

UMA FORMA ACIDENTAL DE ALZHEIMER

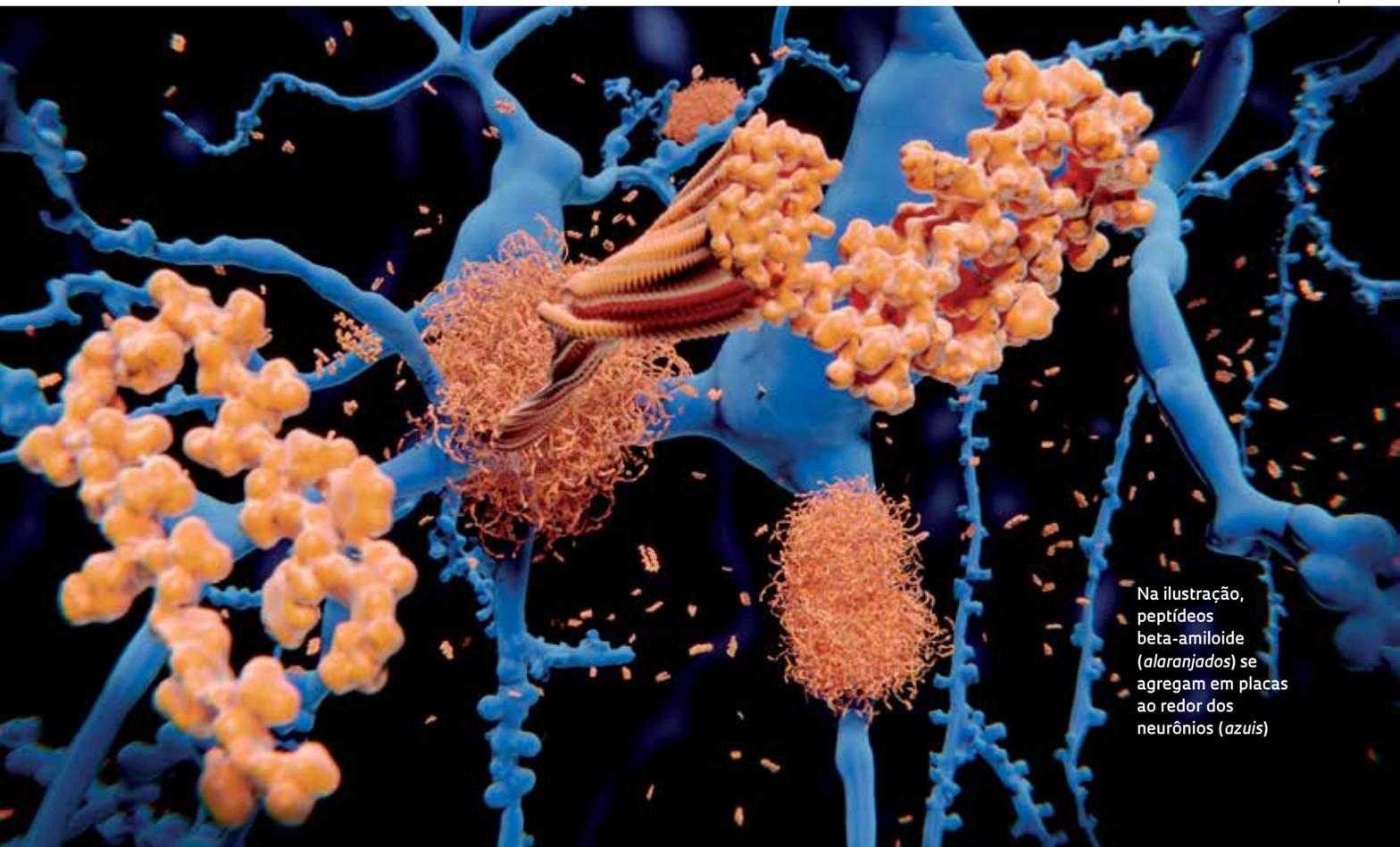
Um estudo identifica casos decorrentes do uso de hormônio extraído de cadáveres e outros sugerem um mecanismo de espalhamento da doença no cérebro

Ricardo Zorzetto

Um artigo publicado em janeiro na revista *Nature Medicine* apresentou cinco casos humanos de uma forma potencialmente nova – e raríssima – da doença de Alzheimer: a enfermidade adquirida por meio de procedimentos médicos (iatrogênica), algo que ocorreria em situações excepcionais.

