



# ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

## O segundo palestrante é o Professor Dr Ammar Al Chalabi ministrando a aula “Causas das Doenças do Neurônio Motor”

- O professor iniciou sua fala ponderando que por mais que ele vá explicar sobre muitas coisas que estão relacionadas as doenças do neurônio motor (DNM), essa relação não significa necessariamente a causa.
- Há duas causas óbvias para as DNM: o histórico familiar e a idade. Sabemos disso porque 5 a 10% dos casos de ELA são de manifestação familiar e isso remete ao raciocínio de que há um componente genético contribuindo para pelo menos algumas pessoas. Sobre o fator idade, sabe-se que quanto mais velho você fica, mais susceptível de ter uma DNM você fica. Tipicamente aparece durante os 50 ou 60 anos, mas os estudos relatam a idade de 70, de toda forma, risco continua a aumentar à medida que a pessoas ficam mais velhas e isso nos faz pensar de que a idade tem um papel influenciador nesse processo.
- E o quanto os genes contribuem? Ele diz que podemos entender melhor isso ao pensarmos em gêmeos idênticos pois eles dividem toda informação genética, enquanto gêmeos não idênticos dividem apenas metade. De toda forma os gêmeos dividem muitas informações de seus componentes ambientais. Se algo acontece com os dois gêmeos idênticos mais do que acontece com os não idênticos, entende-se que há um grande envolvimento genético porque os gêmeos idênticos dividem todo o componente genético.
- Citou um estudo que será explicado:

Realizado uma pesquisa com cerca de 170 pares de gêmeos.

### - Gêmeos Idênticos:

- \* Em 5 casos os dois irmãos apresentaram DNM.
- \* Em 44 casos apenas 1 dos irmãos apresentou DNM.

### - Gêmeos não idênticos:

- \* Não houve a situação onde os dois foram afetados.
- \* Em 122 casos apenas 1 dos irmãos apresentou DNM.



## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

Ao se raciocinar em cima desses casos e se fazer os cálculos chega-se à conclusão de que 60% do risco de ter uma DNM vem de causas genéticas. E nesse estudo não eram pessoas com histórico familiar e isso nos mostra que, de uma forma geral, há um forte fator genético ligado ao desenvolvimento de uma DNM.

- Mas ficam perguntas: Por que não vemos um histórico familiar em todos? Como há um risco genético sem ter sido herdada a doença? Isso é porque a maioria dos genes tem efeito pequeno e então fizeram um estudo de associação ampla do genoma (GWAS)

*#Nota: Estudo de associação ampla é uma abordagem usada na pesquisa genética para associar variações genéticas específicas a doenças específicas. O método envolve a varredura dos genomas de muitas pessoas diferentes e a procura de marcadores genéticos que possam ser usados para prever a presença de uma doença. Uma vez identificados, esses marcadores genéticos podem ser usados para entender como os genes contribuem para a doença e desenvolver melhores estratégias de prevenção e tratamento.*

Nessa pesquisa estudaram cerca de 40.000 pessoas:

-13.000 aproximadamente com DNM

-25.000 sem DNM

Então encontraram aproximadamente 17 milhões de variações genéticas diferentes no genoma e testaram cada uma para ver se havia alguma variação que acontecia mais nas pessoas com DNM, ou nos que não tinham DNM e até mesmo se não havia diferença.

Os gráficos mostraram que havia diferença entre esses dois grupos e que há vários fatores genéticos que contribuem para isso, mas sua prevalência varia muito.

Alguns contribuem apenas com 2% ou 3% de aumento de risco o que justifica a pessoa não herdar a doença mesmo tendo um componente genético.

Tudo isso quer dizer que alguns genes estão levemente aumentando o seu risco, mas todos eles se somam e se você tiver muitas das variações desses genes, o seu risco pode aumentar



## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

para até 50% de chances de desenvolver uma doença do neurônio motor ao ser comparado com a população geral. Mas você não vai passar todo esse risco para a próxima geração, pois nós só transmitimos cerca de metade dos nossos genes para os filhos.

