

Estudo sugere novo tipo de demência

Pesquisa com cérebros e exames clínicos indica que quase todos os portadores da cópia dupla de um gene chamado Apoe4 desenvolverão Alzheimer. Para cientistas, trata-se de uma forma específica da doença, atrelada à genética

» PALOMA OLIVETO

Há mais de 30 anos, pesquisadores identificaram variantes do gene Apoe como fatores de risco para o Alzheimer. Agora, uma equipe espanhola sugere que portadores de duas cópias da versão Apoe4 são, na verdade, pacientes de um tipo diferente da enfermidade neurodegenerativa, de origem genética. A descoberta, publicada na revista *Nature Medicine*, tem implicações para diagnósticos e buscas de tratamentos para a doença, afirmaram, em uma coletiva de imprensa on-line.

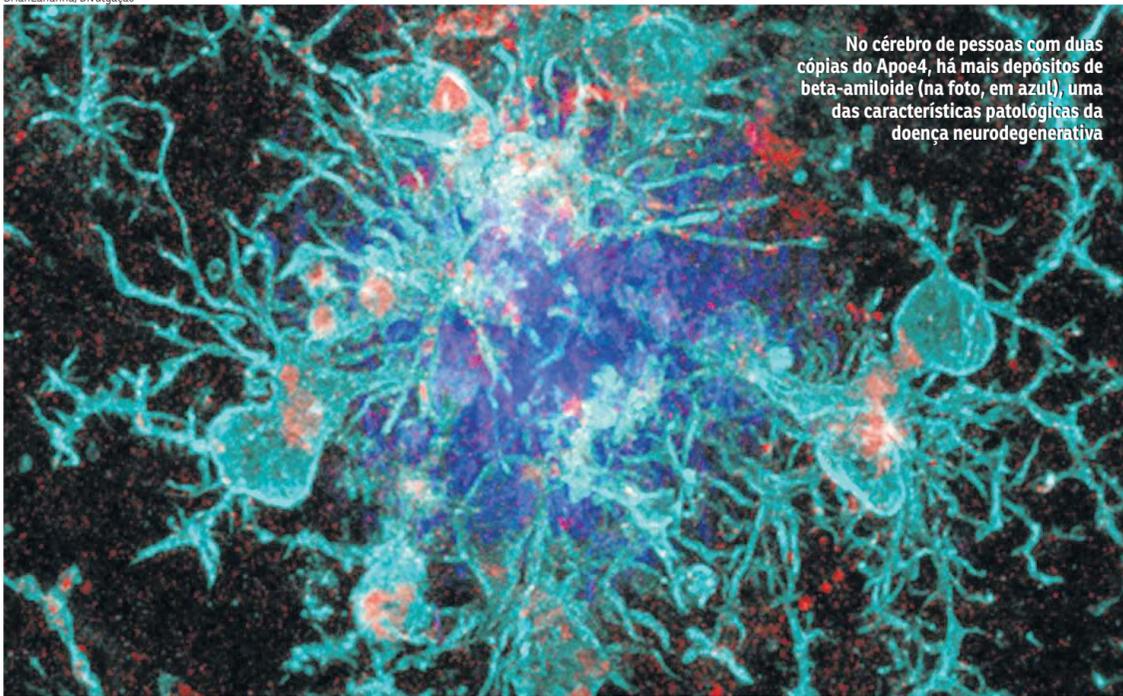
Segundo Juan Fortea, diretor de pesquisa em neurologia e saúde mental do Instituto de Pesquisa Sant Pau, em Barcelona, entre 2% e 3% da população mundial carrega, no DNA, duas cópias do Apoe4. Fortea, líder do estudo, explica que, embora as manifestações clínicas sejam semelhantes, o Alzheimer não é uma doença única. Uma versão que vem sendo estudada há mais de uma década, por exemplo, é a de início precoce, conhecida como Daip. Nesse caso, os sintomas surgem antes dos 65 anos e há uma forte relação genética e hereditária.

Para a equipe, o resultado do estudo indica que os homocigotos Apoe4 —dupla cópia do gene— podem representar um grupo geneticamente determinado da doença. “Nós propomos uma reconceitualização do Alzheimer. Até agora, variantes do Apoe são consideradas fatores de risco. Mas nossa sugestão é que o caso dos homocigotos seja inserido na crescente família da doença de Alzheimer geneticamente determinada”, defende.

