

CÉREBRO SAUDÁVEL

CÉREBRO COM ALZHEIMER E SEM DEMÊNCIA

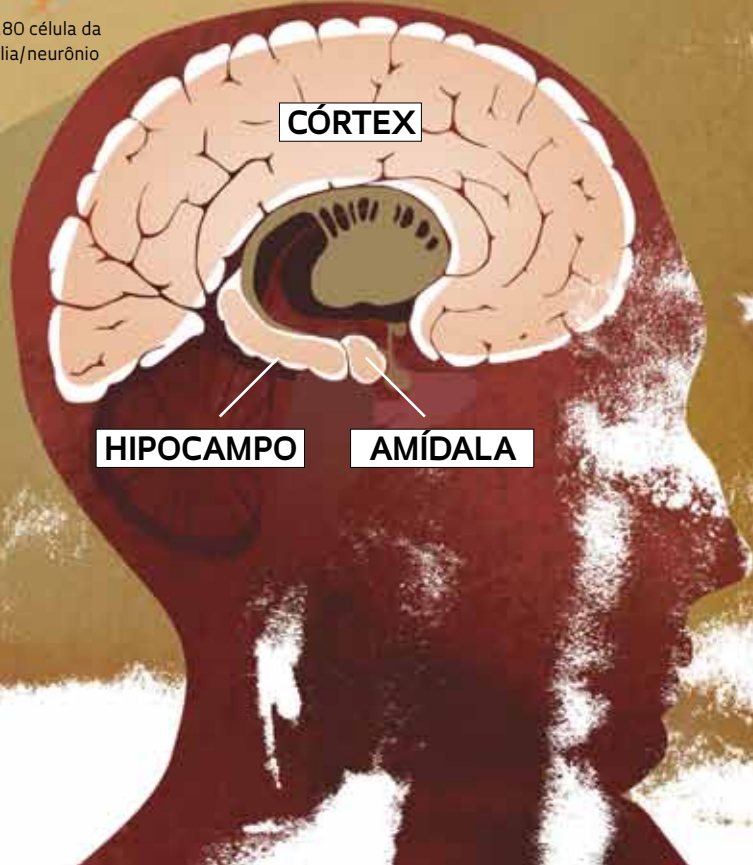
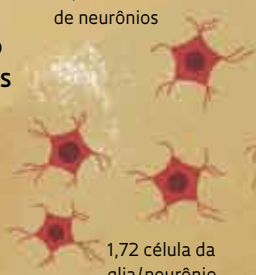
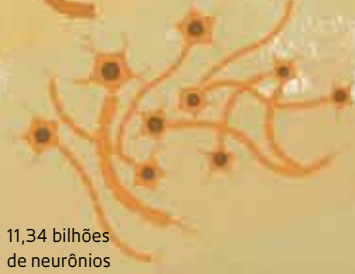
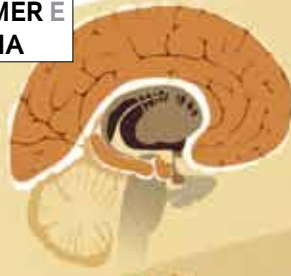
CÉREBRO COM ALZHEIMER E COM DEMÊNCIA

SINTOMAS DO ALZHEIMER E ALTERAÇÕES NO CÓRTEX, NO HIPOCAMPO E NAS AMÍDALAS

QUANTIDADE DE PLACAS NEURÍTICAS

QUANTIDADE DE NEURÔNIOS NO CÓRTEX, NO HIPOCAMPO E NAS AMÍDALAS

NÚMERO DE CÉLULAS DA GLIA PARA CADA NEURÔNIO NO CÓRTEX, NO HIPOCAMPO E NAS AMÍDALAS



11,34 bilhões de neurônios

8,49 bilhões de neurônios

12,07 bilhões de neurônios

3,49 células da glia/neurônio

1,72 célula da glia/neurônio

1,80 célula da glia/neurônio

CÓRTEX

HIPOCAMPO

AMÍDALA

Mentes persistentes

Pesquisadores querem entender o que faz o cérebro de algumas pessoas resistir aos efeitos do mal de Alzheimer

Igor Zolnerkevic

Os cérebros de quatro senhoras com idades entre 80 e 82 anos que morreram recentemente em São Paulo contam um pouco mais sobre a complexidade do mal de Alzheimer. Amostras desses cérebros, doados ao banco de encéfalos da Universidade de São Paulo (USP), foram analisadas ao microscópio e revelaram o amontoado de placas e emaranhados de proteínas que são a marca típica dos estágios avançados do Alzheimer. Era de esperar, portanto, que essas mulheres tivessem sofrido na última década de vida sérios problemas de perda de memória e de cognição, como dificuldade de se expressar e de perceber o espaço a sua volta. Entrevistas com familiares e cuidadores das idosas, porém, provaram que elas viveram lúcidas até o fim.

