

Avanços promissores

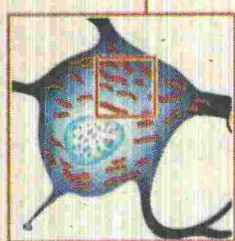
Duas pesquisas independentes trazem avanços na área de estudo sobre o Alzheimer, doença responsável por 60% a 80% dos casos de demência. Os resultados vão fornecer melhores ferramentas para a compreensão do problema e podem levar ao desenvolvimento de terapias importantes no combate à progressão do mal.

Mal de Alzheimer

Doença neurodegenerativa identificada pela presença de **placas amiloides** e **emaranhados neurofibrilares** no cérebro. Os sintomas variam, mas, geralmente, incluem perda de memória e outros déficits cognitivos, agressividade e alterações nos níveis de consciência.

Emaranhados

Nos neurônios de pacientes com Alzheimer, existem emaranhados neurofibrilares, formados pela proteína tau.



Em pessoas saudáveis, essa proteína ajuda a estabilizar os microtúbulos, estruturas cilíndricas que transportam nutrientes e outras substâncias de uma célula para a outra.

Um distúrbio no funcionamento normal da proteína tau faz com que os microtúbulos se quebrem, resultando em danos nos neurônios.

Valdo Virgo/CB/D.A Press

Ferramentas para enfrentar o Alzheimer

Três descobertas anunciadas nesta semana podem facilitar o desenvolvimento de tratamentos mais avançados contra a doença degenerativa. O mal atinge até 6% dos adultos de todo o mundo.

» PALOMA OLIVETO

Apesar de descrita pela primeira vez em 1906, a doença de Alzheimer só começou a chamar a atenção de cientistas seis décadas depois, quando o envelhecimento da população foi acompanhado por um aumento nos casos de demência. Desde então, pesquisadores pisam fundo no acelerador, em uma corrida para encontrar terapias que evitem o avanço desse mal neurodegenerativo, cujos mecanismos de ação só recentemente começaram a se revelar. Nesta semana, três estudos divulgados por diferentes instituições, incluindo os resultados preliminares de uma vacina, prometem ajudar no desenvolvimento de terapias mais eficazes para um problema que afeta até 6% dos adultos de todo o mundo.

Na Espanha, cientistas da Universidade Autônoma de Barcelona, do Conselho Nacional de Pesquisa Espanhol e da Universidade de Barcelona desenvolveram uma molécula que ataca o Alzheimer em várias frentes, se tornando uma forte candidata a entrar na formulação de novos medicamentos. O principal alvo da ASS234 são as placas amiloides, depósitos de gordura que se instalam entre os neurônios e os matam. Não se sabe ainda o que faz com que uma proteína chamada beta-amiloide estimule a produção desenfreada de lipídeos, mas a análise de tecidos cerebrais revelou que esse é um problema característico da doença.

Para testar a eficácia da substância, os cientistas, que há mais de uma década trabalham no desenho da molécula, utilizaram tecidos retirados do cérebro de ratos

que tinham depósitos de placas amiloides. Em contato com a ASS234, a gordura parou de se acumular. "Em um organismo vivo, isso significaria interromper a progressão da doença", explica Mercedes Unzeta, pesquisadora da Universidade Autônoma de Barcelona. Ela ressalta, contudo, que o estudo ainda está na fase inicial, foi feito com ratos e não há previsões para ser realizado em pacientes humanos, já que os pesquisadores precisam testar níveis de toxicidade e de segurança.

Mesmo assim, o resultado é considerado extremamente promissor por Jordi Juárez-Jiménez, pesquisador da Universidade de Barcelona que participou dos estudos. "Essa é uma molécula muito especial porque ela não só impede o acúmulo de lipídeos entre os neurônios, mas tem múltiplos alvos", diz. Um dos efeitos observados foi o estímulo da produção de substâncias naturais que estão relacionadas à cognição, como memória e aprendizado. "São justamente essas as funções mais afetadas em pacientes de Alzheimer. Então, se você conseguir conter esse déficit e mesmo reverter-lo, esse é um progresso muito importante", completa.

