

# As RAÍZES da ESQUIZOFRENIA

O transtorno desafia cientistas, que buscam desvendar suas causas. Estudos de pesquisadores internacionais esclarecem os fatores biológicos envolvidos na doença mental

» ISABELLA ALMEIDA

A esquizofrenia, um transtorno mental complexo que afeta a percepção da realidade, continua desafiando a ciência na busca por suas causas e mecanismos. Estudos recentes, conduzidos por pesquisadores de diferentes instituições internacionais, esclarecem os fatores biológicos envolvidos tanto nos déficits cognitivos quanto no surgimento dos sintomas psicóticos da condição que acomete cerca de 0,5% da população mundial. Os trabalhos também visam encontrar vias de tratamento.

No Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), nos Estados Unidos, cientistas identificaram uma mutação genética que compromete a habilidade de pacientes em atualizar as próprias crenças com base em novas informações — uma dificuldade muito comum na esquizofrenia. O estudo, publicado na revista *Nature Neuroscience*, analisou o gene *grin2a*, associado ao transtorno.

“Se esse circuito não funcionar bem, você não consegue integrar informações rapidamente”, afirma Guoping Feng, professor do MIT e um dos autores principais da pesquisa. “Estamos bastante confiantes de que esse é um dos mecanismos que contribuem para o comprometimento cognitivo, que é uma parte importante da patologia da esquizofrenia.”

Para o trabalho, a equipe criou um modelo experimental com camundongos portadores da mutação e observou dificuldades na tomada de decisões adaptativas. Em testes comportamentais, os animais apresentaram lentidão para ajustar suas escolhas diante de mudanças nas recompensas, indicando prejuízos na flexibilidade cognitiva. Segundo Tingting Zhou, pesquisadora envolvida no estudo, “o que acontece com pacientes esquizofrênicos é que eles se apegam demais à crença prévia. Eles não utilizam tantos estímulos atuais para atualizar o que acreditavam antes, então a nova informação fica distante da realidade.”

Carolina Guedes, psiquiatra e psicoterapeuta integrante da plataforma INKI, detalha que o gene *grin2a* é responsável por produzir

uma proteína que faz parte de um receptor no cérebro — o NMDA —, ativado por um mensageiro químico chamado glutamato. “Esse receptor funciona como uma espécie de portão: quando o glutamato chega, o portão abre e permite que as células nervosas se comuniquem entre si. Quando esse gene é mutado, a porta funciona mal, e a comunicação entre neurônios na região do tálamo mediodorsal fica comprometida. O efeito prático disso é que a pessoa perde a capacidade de ajustar seu comportamento quando o ambiente muda.”

Os experimentos da equipe evidenciaram alterações no circuito tálamo-cortical, especialmente no tálamo mediodorsal nos animais. Ao estimular esse circuito por optogenética — uma técnica que combina engenharia genética e luz para controlar a atividade de células específicas —, os cientistas conseguiram reverter parcialmente os déficits observados, sugerindo um caminho promissor para o desenvolvimento de novos tratamentos.