“Ninguém entende exatamente por que essas pessoas não desenvolveram demência”, admite o neuroanatomista Carlos Humberto Andrade-Moraes, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Seu doutorado, feito sob a supervisão do neurocientista Roberto Lent, da mesma universidade, é o primeiro no mundo a analisar o número total de células do cérebro de idosos conhecidos como doentes de Alzheimer assintomáticos. O estudo, publicado com outros pesquisadores da UFRJ e da USP

em dezembro na *Brain*, concluiu que o número de neurônios dos assintomáticos é praticamente igual ao de idosos saudáveis, diferentemente do que se vê no cérebro de pessoas com Alzheimer que desenvolvem demência, a perda de memória e da capacidade cognitiva. Na demência há uma redução drástica de neurônios no hipocampo e no córtex, as regiões cerebrais responsáveis pela consolidação da memória e pelo raciocínio.

Em média, uma em cada 10 pessoas com mais de 65 anos apresenta os sinais clínicos do Alzheimer. A doença se manifesta primeiro com pequenos deslizamentos de memória, que com o tempo ficam mais frequentes, seguidos de falhas no julgamento moral, na percepção do espaço e do tempo e do aumento na dificuldade de se comunicar. A sobrevida média é de oito anos, ao longo dos quais os sintomas se agravam até a incapacitação total.

Há algum tempo se sabe que a demência é provocada pela destruição das sinapses, os trilhões de conexões entre os 86 bilhões de neurônios, as células cerebrais que armazenam e transmitem informações, das quais emergem as memórias e os pensamentos. Um neurônio saudável recebe até 10 mil sinapses de outros neurônios, trocando sinais elétricos e substâncias que o mantêm vivo. Impedidos de manter as sinapses no Al-

zheimer, os neurônios atrofiam e morrem. Como consequência, o volume do hipocampo e a espessura do córtex diminuem, o que pode ser visto em imagens de ressonância magnética. Segundo o neurologista Márcio Balthazar, que atende pessoas com Alzheimer no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), as neuroimagens podem ajudar no diagnóstico da doença, mas ainda não substituem os testes laboratoriais, clínicos e psicológicos.

Em parceria com o neurologista Fernando Cendes, da Unicamp, Balthazar e seus colaboradores vêm apostando no aperfeiçoamento de uma nova forma de identificar o Alzheimer precocemente: o uso de neuroimagens para avaliar a atividade cerebral, e não apenas a anatomia. A ideia é observar em imagens de ressonância magnética funcional a atividade do cérebro quando os pacientes estão relaxados, sem pensar em nada. “Mesmo com a pessoa em repouso, vemos que algumas áreas do cérebro são ativadas simultaneamente, pulsando em uma mesma frequência, o que sugere que sejam grupos de neurônios se comunicando”, explica Balthazar. “Uma pessoa com Alzheimer tem essa rede menos conectada.”

Em artigo publicado em novembro na *Psychiatric Research: Neuroimaging*, o

A proteína do esquecimento

Amontoados de beta-amiloide interrompem conexões entre neurônios

1 MOLÉCULA DEFEITUOSA

Versões deformadas da proteína beta-amiloide se acumulam dentro e fora do neurônio, formando oligômeros (pequenos aglomerados) e placas neuríticas (grandes aglomerados)

2 SINAPSES INTERROMPIDAS

Acredita-se que um mecanismo desconhecido tente eliminar os oligômeros, muito tóxicos, agregando-os em placas neuríticas

Os oligômeros interferem na troca de neurotransmissores entre neurônios, interrompendo as sinapses

3 MORTE CELULAR

Sem sinapses para trocar neurotransmissores, o neurônio isolado atrofia

No interior dos neurônios, os emaranhados neurofibrilares contribuem para a sua morte

FONTE CARLOS ALBERTO ANDRADE-MORAES / UFRJ

grupo da Unicamp conseguiu distinguir com cerca de 70% de acerto as neuroimagens da atividade cerebral em repouso de pessoas com sintomas moderados de demência daquelas de idosos saudáveis. Os pesquisadores observaram ainda uma relação entre as falhas de conexão da rede e o grau de perda de memória.