Os cinco pacientes chegaram entre 2017 e 2022 a um serviço especializado do sistema de saúde do Reino Unido, encaminhados por outros hospitais. Eles apresentavam sinais típicos da enfermidade, como falhas recorrentes de memória, dificuldade para organizar a fala ou planejar a rotina. Dois haviam recebido previamente o diagnóstico clínico de Alzheimer, apoiado por marcadores em exames de sangue ou imagem, e um terceiro caso foi confirmado na autópsia, que identificou as lesões no cérebro características da doença.

Atendidos pela equipe do neurologista John Collinge, do University College London (UCL), coordenador do estudo, esses pacientes eram mais jovens que o habitual. Tinham entre 38 e 55 anos quando começaram a apresentar os sintomas, enquanto a forma esporádica – responsável por quase 99% dos casos – costuma se manifestar predominantemente a partir dos 65 anos. Além disso, eles não apresentavam as mutações gênicas associadas ao Alzheimer hereditário – forma que corresponde a cerca de 1% dos casos da doença – nem tinham pais com essas alterações.



Na ilustração, peptídeos beta-amiloide (alaranjados) se agregam em placas ao redor dos neurônios (azuis)

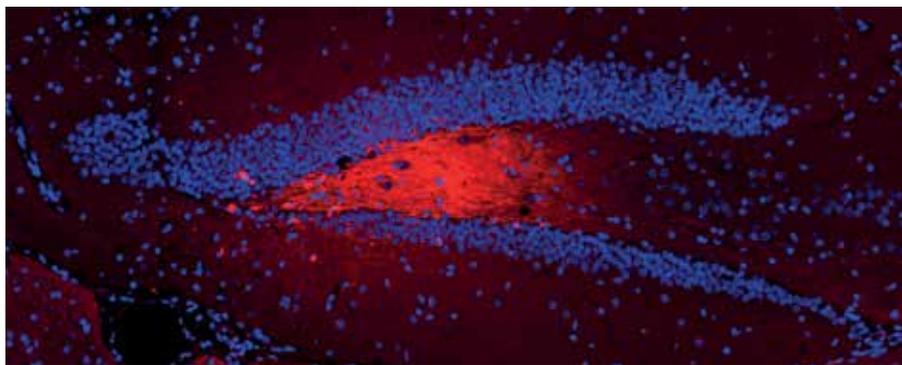
Todos, porém, apresentavam algo em comum. Na infância, haviam recebido injeções intramusculares de hormônio do crescimento extraído da glândula pituitária de cadáveres, para tratar problemas de baixa estatura. Essa versão do hormônio deixou de ser usada no mundo em 1985, substituída pelo hormônio sintético, após surgirem evidências de que levava ao desenvolvimento de uma enfermidade neurológica fatal: a doença de Creutzfeldt-Jakob, causada por uma proteína infecciosa chamada príon.

Collinge dirige, no UCL, o Departamento de Doenças Neurodegenerativas e, no sistema de saúde britânico, a Clínica Nacional do Príon, especializada no diagnóstico e no acompanhamento de pessoas com enfermidades causadas por esse agente infeccioso. Príons são versões defeituosas de uma proteína abundante na superfície dos neurônios e importante para o funcionamento dessas células, responsáveis pelo processamento da informação no cérebro. Eles podem surgir espontaneamente ou serem adquiridos por consumo de carne bovina infectada ou uso de instrumentos neurocirúrgicos e de implantes de tecidos contendo príons (ver Pesquisa FAPESP nº 148). No sistema nervoso central, induzem a deformação das proteínas saudáveis, que se tornam tóxicas e matam os neurônios, deixando o cérebro poroso como uma esponja.

“Nossos achados sugerem que o Alzheimer e algumas outras enfermidades neurológicas compartilham mecanismos de evolução semelhantes aos da doença de Creutzfeldt-Jakob”, afirmou Collinge, em um comunicado à imprensa.

