

Agente regulador

Entenda como a proteína RGS4 age no cérebro e qual a relação dela com o mal de Parkinson, doença que atinge cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo.

1.

Pesquisadores identificaram a proteína RGS4. Ela normalmente ajuda a regular a atividade dos neurônios no corpo estriado, parte do cérebro ligada aos movimentos.

2.

Em quem tem mal de Parkinson, no entanto, os cientistas notaram que a RGS4 age de maneira oposta, ou seja, contribui para problemas de controle motor. A proteína provoca a deterioração da coordenação motora, sintoma característico da doença.

3.

Sabe-se que a queda da quantidade de dopamina, importante neurotransmissor no cérebro, também está relacionada à doença.

4.

Os pesquisadores descobriram que a RGS4 é necessária para que a dopamina regule os circuitos cerebrais — que estabelecem a comunicação entre os neurônios — durante a aprendizagem.

5.

Quando os níveis de dopamina caem drasticamente, a proteína RGS4 fica hiperativa e rompe esses circuitos, levando aos sintomas do mal de Parkinson.

6.

A equipe, então, testou em ratos se a remoção da proteína poderia prevenir o aparecimento dos sintomas.

7.

Eles trataram ratos que não tinham a RGS4 com um composto químico que diminui os níveis de dopamina, imitando os efeitos do Parkinson. Um outro grupo de ratos ficou com a proteína intacta, mas também recebeu o composto que baixa as taxas de dopamina.

8.

Ao monitorar as habilidades motoras dos roedores, eles notaram que os ratos com Parkinson que tinham a proteína apresentaram maiores problemas de movimentação. Entre as dificuldades estavam falta de coordenação motora, perda de equilíbrio e ficarem muito tempo parados no mesmo lugar.

9.

Os animais sem a proteína, por sua vez, não tiveram grandes problemas motores, mesmo com níveis mais baixos do neurotransmissor.

Estudo de instituto norte-americano descobre o papel de uma determinada proteína na intensificação dos sintomas da doença. O achado faz com que cientistas sonhem com uma droga que bloqueie a substância e ajude a combater o mal

Nova linha de ataque ao Parkinson

» THAIS DE LUNA

O mal de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, cujas principais características foram descritas pela primeira vez em 1817, pelo médico inglês James Parkinson. O problema de saúde, que acomete aproximadamente 10 milhões de pessoas — entre elas o ex-lutador de boxe Muhammad Ali e o ator Michael J. Fox — no mundo, tem como sintomas tremores, rigidez muscular e redução da quantidade de movimentos feitos pela pessoa, que se tornam mais lentos. Pesquisadores do Instituto Gladstone, organização norte-americana sem fins lucrativos de estudos biomédicos, identificaram uma proteína que intensifica os sintomas da doença. Essa descoberta pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos contra o mal, destinados a bloquear a proteína. Isso representa uma nova esperança para quem tem a vida afetada duramente pelos distúrbios motores decorrentes da enfermidade.

A pesquisa, publicada esta semana na edição on-line da revista científica *Neuron*, apresenta a proteína RGS4, que ajuda a regular a atividade dos neurônios no estriado, parte do cérebro ligada aos movimentos. Em pessoas com o mal de Parkinson, entretanto, a proteína agia fazendo o contrário, contribuindo para problemas de controle motor. Uma das autoras do estudo, a especialista em neurociência Talia Lerner, que integrou a equipe do instituto enquanto terminava os estudos na Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), detalhou ao *Correio* como foi desenvolvido o trabalho. "Dissecamos os mecanismos moleculares pelos quais as sinapses — ligações entre os neurônios — no estriado mudam sua força de acordo com o estímulo que recebem. Observamos particularmente a reação chamada depressão de longo prazo (LTD), em que as co-

nexões reduzem a intensidade", explicou. "Mas o aspecto mais importante desse trabalho foi identificar que a RGS4 é a ligação-chave entre o neurotransmissor dopamina e a reação LTD no estriado." Nas pessoas com a doença, os neurônios com dopamina morrem e, conseqüentemente, há menos quantidade do neurotransmissor no estriado.