QUANTO MAIS CEDO MELHOR

“Esperamos aperfeiçoar o método para realizar o diagnóstico cada vez mais precocemente”, conta Balthazar. Apesar de o Alzheimer permanecer sem cura, quanto antes o diagnóstico for feito mais eficazes são as intervenções que aliviam os sintomas: o uso de inibidores de acetilcolinesterase e a realização de terapia ocupacional, reabilitação psicológica e atividade física, além do planejamento da família para o futuro.

Como a demência senil pode ter outras causas – problemas vasculares e outras doenças degenerativas –, o diagnóstico do Alzheimer em geral só é confirmado após a morte. A autópsia do tecido cerebral revela um excesso das chamadas placas neuríticas, ancoradas em ramificações dos neurônios, e dos emaranhados neurofibrilares, no interior dos neurônios atrofiados. Esses sinais são encontrados especialmente no hipocampo e no córtex cerebral. Até alguns anos atrás, a maioria dos pesquisadores acreditava que as placas neuríticas eram

as responsáveis pelas disfunções sinápticas. Mas estudos recentes feitos pela equipe da neurocientista Fernanda De Felice e do bioquímico Sergio Teixeira Ferreira, ambos da UFRJ, vêm demonstrando que as placas, apesar de tóxicas, não são a causa principal da eliminação das sinapses e da morte dos neurônios (ver Pesquisa FAPESP n. 157).

De fato, as placas são formadas pelo acúmulo de pequenas moléculas de beta-amiloide. Normalmente produzida pelo cérebro, essa proteína sofre deformações no Alzheimer. Muitos pesquisadores, porém, hoje acreditam que são amontoados bem menores de beta-amiloide – os oligômeros, capazes de se difundir para dentro e para fora dos neurônios – os responsáveis por interferir nas sinapses. Outras pesquisas sugerem que esses oligômeros também formam os emaranhados neurofibrilares, que impedem o transporte de substâncias dentro dos neurônios e contribuem para a sua morte. Segundo esse raciocínio, a formação das placas seria uma tentativa do organismo de varrer os oligômeros para fora das células e para longe das sinapses. “As placas seriam protetoras e não causadoras da demência”, diz Andrade-Moraes.

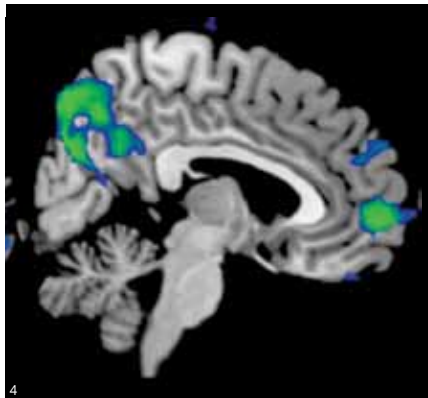
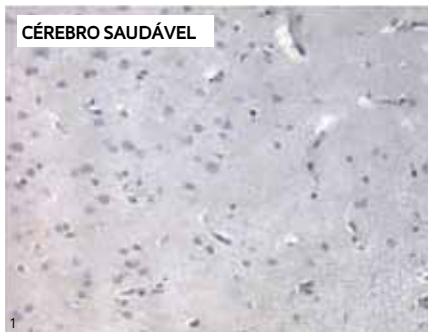
A descoberta dos doentes de Alzheimer assintomáticos reforçou essa hipótese. As primeiras descrições desses casos surgiram em estudos que acompanharam centenas de idosos nos Estados Unidos.

A comparação dos exames clínicos a que essas pessoas eram submetidas periodicamente com a análise de seus cérebros após a morte revelou que de 25% a 40% dos casos diagnosticados histologicamente como sendo Alzheimer não haviam desenvolvido demência. “Embora permaneça duvidoso se esses indivíduos continuariam clinicamente normais se tivessem vivido mais tempo, eles parecem ter sido capazes de compensar ou atrasar o aparecimento dos sintomas de demência”, escreveu em 2012 o neuropatologista Juan Troncoso, da Universidade Johns Hopkins, Estados Unidos, um dos primeiros a chamar a atenção para os pacientes assintomáticos.

Segundo Andrade-Moraes, antes do estudo publicado na *Brain* nenhum trabalho sobre o impacto do Alzheimer no número de células do cérebro havia comparado indivíduos com e sem demência. “Queríamos saber se os assintomáticos teriam alguma alteração na composição das células cerebrais”, ele diz.

A pesquisa foi feita em parceria com a equipe da neuropatologista Lea Grinberg, coordenadora do Banco de Encéfalos Humanos da USP, que, além de analisar os cérebros de idosos mortos em São Paulo, investiga, por meio de questionários com familiares e cuidadores, como era o desempenho cognitivo dessas pessoas até 10 anos antes de sua morte.