Forma mais comum de demência no mundo, responsável por até 70% dos casos, o Alzheimer inicia com o acúmulo de fragmentos de uma proteína da superfície dos neurônios, a proteína precursora do amiloide. À medida que envelhece, o corpo passa a processar essa proteína de modo anormal e a quebrá-la em fragmentos chamados peptídeos beta-amiloide, que tendem a se agregar. Por aumento na produção ou deficiência na eliminação desses peptídeos, eles passam a se acumular e formam placas no exterior dos neurônios que disparam eventos nocivos e, com o tempo, fazem as proteínas tau em estado hiperfosforilado se agruparem em emaranhados tóxicos. Estes, por sua vez, matam essas células e ocasionam os sintomas clínicos da enfermidade. Nos últimos anos viu-se que os peptídeos beta-amiloide e as proteínas tau hiperfosforiladas podem se propagar entre os neurônios por um processo similar ao dos príons.

Havia pelo menos uma década Collinge e seus colaboradores suspeitavam que, assim como os príons, os peptídeos beta-amiloide pudessem ser transmitidos de uma pessoa para outra, iniciando a “semeadura” da doença. As primeiras



evidências surgiram quando a neuropatologista Zane Jaunmuktane, do UCL, identificou a deposição de aglomerados de beta-amiloide no cérebro e nos vasos sanguíneos do sistema nervoso central de quatro pessoas que desenvolveram a doença de Creutzfeldt-Jakob depois de tratadas com o hormônio contaminado com príon. Publicados em 2015 na revista *Nature*, os resultados não permitiam, no entanto, saber se as placas de beta-amiloide estavam lá antes dos príons ou se haviam sido “semeadas” com eles.

Imagem mostra vesículas (vermelho) com beta-amiloide injetadas no hipocampo (faixa azul em forma de V) de camundongos

A suspeita da transmissão ganhou força em 2018. A química Silvia Purro, da equipe do UCL, analisou frascos de lotes de hormônio aplicados em quem teve Creutzfeldt-Jakob e constatou que, além de príon, eles continham beta-amiloide e tau-hiperfosforilada. Purro injetou as amostras contaminadas no cérebro de camundongos e demonstrou, em outro artigo publicado na *Nature*, que elas “semeavam” os peptídeos e causavam as lesões do Alzheimer. Faltavam, agora, evidências de que o mesmo poderia ter ocorrido com as pessoas que receberam o hormônio na infância.

A confirmação veio com o trabalho na *Nature Medicine*. Parte dos pacientes com Alzheimer havia recebido hormônio de lotes contendo beta-amiloide e tau, inclusive de lotes que “semearam” a doença em roedores. “Descobrimos que é possível que a patologia beta-amiloide seja transmitida e contribua para o desenvolvimento da doença de Alzheimer”, contou a neurologista Gargi Banerjee, primeira autora do estudo, no comunicado à imprensa.

“Esse, no entanto, é um mecanismo raro. A transmissão ocorreu por uma via muito específica. Não é um agente contagioso, que possa passar de uma pessoa a outra, por exemplo, por contato ou troca de fluidos”, observa o neurologista Adalberto Studart Neto, membro do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), que não participou da pesquisa. Das 1.848 pessoas tratadas com hormônio do

crescimento de cadáver entre 1959 e 1985 no Reino Unido, só cinco (0,3%) teriam sido contaminadas com o peptídeo e desenvolvido Alzheimer.

Em um comentário publicado na mesma edição da *Nature Medicine*, o neurocientista suíço Mathias Jucker, da Universidade de Tübingen, na Alemanha, e o norte-americano Lary Walker, da Universidade Emory, nos Estados Unidos, foram cautelosos. “Por um lado, é prudente considerar essas conclusões com certa dose de ceticismo. Os casos apresentados são diversos e complicados; os indivíduos foram submetidos a uma variedade de intervenções médicas para vários distúrbios no início da vida e é difícil excluir uma contribuição dessas circunstâncias para os fenótipos complexos da doença que apareceram muitos anos depois”, escreveram. “Por outro lado”, afirmaram, “há boas razões para levar a sério as conclusões. Só os indivíduos que receberam hormônio de crescimento cadavérico preparado de uma maneira específica desenvolveram as características da doença de Alzheimer.”