Outra vantagem da ASS234 é que a molécula alcança o sistema nervoso central sem dificuldades, algo difícil de acontecer porque, para se proteger de intrusos, o

organismo cria uma barreira e não permite a entrada de substâncias estranhas, carregadas pela corrente sanguínea. "Esse é um dos maiores problemas no desenvolvimento de fármacos para males neurodegenerativos. Algumas moléculas ultrapassam essa barreira, mas de forma tímida, o que diminui o potencial terapêutico. Mas a ASS234, em vários testes in vitro, conseguiu alcançar o cérebro plenamente, o que faz dela uma droga multipotente em potencial", diz Mercedes Unzeta.

Em um outro estudo, cientistas suíços conseguiram avançar nas pesquisas sobre o mal de Alzheimer ao visualizar, com riqueza de detalhes, o avanço das placas amiloides no cérebro. "Isso é essencial para um controle maior sobre a doença", diz Bernd Pinzer, pesquisador do Instituto Paul Scherrer.

(A visualização do avanço das placas amiloides no cérebro) é essencial para um controle maior sobre a doença"

Bernd Pinzer, pesquisador do Instituto Paul Scherrer

Instituto Paul Scherrer. Ele conta que a observação do padrão de formação e de distribuição das placas atualmente depende de um método bastante demorado, realizado à mão, e que ainda não pode ser aplicado para diagnóstico, pois o cérebro precisa ser cortado em pedaços (veja arte). E, apesar de eficaz, essa tecnologia não fornece imagens tão precisas quanto as obtidas pelo grupo de cientistas do qual Pinzer faz parte.

Pinzer explica que, antes que qualquer sintoma do Alzheimer comece a se manifestar, as placas amiloides já iniciam o processo

de preenchimento de espaço entre os neurônios. "Pode levar anos até que esses fragmentos de lipídeos prejudiquem o funcionamento do cérebro. Mas, com a abordagem por imagem que usamos em nosso estudo, conseguimos observar a agremiação das placas de gordura em um estágio bastante inicial. No caso de qualquer doença, mesmo as ainda sem cura, o diagnóstico precoce é essencial porque podemos buscar intervenções que retardem o surgimento dos sintomas", diz.

Três dimensões

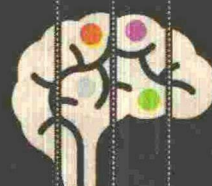
Para observar o padrão de disseminação das placas, os cientistas examinaram os cérebros de ratos vivos, com diferentes estágios de Alzheimer. "Conseguimos obter a imagem das placas em três dimensões, em todos os estágios da doença", conta Pinzer. "Um diferencial importante desse método é que, hoje, temos algumas ferramentas experimentais que permitem identificar o acúmulo de placas beta-amiloide no cérebro, mas elas não quantificam essas placas, e isso é muito importante para avaliarmos o estágio da doença", diz o cientista.

Bernd Pinzer revela que, por enquanto, a metodologia só poderá ser usada em pesquisas com animais, pois as dosagens de radiação necessárias para gerar as imagens tridimensionais são muito fortes, o que poderia provocar danos graves em pacientes humanos. "Ainda não temos como falar em uma data precisa, mas já estamos trabalhando no aperfeiçoamento da tecnologia para que se torne uma ferramenta de diagnóstico o mais rápida possível, mas de maneira segura."

AS PESQUISAS

Placas em 3D

Pesquisadores suíços conseguiram obter imagens tridimensionais da distribuição espacial das placas amiloides no cérebro de ratos.



Até agora, em pesquisas, a única forma de visualizar as placas era cortar o cérebro em pedaços e colorir esses fragmentos, de maneira que as placas se destacassem.

Usando um método chamado imagem de contraste de fase, no qual se detecta alterações sutis no comprimento do trajeto da luz, os cientistas conseguiram visualizar, de maneira detalhada, o acúmulo das placas beta-amiloides no cérebro de ratos.



