavam que era um feitiço dos homens da tribo. Não era feitiço, mas o príon anormal em ação. •