Teste

Uma das implicações da descoberta é que o teste da duplicidade do Apoe4 deve ser considerado quando pessoas de meia-idade surgem com sintomas de demência, acredita Paul Matthews, líder do Instituto de Pesquisa Demência do Reino Unido, no Imperial College London. “Pessoas com os homocigotos

BrianLananna/Divulgação



No cérebro de pessoas com duas cópias do Apoe4, há mais depósitos de beta-amilóide (na foto, em azul), uma das características patológicas da doença neurodegenerativa

Karla Islas Pleck/Institut de Recerca Sant Pau/Divulgação



Juan Fortea: “Nós propomos uma reconceitualização do Alzheimer”

Benefício

“Os dados mostram, claramente, que ter duas cópias do gene Apoe4 não só aumenta a risco, mas também antecipa o aparecimento da doença de Alzheimer, reforçando a necessidade de ações preventivas e estratégias específicas”, assinala Victor Montal, coautor do estudo e especialista na análise de imagens de doenças neurodegenerativas. “Está claro que se trata de uma forma genética da doença.”

Reisa Sperling, diretora do Centro de Pesquisa e Tratamento de Alzheimer no Brigham and Women's Hospital, nos Estados Unidos, e coautora do estudo, acredita que a descoberta poderá beneficiar os portadores da cópia dupla da variante, antes que os sintomas clínicos, como esquecimento, se manifestem. Como esses pacientes têm um acúmulo maior de proteína amiloide no cérebro, ao serem identificados por um exame genético, teriam a chance de se tratar mais precocemente. “Esse, para mim, é o aspecto mais importante do nosso estudo.”

Atualmente, existem duas drogas aprovadas para o Alzheimer leve no mercado internacional, que atuam retardando os sintomas da doença. Porém, somente nos Estados Unidos, que lideram, em número, as pesquisas sobre a doença, há pelo menos 500 ensaios clínicos atualmente, conforme o Instituto Nacional de Envelhecimento do país.

Palavra de especialista

Aconselhamento genético

O estudo traz uma mudança de paradigma em relação ao alelo Apoe4. Cada um de nós tem dois alelos — um que recebeu do pai, um que recebeu da mãe. O que a gente já sabia era que um Apoe4 aumenta um pouco o risco de ter doença de Alzheimer, e dois

elevam ainda mais. Mas não estávamos falando de causa. O que esse estudo indica é que aquilo que vimos tratando como fator de risco pode ser determinante para ter a doença. É importante lembrar que a genética não é modificável. Porém, ela responde por menos de 10% dos fatores de risco de desenvolver a doença, então a pessoa pode controlar os demais, como tratar hipertensão, diabetes,

depressão, vai empurrando mais para frente o início do Alzheimer. Se a pessoa resolve fazer um teste para descobrir se tem o risco genético da doença, é um processo que precisa ser conduzido por um médico especialista, sendo que ainda não há tratamento nem cura para Alzheimer. A pessoa precisa estar preparada para lidar com a informação. Lembrando que essa testagem não é disponível

em laboratórios, o plano de saúde não cobre e a maioria é feita no exterior. É um processo que tem de ser conduzido por um especialista na área. Não é o geriatra, o psiquiatra ou o neurologista, mas o geneticista médico.

Otávio Castello, médico geriatra, professor de psiquiatria e psicologia médica da Universidade de Brasília (UnB)

do Apoe4 desenvolvem geralmente os sintomas na mesma época, têm taxa de progressão semelhante e biomarcadores fáceis de identificar à medida que a doença evolui, diz Matthews, que não participou do estudo. “Por isso, é uma população atraente para ensaios clínicos de

novos tratamentos para a doença.” A descoberta do grupo catalão baseia-se em dados de 3.297 cérebros doados à ciência para o Centro Nacional de Alzheimer dos Estados Unidos. Dessas amostras, 273 eram de pacientes com duplo Apoe4. Os pesquisadores também avaliaram

exames clínicos e biomarcadores de mais de 10 mil de pessoas com demência — incluindo 519 homocigotos do gene —, de cinco grandes estudos europeus.

Os resultados confirmam que praticamente todas as pessoas com a variante dupla tinham Alzheimer e

apresentavam mais marcadores da doença no organismo aos 55 anos, comparado a indivíduos com a versão Apoe3 do gene. Aos 65, 95% com homocigoto Apoe4 apresentavam níveis anormais da proteína beta-amilóide no cérebro, uma conhecida patologia inicial da doença.