Os pesquisadores da USP e da UFRJ selecionaram 14 cérebros de mulheres que



Córtex ao microscópio: as setas indicam os emaranhados neurofibrilares e os círculos, as placas neuríticas. As áreas verdes e azuis na imagem ao lado mostram conexões que começam a falhar na demência



morreram entre os 71 e os 88 anos (a prevalência do Alzheimer é um pouco maior entre as mulheres). Cinco tinham um nível de placas considerado normal para a idade, enquanto as demais apresentavam o excesso característico do Alzheimer. Dessas últimas, cinco apresentavam sinais de demência e quatro eram assintomáticas.

MENOS NEURÔNIOS, MAIS GLIA

Os cérebros foram processados na UFRJ em uma máquina, o fracionador isotrópico automático, construído pela equipe de Lent (ver Pesquisa FAPESP nº 192). A máquina transforma porções de cérebro em uma suspensão homogênea, contendo o núcleo das células. Anticorpos coloridos que se ligam ao núcleo dos neurônios permitem distingui-los das demais células do cérebro, as células da glia.

Como esperado, o hipocampo das mulheres com demência tinha metade do número de neurônios encontrado no hipocampo das saudáveis e das assintomáticas – aquelas com demência também tinham menos neurônios no córtex todo. Ao mesmo tempo, o cérebro das pessoas com demência tinha uma proporção maior de células da glia (ver infográfico na página 50). “Essas células aumentam de número para proteger os neurônios, mas com o progresso da doença provocam uma inflamação que piora os sintomas de demência”, explica Andra-

de-Moraes. Ele, porém, não encontrou diferença significativa – no número de neurônios e de células da glia – entre o cérebro de idosos saudáveis e o de idosos com Alzheimer assintomáticos.

“Os assintomáticos devem possuir algum mecanismo fisiológico desconhecido que protege suas redes de neurônios dos efeitos dos oligômeros”, suspeita. “Algo afasta os oligômeros das sinapses, agregando-os rapidamente em placas.”

Para ele, um candidato a explicar esse mecanismo é a atuação mais eficiente da insulina no cérebro dos assintomáticos. Diferentemente do que ocorre em outros órgãos, o papel da insulina no cérebro parece não ser o controle do metabolismo de açúcar, mas a consolidação da memória e a formação de novas sinapses. Experimentos *in vitro* e com animais feitos por Fernanda De Felice e Sérgio Ferreira vêm

Cérebro de idosos saudáveis e de idosos com Alzheimer assintomáticos apresentam números semelhantes de células

demonstrando que a insulina protege os neurônios da ação dos oligômeros. Em artigo publicado em dezembro na *Cell Metabolism*, eles apresentaram novos mecanismos neuronais que provocam a perda de sinapses em camundongos e macacos com sinais semelhantes aos de Alzheimer. Parte do doutorado de Mychael Lourenço, esse trabalho mostrou ainda que um remédio usado para tratar diabetes tipo 2, a liraglutida, bloqueou os danos neuronais em modelos animais de Alzheimer. Atualmente uma equipe do Imperial College de Londres testa a liraglutida em 200 pessoas com Alzheimer.

Outra hipótese é que os assintomáticos possuem uma maior reserva cognitiva, talvez resultado de uma rede de sinapses mais complexa do que a dos que desenvolvem demência. Essa reserva permitiria resistir mais aos efeitos dos oligômeros. Essa ideia vem da observação de que os assintomáticos costumam ser pessoas com um nível de escolaridade maior ou que aprenderam a falar e a escrever cedo na infância. Na Unicamp, Balthazar tenta confirmar o efeito protetor da reserva cognitiva comparando a conectividade das redes neuronais em pacientes idosos com diferentes graus de escolaridade, hábitos de leitura e vida social. ■

Projetos

Instituto Brasileiro de Neurociência e Neurotecnologia – Brainn (nº 2013/07559-3); Modalidade Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid); Coord. Fernando Cendes – FCM/Unicamp; Investimento R\$ 13.621.302,32 (FAPESP).

Artigos científicos

ANDRADE-MORAES, C.H. *et al.* Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. *Brain*. dez. 2013.

LOURENÇO, M.V. *et al.* TNF- α Mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β -amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell Metabolism*. 3 dez. 2013.

BALTHAZAR, M.L. *et al.* Whole cortical and default mode network mean functional connectivity as potential biomarkers for mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*. 11 nov. 2013.