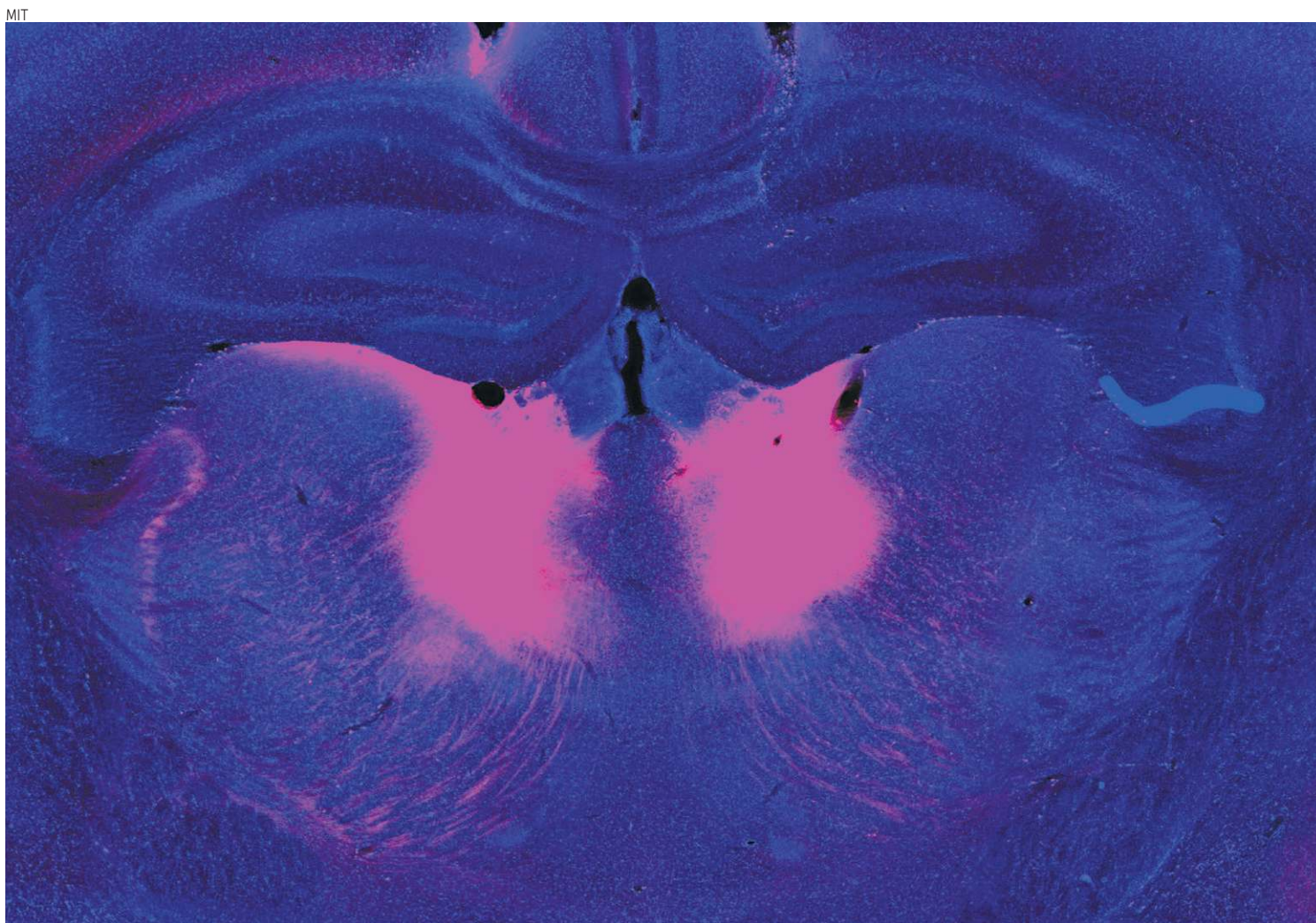
## Falha na “limpeza” cerebral

Enquanto isso, na Universidade de Genebra (Unige), na Suíça, pesquisadores investigaram os mecanismos que antecedem o surgimento dos sintomas psicóticos, como alucinações e delírios. O estudo, publicado na revista *Biological Psychiatry: Global Open Science*, aponta para o papel do sistema glinfático, responsável pela eliminação de resíduos do cérebro, como um fator-chave de vulnerabilidade.

A equipe se concentrou em indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2, condição genética que eleva significativamente o risco de psicose. Ao analisar dados de imagem cerebral coletados ao longo de mais de duas décadas, os cientistas identificaram alterações precoces no sistema de limpeza cerebral, já na infância.

“Essa trajetória atípica sugere que uma vulnerabilidade resultante da interação entre fatores biológicos e ambientais está presente muito antes do início dos sintomas”, explica Alessandro Pascucci, primeiro autor do estudo e doutorando no departamento de psiquiatria da Unige.

As descobertas do estudo indicam que a disfunção do sistema



Cientistas identificaram uma mutação genética que compromete a habilidade em atualizar as próprias crenças com base em novas informações

## Palavra de especialista

### Preconceito resiste

RENATA VERNA, médica psiquiatra do Hospital Santa Lúcia

“Atualmente, a esquizofrenia é considerada um transtorno crônico, sem cura

definitiva, mas com possibilidade de remissão significativa. Cerca de 20 a 30% dos pacientes apresentam boa evolução, com poucos episódios; entre 40 e 50% têm um curso intermediário, com recaídas; e aproximadamente 20 a 30% evoluem com um quadro mais grave e persistente. Nesse contexto,



Arquivo pessoal

o conceito mais importante atualmente não é o de cura, mas sim, o de remissão sintomática, recuperação funcional e melhoria da qualidade de vida. A condição ainda é altamente estigmatizada, o que leva a atraso no diagnóstico, baixa adesão ao tratamento e isolamento social.

No conceito moderno, ela deve ser entendida como um transtorno neuropsiquiátrico complexo, envolvendo disfunção dopaminérgica, alterações estruturais cerebrais e a interação de fatores genéticos e ambientais. Talvez o mais importante na prática clínica seja que, quanto mais precoce o diagnóstico e o cuidado, melhor o prognóstico funcional.”

glinfático pode levar a acúmulo de substâncias tóxicas e a um desequilíbrio entre neurotransmissores. “A excitação excessiva pode se tornar tóxica para os neurônios e contribuir para alterações em certas regiões cerebrais particularmente vulneráveis e envolvidas na psicose, como o hipocampo.

