

Contra o tempo

FARMACOLOGIA

Em apenas 24 horas proteínas comuns no cérebro assumem uma estrutura anômala e se emaranham. Parecem ouriços-do-mar encaixados entre as células cerebrais, que em resposta incham e se retorcem. Uma semana depois essas placas já têm seu tamanho final, flagrado em pacientes com mal de Alzheimer, a causa mais comum de perda de memória e de capacidade intelectual em pessoas com idade avançada. A rapidez surpreendeu os pesquisadores norte-americanos que usaram um microscópio especial – multifotônico – capaz de acompanhar em tempo real a deposição dessas placas em camundongos vivos. As imagens, publicadas em fevereiro na revista *Nature*, reforçam a idéia de que essa proteína, a β amilóide, tem papel central no Alzheimer, mas há controvérsia. Há pessoas que morrem com sintomas de Alzheimer e não têm placas no cérebro, e muitas têm placas no cérebro, mas não desenvolvem a doença.

“Na vizinhança das placas há outros agregados de β amilóide, bem menores e solúveis, que não são visíveis pela maioria das técnicas de análise”, explica Sergio Teixeira Ferreira, bioquímico da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Ele acredita que são esses os vilões – as placas na verdade indicam um excesso da proteína nos meandros do cérebro. Em busca de desvendar o mistério dessa doença que no mundo gera um novo caso a cada 7 segundos, de acordo com dados de 2005 da Organização Mundial da Saúde, o grupo do farmacologista Cristoforo Scavone, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP), tem esmiuçado a bioquímica do Alzheimer para detectá-lo antes que sintomas se manifestem e, principalmente, encontrar uma forma de contê-lo – até agora a medicina se limita a retardar a perda de cognição.

Foi por isso que Elisa Kawamoto, do grupo de Scavone, se concentrou em investigar como a β amilóide altera a bioquímica das células e acaba por matá-las. Com a colaboração de Maria Christina Avellar, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), ela descobriu que, em concentração abaixo da tóxica, a β amilóide estimula uma proteína, o fator de transcrição *kappa* B (NF- κ B), a entrar em ação.

Equipe identifica como proteína essencial no cérebro
causa morte celular no paciente de mal de Alzheimer

MARIA GUIMARÃES
FOTOS EDUARDO CESAR



O biólogo norte-americano Mark Mattson, um dos líderes mundiais na pesquisa sobre demência ligada ao envelhecimento, acredita que o NF- κ B protege o cérebro contra a perda de neurônios que vem com a velhice. Elisa fez parte de seu trabalho no laboratório de Mattson no Instituto Nacional sobre Envelhecimento. Daí saiu uma colaboração produtiva, que ajudou o grupo da USP a mostrar que a relação não é assim tão simples. Em concentrações normais, a proteína induz o cérebro a recrutar substâncias protetoras. Mas no desequilíbrio causado pelo excesso de β amiloide o NF- κ B acaba ativando genes ligados à morte celular.

Já se sabia que a β amiloide causa danos no cérebro, provocando esquecimentos típicos do Alzheimer como sair de casa e não lembrar o caminho de volta ou deixar de reconhecer parentes próximos. Mas Elisa e Scavone queriam entender mecanismos naturais de resistência contra esses efeitos deletérios. Ela então cultivou em laboratório células cerebrais de ratos, de uma região naturalmente resistente à degeneração por Alzheimer – o cerebelo, centro que controla o equilíbrio e o movimento fino como virar as páginas de uma revista. “Queríamos saber por que o Alzheimer só ataca algumas regiões”, conta Scavone.

Ao incubar com β amiloide essa cultura composta em 90% por neurônios e só 10% de outras células cerebrais, Elisa demonstrou que a proteína de fato age nos neurônios, as células que transmi-

tem informação e são minoria no cérebro. A neuróglia, composta por células dez vezes mais abundantes, dá estrutura ao cérebro e não é afetada da mesma forma pela proteína. Os resultados do trabalho do grupo da USP estão na edição deste mês do *Journal of Neuroscience Research*. “Provar que a ação acontece nos neurônios é um avanço grande para a área”, comemora Scavone.


Fechar as portas - Para se comunicar com o interior das células, a β amiloide em volta dos neurônios envia sinais através dos receptores N-metil D-aspartato, ou NMDA. O grupo da USP descobriu o que acontece depois: os receptores ativam o NF- κ B, que migra para o núcleo das células e ali influencia a atividade genética. Descobrir isso foi essencial porque sugere uma forma de bloquear a via de sinalização, desencadeada pela β amiloide, que leva à morte celular: bloquear os receptores.

Sergio Ferreira e Fernanda De Felice, ambos da UFRJ, já haviam demonstrado o papel dos receptores em artigo publicado no *Journal of Biological Chemistry* em 2007. Agora o grupo carioca está na pista de como interferir nessa sinalização. Uma das possibilidades é o aminoácido taurina, que existe em altas concentrações no cérebro jovem – concentração que cai com o envelhecimento e o Alzheimer. Ferreira mostrou, em artigos publicados em 2004 no *Faseb Journal* e em 2005 na revista *Neuropharmacology*, que a taurina, presente em bebidas energéticas, protege os neu-

rônios contra a toxicidade da β amiloide. “Funciona como um antídoto à ativação dos N-metil D-aspartato”, explica o bioquímico.

Seu grupo agora investiga as possibilidades da taurina como arma de combate ao Alzheimer. Em colaboração com o Projeto de Envelhecimento Cerebral da USP, que mantém um banco de cérebros de idosos e cede esse material para pesquisadores associados, o bioquímico da UFRJ está comparando teores de taurina em cérebros de pessoas que morreram com mais de 50 anos de idade, com e sem Alzheimer. Os resultados iniciais mostram uma diferença, mas ainda não é possível afirmar com rigor estatístico.