Quando notaram que uma das ações da dopamina no cérebro é reduzir a atividade da proteína para que as conexões neurais ocorram mais vagarosamente, os pesquisadores pensaram que, se pudessem diminuir a RGS4 com outro mecanismo, fariam o estriado funcionar normalmente — mesmo sem a presença do neurotransmissor. "Para testarmos essa hipótese, usamos dois grupos de ratos, um com a proteína normal e outro geneticamente modificado para não ter a RGS4. Tratamos ambos os grupos com um composto químico que mata os neurônios com dopamina", descreve Talia.

Os resultados mostraram que os ratos sem a proteína, mesmo após a morte dos neurônios, se saíram melhor em atividades que requeriam habilidades motoras do que os que estavam com a RGS4 intacta. "Os ratos geneticamente modificados conseguiram se movimentar mais livremente em uma área aberta e se saíram muito melhor em um teste de coordenação motora no qual tinham que andar em uma passarela de equilíbrio", recorda a neurocientista.

Tratamento

Atualmente, a base do tratamento do mal de Parkinson é o uso de substâncias que estimulam a dopamina no cérebro, como explica o neurologista Hudson Mourão Mesquita, especialista em reabilitação de pacientes com problemas neurológicos. "Para evitar complicações inerentes à falta de mobilidade, essas pessoas também fazem ati-

Distúrbios neurológicos

A doença de Huntington é um distúrbio neurológico hereditário em que a pessoa tem problemas mentais e motores. É caracterizada por movimentos involuntários e irregulares do paciente, pelo emagrecimento intenso, pelo envelhecimento precoce e pela perda cognitiva. Cerca de metade dos que sofrem com o problema têm rigidez muscular, movimentos mais lentos, dificuldades para articular palavras e engolir alimentos. Já a distonia tem como características os espasmos musculares, que causam movimentos e posturas anormais. Eles podem afetar uma parte específica do corpo, como as mãos e o pescoço, ou mesmo todo o corpo. Nos casos mais graves, o paciente precisa de ajuda para executar a maioria das atividades do dia a dia.

dades físicas e fisioterapia. Outra opção é a cirurgia funcional", cita. "Infelizmente, todas essas medidas são paliativas e a doença continua a evoluir."

O neurologista João Carlos Patertra Limongi, especialista em distúrbios do movimento e membro da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), conta que a levodopa é a droga mais eficaz no alívio dos sintomas da doença, mas que, por ser muito forte, alguns médicos preferem evitá-la no início do tratamento. "Nos primeiros cinco anos, quando ainda existem células cerebrais capazes de funcionar como 'depósitos' e armazenar a dopamina produzida pela levodopa, cada dose pode ser eficaz durante mais de seis horas, de modo que duas a três doses por dia sejam o suficiente para controlar as características da patologia. Após esse período, muitos pacientes começam a experimentar complicações da terapia", destaca o médico.

A expectativa de Talia e de sua equipe é de

que a pesquisa leve ao desenvolvimento de novos tratamentos. "Nossos resultados indicam que drogas que inibam a RGS4 podem ser muito úteis", afirma. Além disso, como o estudo aborda a função do estriado como um todo, os cientistas estimam que ele possa ter impacto na compreensão de outras enfermidades relacionadas, como a doença de Huntington e a distonia.

Para Mesquita, saber o papel crucial dessa proteína abre uma nova linha de ataque à doença.

"Desse modo, poderão surgir novos medicamentos que, sozinhos ou associados aos existentes, poderão melhorar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir os efeitos colaterais do uso crônico dos remédios tradicionais", estima. Ele pondera, no entanto, que esse próximo passo ainda não é a cura do problema. "O Parkinson e o Alzheimer são as doenças neurológicas degenerativas mais frequentes na sociedade ocidental e, com o envelhecimento da população, serão cada dia mais comuns. Por isso, qualquer avanço no tratamento terá um impacto muito grande na saúde pública internacional", garante.

RGS4



Sintomas do mal de Parkinson

- Tremores nas mãos, nos braços, nas pernas e nos pés.
- Rigidez muscular, que pode levar a pessoa a sentir dores.
- Falta de equilíbrio e coordenação motora.
- Movimentos mais lentos.
- Dificuldade de engolir os alimentos.