Nossos resultados sugerem uma ligação entre disfunção do sistema glinfático, mecanismos de neurotoxicidade e psicose”, destaca o pesquisador.

O psiquiatra Fábio Leite, do Hospital Anchieta, detalha que o sistema glinfático faz a limpeza dessas estruturas, que são tóxicas

para o cérebro, protegendo os neurônios. “A deleção genética pode fazer com que não haja um bom funcionamento dessa tarefa. Assim, a sujeira cerebral pode ser um fator irritativo e, junto à inflamação periférica central, ativar algum tipo de patologia latente, como no caso da esquizofrenia, quadros

psicóticos esquizofrênicos.” Para Stephan Eliez, professor da Unige, as descobertas abrem caminho para estratégias preventivas. “Identificar esses fatores preditivos modificáveis pode abrir caminho para estratégias que permitam retardar ou mesmo prevenir um primeiro episódio psicótico.”

Kristin Samuelson, Universidade Northwestern



O primeiro autor, Marc Dos Santos, faz pipetagem para o estudo no laboratório do autor correspondente, Peter Penzes

## Esperança para tratamento

As medicações atuais para pacientes com esquizofrenia tratam questões tais quais alucinações e delírios, mas não impactam em problemas como desorganização e disfunção executiva. Agora, um novo estudo da Universidade Northwestern (UN), nos Estados Unidos, realizado com humanos e ratos, descobriu um biomarcador da condição que também pode servir como um novo candidato a medicamento para tratar os sintomas cognitivos do transtorno.

Ao examinar o líquido cefalorraquidiano de mais de 100 pacientes com esquizofrenia e de indivíduos saudáveis, os cientistas identificaram uma forma de uma proteína cerebral chamada *Cacna2d1*, até então desconhecida e em livre circulação. O estudo constatou que, para pessoas esquizofrênicas, os níveis dessa substância são mais baixos, o que

resulta em circuitos cerebrais hiperativos ou hiperexcitados.

Em seguida, a equipe criou uma versão sintética da proteína, chamada SEAD1, e a testou em um modelo de camundongo com esquizofrenia genética. Uma única injeção de SEAD1 no cérebro dos animais corrigiu tanto a atividade anormal dos circuitos quanto os problemas comportamentais associados ao transtorno. Além disso, o tratamento não causou efeitos colaterais observáveis.

### Prognóstico positivo

“Nosso tratamento reabre uma janela crucial para reconfigurar as conexões no cérebro adulto”, frisa o primeiro autor, Marc Dos Santos, professor assistente de pesquisa em neurociência. “Acreditamos que a falta de plasticidade cerebral seja um fator chave no desenvolvimento dos sintomas da esquizofrenia. Reformar as sinapses

também pode ser benéfico para outros transtornos mentais, como a depressão.”

Dos Santos afirma que a equipe ainda não sabe quanto tempo duram os efeitos terapêuticos, mas planeja estudar esse aspecto em novos experimentos. O grupo de pesquisa está agora otimizando essa proteína para futuros ensaios clínicos em pacientes com síndrome de duplicação 16p11.2, que está associada a um risco 10 vezes maior de desenvolver esquizofrenia.

Para Thiago Taya, neurologista do Hospital Brasília Águas Claras, da Rede Américas, a descoberta é muito importante, porque pode abrir um novo leque de terapias mais específicas. “Esse possível novo tratamento deve ser submetido aos devidos ensaios clínicos para avaliar uma relação de causalidade entre a medicação e a melhora dos sintomas em pacientes humanos, além de testar

um dos critérios mais importantes, a segurança da medicação.”

Segundo Taya, outro ponto importante é avaliar a praticidade do tratamento. “Uma aplicação diretamente no líquido cefalorraquidiano ou no tecido cerebral, como foi feito no estudo, pode trazer efeitos positivos, mas pode não ser fácil para realizar periodicamente, justamente por se tratar de um procedimento mais invasivo e com, possivelmente, mais riscos.”

“Os ensaios clínicos teriam uma taxa de sucesso muito maior e os tratamentos funcionariam muito melhor porque você administraria o novo medicamento exatamente às pessoas que poderiam responder a ele”, sublinha Peter Penzes, autor correspondente e professor da UN. Segundo ele, o próximo passo seria desenvolver um biomarcador sanguíneo para identificar um subgrupo de pacientes que responderia à abordagem. (Isabella Almeida)