Mas os mecanismos de defesa do cérebro contra a β amiloide não se restringem à produção do NF- κ B. Elisa e Scavone verificaram no cerebelo uma atividade dos genes que produzem o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) maior do que o esperado em comparação a outras partes do cérebro. O farmacologista Iván Izquierdo, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), já havia mostrado que essa proteína é essencial para a retenção de memória. O grupo da USP agora reforça sua relação com Alzheimer: eles acreditam que esse potencial de produzir mais dessa proteína da memória é exatamente o que protege as células do cerebelo. Nas regiões do cérebro sensíveis ao Alzheimer, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, o NF- κ B inibe a produção do fator neurotrófico. No cerebelo acontece o oposto. “O cerebelo é capaz de produzi-lo por outras vias”, completa Scavone.



As descobertas favorecem a idéia de que a perda da proteína esteja ligada ao surgimento do Alzheimer. As áreas do cérebro em que o NF- κ B é mais eficaz em inibir a produção da substância protetora, o córtex pré-frontal e o hipocampo, são responsáveis, respectivamente, por processar comportamentos complexos e pelo armazenamento de memória – capacidades que gradativamente se perdem em pacientes com a doença. Na edição de fevereiro da *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, Izquierdo provou que injetar BDNF no hipocampo é suficiente para devolver a memória a ratos nos quais uma deficiência em produção de proteínas fazia com que as lembranças se perdessem.

Mas ainda é cedo para comemorar e procurar comprimidos para memória à base de fator neurotrófico derivado do cérebro. “A proteína tem que ser injetada diretamente no hipocampo, e não se pode fazer isso em seres humanos”, adverte Izquierdo. Além disso, ela age promovendo o crescimento dos pontos de comunicação entre os neurônios – as sinapses. Em doses altas, pode dar origem a tumores.

Há no cérebro substâncias que protegem as células e outras que as agriem, mas Scavone e sua equipe acreditam que, por mais que entendam as vias bioquímicas, interrompê-las pode ter efeitos adversos sérios. O NF- κ B, por exemplo, pode promover ou evitar a morte celular, dependendo da concentração e da região do cérebro em que se encontra. Scavone explica: “Todos os compostos têm efeitos positivos em algumas concentrações e nocivos em outras”. Por isso, Ferreira reforça, é difícil prever o que acontecerá quando se interfere no equilíbrio químico, seja com substâncias naturalmente produzidas no organismo ou externas.

Para equilibrar as vias bioquímicas a resposta mais segura parece não estar

em medicamentos que alterem a concentração de proteínas, mas na dieta. A restrição calórica, único procedimento que a ciência já provou prolongar a vida de animais de laboratório, parece desligar genes que disparam processos inflamatórios. Ela também aumenta os teores do fator neurotrófico e a atividade da proteína WNT, que o grupo de Ferreira mostrou, em artigo publicado este ano no *Journal of Biological Chemistry*, ser inibida por altos teores de β amilóide. A WNT é outra dessas substâncias com ação variável: em doses pequenas previne a formação de placas de β amilóide e pode dar origem a câncer quando mais abundante.

Agora pós-doutoranda no laboratório de Scavone, Elisa testa os efeitos da restrição calórica em ratos submetidos a uma dieta rigorosa: durante um mês, alterna períodos de 24 horas em jejum e 24 horas com comida. Os dados ainda são preliminares – ela só

testou quatro animais de 4 meses de idade e quatro de 24 meses – mas animadores. Nos ratos mais jovens, que correspondem a adultos humanos por volta dos 30 anos, a restrição calórica reduz a inflamação induzida experimentalmente no hipocampo e aumenta nesse tecido a concentração do fator neurotrófico derivado do cérebro, proteína que protege os neurônios e favorece a formação da memória.

Para envelhecer bem - Mas ao menos entre os roedores esse efeito não é sempre benéfico. A restrição calórica nos ratos idosos que não fizeram dieta na juventude causa estresse oxidativo, que junto com processos inflamatórios acaba causando a morte das células cerebrais.

Talvez a restrição tenha que ser constante ao longo da vida, ou quem sabe falte encontrar um nível de restrição calórica adequado para idades avançadas. Afinal, dietas rigorosas impõem um estresse fisiológico que pode ser excessivo na velhice. Já em jovens o estresse pode fortalecer o organismo. “É como a história do rei que, por medo de ser envenenado, tomava um pouco de veneno todos os dias”, compara Scavone.

Por enquanto parece que, chegada a meia-idade, já não adianta começar uma dieta para evitar a degeneração do cérebro. “É preciso mudar os hábitos alimentares da população”, diz Scavone, que enche de frutas as lancheiras que os filhos levam para a escola. Para ele, medicamentos são o último recurso, não o primeiro. Numa população cada vez mais velha é essencial cuidar da saúde desde a infância. ■

▶ O PROJETO

1. Alterações da via glutamato-óxido nítrico na modulação do NF- κ B pelo peptídeo β amilóide
2. Sinalização pela proteína WNT e a neurotoxicidade induzida pelo peptídeo β amilóide em cultura de células primárias de neurônios do hipocampo.

MODALIDADE

Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

COORDENADOR

CRISTOFORO SCAVONE - USP

INVESTIMENTO

1. R\$ 154.040,99 (FAPESP) e R\$ 35.000 (CNPq)
2. R\$ 153.271,19