Quase ao mesmo tempo que surgiam os indícios de transmissibilidade desses componentes, acumulavam-se evidências, algumas obtidas por brasileiros, da importância de um mecanismo para o espalhamento dessas enfermidades no cérebro: a produção de vesículas extracelulares, pequenas bolsas (do tamanho de um vírus) contendo proteínas, material genético e até organelas.

“Por muito tempo elas foram consideradas o caminhão de lixo das células, que servia para eliminar o que não funcionava mais”, conta a bioquímica e neurocientista Fernanda De Felice, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), que investiga o papel dessas estruturas no Alzheimer.

A percepção de que esses pequenos pacotes poderiam desempenhar outros papéis começou a mudar quando se observou que, em certas situa-

ções, elas poderiam atuar como um mensageiro entre as células, além de contribuir na disseminação das lesões do Alzheimer. Em um artigo publicado em 2012 no *Journal of Biological Chemistry*, o grupo da neurocientista Efrat Levy, da Universidade de Nova York, nos Estados Unidos, isolou vesículas produzidas no cérebro de roedores usados no estudo do Alzheimer e demonstrou que elas podiam carregar cópias do peptídeo beta-amiloide.

Mais tarde, o neurocientista Tsuneya Ikezu e sua equipe na Universidade de Boston verificaram que as vesículas obtidas do cérebro de pessoas com Alzheimer continham bem mais beta-amiloide e tau hiperfosforilada do que as de indivíduos saudáveis, segundo artigo na *Alzheimer's & Dementia*. Em outro trabalho, publicado em 2021 na *Brain*, o grupo de Boston constatou que as vesículas contendo tau podiam disseminar as lesões do Alzheimer no cérebro de roedores.

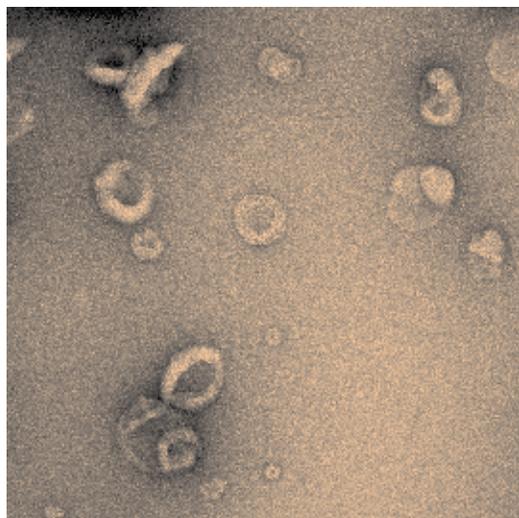
“Nessas situações, elas funcionam como um cavalo de troia”, comenta o neurocientista brasileiro Victor Bodart Santos, que faz um estágio de pós-doutorado no laboratório de Ikezu na Clínica Mayo, nos Estados Unidos.

Em um estudo publicado em 2023 na revista *Alzheimer's & Dementia*, parte de seu doutorado realizado sob a orientação de De Felice, Bodart Santos comprovou que, além de disseminar as lesões, as vesículas carregadas com beta-amiloide e tau induzem os sinais clínicos da doença.

Ele injetou as vesículas com esses componentes no cérebro de roedores e os submeteu a uma série de testes. Nas provas que avaliaram a motivação para explorar o ambiente, a capacidade de localizar um abrigo e a de reconhecer objetos, esses animais se saíram bem pior do que os que receberam vesículas sem beta-amiloide e tau. Os prejuízos foram mais intensos e surgiram mais cedo quando os roedores eram geneticamente alterados para apresentar a versão humana da proteína tau.

“Embora as vesículas não sejam vistas como o mecanismo principal de dispersão da doença no cérebro, esse trabalho confirma que, sozinhas, elas podem ser suficientes para causar o Alzheimer”, comenta o neurologista Wyllians Borelli, coordenador de pesquisa do Centro da Memória do Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul.

“As vesículas parecem ser uma forma eficiente de disseminar os componentes da doença no cérebro porque elas os protegem da deterioração que poderiam sofrer no meio extracelular”, conta Bodart Santos. “Elas foram capazes não só de propagar as lesões como de fazer os animais manifestarem os comportamentos típicos da doença”, lembra De Felice. ■



Com o tamanho de um vírus, vesículas carregam proteínas e ajudam a dispersar as lesões do Alzheimer

Os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.