Técnica de edição do DNA melhora visão

Ganhadora do prêmio Nobel de química há quatro anos, a técnica de edição genética Crispr melhorou a visão de 11 dos 14 participantes de um estudo para tratamento de distúrbios hereditários da retina. Em um artigo publicado na revista *The New England Journal of Medicine*, cientistas do Mass. General Brigham, nos Estados Unidos, relataram que o ensaio clínico de fase 1 e 2 demonstrou segurança.

“Embora sejam necessárias mais pesquisas para determinar quem pode se beneficiar mais, consideramos os primeiros resultados promissores”, disse, em nota, o pesquisador principal, Eric Pierce, diretor do Instituto de Genômica Ocular da Universidade de Harvard. “A pesquisa demonstra que a terapia genética Crispr para perda de visão hereditária vale a pena ser continuada em mais estudos e ensaios clínicos”, acredita.

Todos os 14 participantes, incluindo 12 adultos e duas crianças, nasceram com uma forma de amaurose congênita de Leber (ACL) causada por mutações no gene da CEP290. Os pacientes foram submetidos a uma única injeção de um medicamento de edição de genoma em um olho,

Mass Eye and Ear/Divulgação



Cirurgião insere o medicamento no olho de um paciente

por meio de um procedimento cirúrgico especializado.

Segurança

O ensaio, que incluiu o primeiro paciente a receber um medicamento experimental baseado em Crispr diretamente no corpo, tinha como objetivo checar a segurança. Uma análise secundária da eficácia também foi realizada. “Ouvir de vários participantes o quanto ficaram entusiasmados por, finalmente, poderem ver

a comida nos seus pratos é algo muito importante”, relata Pierce. “Eram pessoas que não conseguiam ler nenhuma linha num gráfico oftalmológico e que não tinham opções de tratamento, o que é a triste realidade para a maioria das pessoas com doenças hereditárias da retina.”

Nenhum tratamento grave ou eventos adversos relacionados ao procedimento foram relatados, nem houve toxicidade da dose. Para eficácia, os pesquisadores analisaram quatro medidas: melhor

Três perguntas para

RAMON BARRETO, oftalmologista especialista em retina, do Visão Hospital de Olhos

Como é tratada, hoje, a degeneração da retina de origem genética?

Atualmente, as distrofias retinianas de origem genética têm tratamento bastante limitado. Mas existem diversos estudos, seja com terapia genética, seja com células-tronco sendo estudadas.

O que se faz atualmente, na grande maioria dessas doenças, é o acompanhamento, aconselhamento genético e tratamento de algumas complicações que essas possam acarretar.

Quais doenças oftalmológicas têm potencial de se beneficiar da edição de genes?

Atualmente, existem diversos

estudos buscando o tratamento dessas distrofias, visando a correção das deficiências que determinadas mutações genéticas causam no organismo.

Na oftalmologia, já se encontra disponível o tratamento para uma distrofia chamada amaurose congênita de Leber. Essa doença, que leva à cegueira desde a primeira infância, pode se manifestar com alguns tipos de mutação, mas quem tem mutação nas duas cópias do gene RPE65, pode se beneficiar com um tratamento que já é realizado no Brasil, chamado Luxturna (Voretigene Neparvoveque). Existem estudos de tratamento também com outras mutações, como a CEP290. Como são relativamente recentes, não se sabe ainda os efeitos a longo prazo dessa forma de tratamento.

Quanto à segurança da técnica de Crispr para doenças

oftalmológicas, o que mais é preciso saber antes de se avançar para estudos maiores?

Os estudos demonstrados até aqui com o Luxturna indicam que é um tratamento seguro, mas que os riscos existem, principalmente por exigir um procedimento cirúrgico intraocular, sub-retiniano, para a administração desse medicamento. Mas os benefícios superam os potenciais riscos nesses pacientes com amaurose congênita de Leber. Para o estudo de novas formas de tratamento, é sempre importante seguir os protocolos éticos, técnicos e científicos. Por isso que existem estudos de fase 1, 2 e 3 antes de se disponibilizar o tratamento para o público-alvo geral. Atualmente, há estudos para retinose pigmentar, doença de Stargardt, doença de Best e para várias outras distrofias. O futuro é promissor. (PO)

acuidade visual corrigida, teste de estímulo de campo completo adaptado ao escuro, navegação de função visual e qualidade de vida relacionada à visão.

Mutações no gene CEP290 são a principal causa de cegueira hereditária que ocorre durante a primeira década de vida. As alterações fazem com que as células foto-receptoras

de bastonetes e cones na retina do olho funcionem de forma inadequada, o que, depois de algum tempo, levará à perda irreversível da visão. (PO)