Para entender como essas placas se espalham, eles fizeram o exame em ratos com diferentes estágios da doença. Para cada cérebro, foi realizado um mapeamento tridimensional. Ao comparar os exames, os cientistas conseguiram identificar o padrão de dispersão das placas à medida que a doença avançava.

Molécula multialvo

Pesquisadores da Universidade Autônoma de Barcelona, do Conselho de Pesquisa Nacional da Espanha e da Universidade de Barcelona desenvolveram uma molécula, a ASS234, que inibe a agregação da proteína beta-amiloide no cérebro. Além disso, ela estimula a produção de neurotransmissores envolvidos nas funções cognitivas do órgão.

Para desenvolver a ASS234, os cientistas combinaram duas moléculas já existentes: donepezil, usada no tratamento da doença, e o composto PF9601N, que possui efeitos neuroprotetores.

Os cientistas coletaram tecidos do cérebro de ratos com acúmulo de placas beta-amiloide e mantiveram as células vivas, in vitro. Eles, então, adicionaram as duas moléculas.

O resultado foi que as placas pararam de se espalhar pelos tecidos cerebrais. Além disso, houve um estímulo natural na produção de substâncias relacionadas ao ganho de cognição.

Outro importante efeito foi que a ASS234 conseguiu ultrapassar a barreira sangue-cérebro, que bloqueia a entrada de moléculas da corrente sanguínea nos tecidos cerebrais. Esse mecanismo é protetor, mas também atrapalha a eficácia de medicamentos que precisam agir no sistema nervoso central.

Vacina em teste

Um estudo conduzido pelo Instituto Karolinska, da Suécia, e publicado na revista científica *Lancet Neurology*, descreveu os resultados de uma vacina contra o mal de Alzheimer, que impede a formação das placas amiloides no cérebro. Apesar de ter sido realizado com um número pequeno de pacientes, o teste foi bem-sucedido, sem apresentar efeitos colaterais graves, três anos após o início das imunizações. A pesquisa está na primeira fase, quando se observa a segurança, e não a eficácia de uma nova substância. Mesmo assim, houve um aumento no número de células de defesa, que atacam a formação das placas amiloides.

Diversos laboratórios estão buscando nas vacinas um tratamento mais efetivo para o Alzheimer, mas a toxicidade das formulações impediu, até agora, que se avançasse nesse tipo de estratégia. Há 10 anos, foi testada pela primeira vez uma vacina com o objetivo de combater a formação de placas. Os efeitos, porém, foram devastadores: uma superprodução de células de defesa começou a destruir o tecido cerebral dos pacientes. Agora, o grupo de pesquisadores que desenvolveu a nova vacina, chamada CAD106, está animado, pois os voluntários não sofreram problemas graves.

A pesquisa envolveu dois grupos de pacientes, que re-

ceberam dosagens diferentes da vacina durante 52 semanas. Os voluntários tinham entre 50 e 80 anos e apresentavam quadros moderados de Alzheimer. Cinquenta e uma pessoas foram imunizadas, enquanto 12 tomaram placebo. Independentemente da dose do medicamento, os principais efeitos colaterais foram faringite e eritema (inflamação na pele). Diferentemente dos primeiros testes, nenhum paciente sofreu problemas no tecido cerebral.

Mais anticorpos

Ao longo do estudo, os portadores de Alzheimer foram submetidos a diversos exames, de tomografias a testes de sangue. Além de verificar o estado geral de saúde dos voluntários, as avaliações mostraram que a estratégia de acionar a defesa imunológica contra a proteína beta-amiloide foi bem-sucedida: em 80% dos pacientes, houve um aumento na quantidade de anticorpos que podem combater a formação das placas. Os pesquisadores concluíram que a vacina CAD106 poderá ser opção bem tolerada pelo organismo nos casos de pessoas nos estágios iniciais do Alzheimer. Eles ressaltaram, contudo, que a eficácia da imunização só poderá ser constatada em investigações mais amplas.