

Liberdade aos oligômeros

Novo modelo para o Alzheimer reproduz em macacos alterações que a doença causa no cérebro humano

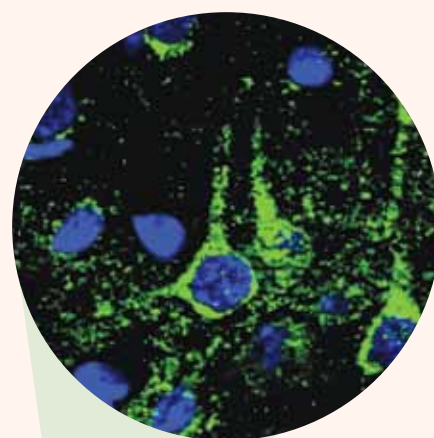
Os pesquisadores tiveram uma surpresa quando injetaram no cérebro de macacos uma substância associada à origem da doença de Alzheimer em seres humanos. As moléculas migraram e se acumularam em áreas relacionadas à formação da memória, produzindo nas células as alterações típicas de estágios avançados desse mal. Essa constatação, importante para compreender o funcionamento da doença, é um alerta para a necessidade de usar primatas como modelo para se compreender como se instala o Alzheimer e testar possíveis tratamentos, segundo a neurocientista Fernanda De Felice, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), coordenadora da pesquisa.

Em parceria com o grupo canadense da Queen's University liderado pelo neurofisiologista Douglas Muñoz, Fernanda e sua equipe queriam conhecer como a enfermidade se instala em um cérebro saudável. Para isso, injetaram pequenos fragmentos (oligômeros) da proteína beta-amiloide, precursores dos danos celulares, no ventrículo lateral – uma das cavidades naturais do cérebro onde é produzido

o líquido cefalorraquidiano, que banha o encéfalo – do cérebro dos animais. A ideia era não determinar um local para inserir a substância. “Queríamos dar liberdade aos oligômeros”, explica a pesquisadora.

Tanto em ratos como em macacos cingulados (*Macaca fascicularis*), os pesquisadores observaram que os oligômeros se acumulam no córtex frontal, no hipocampo e em áreas associadas à memória e a aspectos cognitivos, segundo artigo publicado em outubro no *Journal of Neuroscience*, cuja primeira autora é a bióloga Leticia Forny-Germano, do grupo da UFRJ. “As primeiras áreas afetadas na doença refletiram o que acontece em seres humanos”, diz Fernanda.


Experimentos feitos com células e roedores já haviam sugerido que os oligômeros beta-amiloide desempenham um papel central no desenvolvimento da doença, que causa perda de memória e demência irreversíveis (ver Pesquisa FAPESP nº 194). Faltava obter essa relação causal num modelo experimental que se aproximasse em complexidade do cérebro humano – até agora não se havia conseguido reproduzir no cérebro de primatas os danos que o Alzheimer causa em pessoas.



Emaranhados da proteína tau (em verde): comuns nos estágios avançados do Alzheimer e agora reproduzidos no cérebro de macacos

O mais importante no experimento, segundo Fernanda, foi observar nos macacos danos semelhantes aos que acontecem no cérebro humano, como a perda de conexões

(sinapses) entre as células cerebrais e as alterações na proteína tau, responsável pela formação de microtúbulos que estabilizam os prolongamentos dos neurônios. As proteínas tau alteradas formaram os emaranhados neurofibrilares, uma alteração típica de estágios avançados da doença. Os emaranhados neurofibrilares, comuns no cérebro humano e observados agora no dos macacos, não ocorrem no cérebro de roedores, em geral usados como modelo para o estudo do Alzheimer. “Não existem estudos mostrando o surgimento dos



Oligômeros beta-amiloide (em vermelho) acumulados ao redor de neurônios no córtex cerebral de camundongos

emaranhados só por ação dos oligômeros em roedores”, conta a pesquisadora carioca. “Agora, sem mutações, induzimos uma condição que é central na doença.”

TAU E BETA

Alterações na proteína tau causadas pela proteína beta-amiloide também foram o foco de um estudo liderado por Rudolph Tanzi e Doo Yeon Kim, da Escola Médica de Harvard, publicado também em outubro na revista *Nature*. “A beta-amiloide de fato causa os emaranhados”, disse Tanzi no *podcast* da *Nature*, “isso não tinha sido mostrado antes”. A novidade, nesse caso, foi alojar neurônios humanos com mutações típicas da forma hereditária do Alzheimer numa matriz gelatinosa tridimensional, em vez da tradicional cultura celular em meio líquido, feita em placas onde as células se dispõem em só uma camada. Eles esperam usar o modelo tridimensional para testar fármacos com potencial de combater a doença nos estágios iniciais, antes que surjam os sintomas. Uma das vantagens de usar células isoladas, explicam, é acompanhar em detalhe a ação dos compostos candidatos a medicamento e identificar se agem sobre a produção e a deposição da beta-amiloide ou sobre a formação dos emaranhados. “Conseguimos dissecar esses dois eventos”, disse Tanzi. Para ele, o modelo permitirá testar fármacos 10 vezes mais rapidamente, talvez a um décimo dos custos de testes com roedores.

Para Fernanda, esses resultados não reduzem a importância de usar primatas nos estudos sobre Alzheimer. “O modelo *in vitro* permite testar a ação de várias substâncias neuroprotetoras, mas não é um sistema complexo como o cérebro”, explica, argumentando que a matriz gelatinosa não inclui todos os tipos de células que atuam no órgão real. Além disso, ela ressalta, ainda não existem modelos para a forma mais comum da doença de Alzheimer, conhecida como esporádica. “Eles usaram as mutações descritas para a forma familiar, que representa menos de 5% dos casos da doença.”

Fernanda planeja continuar os experimentos com ratos e camundongos para entender melhor os detalhes de como a doença altera o cérebro. Mas acredita que os roedores não ajudarão em certos aspectos da pesquisa. “A maioria dos medicamentos testados em camundongos não funciona para o tratamento de doenças do cérebro humano”, exemplifica.

O modelo desenvolvido pela equipe do Rio e do Canadá foi destacado no fórum especializado Alzforum e em comentário na *Nature*, mas não está completo. Falta, por exemplo, comprovar que os oligômeros prejudicam a memória dos animais. Na universidade canadense, alguns macacos já começaram a ser treinados para a segunda fase de estudos, em que os pesquisadores avaliarão alterações comportamentais que podem surgir como resultado da injeção dos oligômeros. É necessário treinar os camundongos por seis meses para realizar testes de memória, como reconhecer imagens em um monitor, e para que façam certo movimento com os olhos. Quando os macacos envelhecem, a capacidade de realizar esse movimento se deteriora de modo semelhante ao que ocorre em pessoas com Alzheimer.

Fernanda também espera testar medicamentos nos primatas. O primeiro candidato é um remédio contra diabetes que seu grupo mostrou ser capaz de bloquear certos danos neuronais vistos em modelos animais do Alzheimer (*ver Pesquisa FAPESP nº 215*). Além dos resultados promissores para o estabelecimento de um novo modelo animal, ela celebra a parceria com o laboratório canadense. “São dois grupos com *expertises* complementares”, avalia. Uma receita de sucesso para avanços significativos em ciência. ■ **Maria Guimarães**

Artigos científicos

FORNY-GERMANO, L. *et al.* Alzheimer's disease-like pathology induced by amyloid-oligomers in nonhuman primates. *Journal of Neuroscience*. v. 34, n. 41. 8 out. 2014.
CHOI, S. H. *et al.* A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature*. *on-line*. 12 out. 2014.