- Acontece que algumas pessoas têm mesmo um histórico familiar de ELA, mas isso acontece porque alguns dos genes tem sim um efeito muito forte e aumentam muito os riscos de desenvolver a doença.
- O Dr Chalabi mostrou um slide de 2 anos atrás onde ele ilustrava todos os genes relacionados a ELA que foram mapeados ao longo de 25 anos e diz que esse slide está desatualizado, pois ele teria que adicionar cerca de 15 ou 20 novos genes que foram descobertos mais recentemente mas, de toda forma, chama atenção de todos para o fato de que os genes tem sido descobertos de forma mais rápida atualmente. Essa taxa de descobrimento dos genes vem dobrado a cada 4 anos.
- Dr Chalabi falou sobre esses genes que tem mais efeito nocivo do que outros, especialmente 4 genes aos quais os estudiosos dão mais importância, são eles:
  - 1- **SOD1**: Foi um dos primeiros genes a ser descobertos, é um dos mais estudados porque por muito tempo foi o único gene que os cientistas sabiam que tinha a ver com a doença.
  - 2- **TARDBP**: Esse gene codifica uma proteína chamada tdp-43 que é encontrada nas células nervosas de quase todo mundo que tem DNM independentemente de as pessoas terem ou não mutação desse gene. Apenas cerca de 1% das pessoas tem a mutação desse gene e mesmo assim tantas pessoas com a doença tem essa proteína acumulada nas células e não entendemos o porquê. De toda forma, desconfia-se de que tenha algo a ver com o processo da doença.
  - 3- **FUS**: Gene que causa um contexto da doença em pessoas mais jovens de uma forma muito agressiva.
  - 4- **C9ORF72**: Esse é um gene da doença que mesmo nas pessoas sem histórico familiar pode-se contar que são 8% dos casos que se vê.

Outra coisa que o Dr Chalabi quis explicar sobre os genes é que as alterações relacionadas à ele podem ser referentes a 3 questões:



# ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

**# Ao citoesqueleto:** esse é o esqueleto das células. As células nervosas têm um formato estranho, são tipo um círculo com um prolongamento de um tubo que é microscópico e pode medir até 1 metro. Por essa forma estranha seu esqueleto precisa ser muito forte e vários dos genes estão envolvidos no citoesqueleto dessas células.

**# Ao RNA:** os genes relacionados ao processamento do RNA são aqueles que participam da aquisição do seu código genético para transformá-los em você. É o passo de tradução das informações para transformá-los em proteínas o que é importante para as células nervosas.

**# O proteossoma:** essa é a parte da célula que se livra das proteínas danificadas. É como se fosse a lata de lixo das proteínas.

Todos esses processos parecem ser muito importantes para os neurônios motores: o citoesqueleto, a tradução das informações dos genes em proteínas e a eliminação das proteínas danificadas. Todos os genes mapeados permitiram se descobrir que esses processos importam.

- Alguns desses genes estão envolvidos em outras situações além das doenças do neurônio motor. Por exemplo: a mutação do gene C9ORF72 em algumas pessoas causa demência frontotemporal e em outras pessoas causa DNM, outros podem desenvolver DNM + demência frontotemporal e em mais outro grupo de pessoas não causa absolutamente nada. Mas também pode causar doença de parkinson ou esquizofrenia.
- Outros genes como os FUS e TARDBP podem também causar demência frontotemporal, já em outros indivíduos essas mutações podem contribuir para outra doença neurológica chamada ataxia.
- 14% das mutações se sobrepõem entre os riscos genéticos para DNM e os riscos genéticos para esquizofrenia.
- O Dr. Chalabi afirma que uma das causas para DNM é a sua composição genética. Mas não está claro os motivos de haver tantos subtipos ou não ser apenas um gene que causa a doença.



## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

- Também não se sabe por que as mutações de risco para DNM também são de risco para outras doenças neurológicas.
- Tirando o componente genético, leva-se em consideração o fator de idade. É possível observar que quanto mais velho se fica mais riscos há de manifestar a doença, outra questão é ser do gênero masculino o que também aumenta os riscos em detrimento ao feminino – a taxa é de 3:2. Mesmo quando a questão é de herança familiar os homens vão apresentar mais riscos, o que é estranho visto que há sempre 50% de chances, mas de alguma forma as mulheres têm algum fator de proteção quanto ao desenvolvimento de DNM.
- Outra questão interessante é que por volta dos 85 anos você tem 1 em 300 chances de desenvolver a doença. Isso é muito mais alto do que as pessoas imaginam é um risco vitalício que se trata das chances de se morrer de DNM. Essa prevalência é muito parecida com a da Esclerose Múltipla, a diferença é que a expectativa de vida da esclerose múltipla é muito maior do que as doenças do neurônio motor.
- Então ele indaga: Qual a importância da idade?
- Os fatores ambientais de risco são outros fatores importantes. Apesar da parte genética ser um problema muito grande, visto que temos 24000 genes o que torna muito difícil de detectar uma mudança genética em uma pessoa, os fatores do ambiente fazem parecer que são mais fáceis de ser detectados o que na verdade não é, pois os lugares para se pesquisar são infinitos assim como os fatos da sua vida para se levantar hipóteses são vários e talvez você nem se lembre de coisas que poderiam ser importantes.
- Então quando se fala de fatores ambientais de risco muitas são as possibilidades, mas elas não se reproduzem com a força necessária para se tornar uma hipótese, mas há algumas associações que trazem indícios muito fortes (mas não os tornam verdades absolutas) são eles:
  - 1- Serviço Militar: principalmente para quem lutou na segunda guerra mundial, alguns estudos relatam risco aumentado em 7 vezes para desenvolver uma DNM.
  - 2- Tabagismo: Há controvérsias, pois, alguns estudos demonstraram que fumar é fator de risco para a doença enquanto outros estudos não conseguiram comprovar esse fator, mas ao se realizar as análises estatísticas o fumo se torna um fator de risco.



## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

- 3- Esportes e Atividades Físicas: Esse tema é muito polêmico pois há essa grande prevalência de atletas profissionais que desenvolveram a doença. O Dr. Chalabi usou o seguinte exemplo:

*“Falar que o exercício físico leva à doença é como dizer que sorvete faz as pessoas se afogarem: você toma sorvete porque o clima está muito quente e é por causa desse clima que as pessoas entram nas piscinas e correm o risco de afogarem”.*

Pode até haver algum tipo de associação, mas por outro lado, exercícios fazem as pessoas retardarem a progressão da doença ou seja, ele pode ser protetivo.

Toda essa correlação entre as pessoas esportistas que tem a doença é muito difícil de entender. Dr. Chalabi pensa no sentido de que esportistas tem um sistema motor que talvez os deixe mais susceptíveis a doença, mas não necessariamente cause a doença.

Ele conta sobre 4 casos que o ambulatório dele acompanhou. Eram 4 amigos que cresceram na mesma cidade e todos eram jogadores de futebol americano amador. 3 deles desenvolveram os sintomas da doença juntos, inclusive dois morreram no mesmo fim de semana e um deles está desenvolvendo os sintomas agora. Isso mostra que o futebol americano pode ter a ver com o desenvolvimento da doença, mas não se pode afirmar porque pode ser algo ambiental relacionado as coisas locais em que esses amigos moravam visto que eles viviam na mesma vila. Acontece também que os amigos também eram eletricitas e já haviam tomado choques elétricos, eles fumavam e eram diabéticos, ou seja, quem garante que era apenas o motivo deles serem jogadores de futebol americano que trazia a eles riscos de desenvolver a doença?

Esses exemplos mostram o quanto é difícil de se achar envolvimento do ambiente no desenvolvimento da doença.

- Alguns eventos da vida como choque elétrico, infecções e traumas como ossos quebrados tem alguma relevância estatística quando se fala em risco de desenvolver a doença, mas não é nada que seja categórico para se afirmar.



## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

- Há como rastrear alguns grupos de pessoas com a doença, mas vários fatores vão influenciar: o solo, a idade dessas pessoas, o ar ... há muitos fatores ambientais para tentar se descrever.
- Dr. Chalabi falou sobre os vírus. Sabe-se que a poliomielite é uma doença do neurônio motor causada por vírus.

Então em seu laboratório eles estudaram sobre a possibilidade de outras viroses terem alguma questão em comum com as DNM. Eles constataram que os retrovírus não causam DNM da forma clássica que conhecemos, mas que cerca de 60% das pessoas com DNM tem uma marca de retrovírus em seu sangue, enquanto na população geral, apenas 5% a tem. E quando se analisa os parentes das pessoas com DNM também pode-se encontrar até 60% desses parentes com o retrovírus em seu sangue. Importante considerar que esse é um padrão de herança genética e não de infecção visto que os cônjuges dessas pessoas se encaixam nos padrões de 5% da população geral.

- Essa questão dos vírus é muito estranha, pois como você pode herdar um vírus?  
Ele explica que por acaso isso pode acontecer. Há coisas chamadas retrovírus humano endógeno, que são vírus antigos embutidos no DNA humano através da evolução. Eles são do mesmo grupo do HIV que tem um comportamento de se incorporar ao DNA humano. Então é muito comum as pessoas terem vírus embutidos em seus códigos de DNA, e eles já fazem parte de nós. Por exemplo, a placenta humana se forma pela participação de um vírus.
- O vírus HERV-K, à partir de estudos em ratos, foi descoberto como um possível culpado para DNM. Essa é uma causa genética e não ambiental.
- Há também que se considerar o ambiente interno. As bactérias do intestino parecem influenciar o sistema imune e nas pessoas com DNM há uma redução de um grupo de bactérias que produz uma substância chamada *butyrate*. Tal substância agrada as suas células do intestino e nas pessoas com DNM ela está diminuída.
- O sistema imune também parece ser importante. Existe uma espécie de polícia do sistema imune. Ele é chamado de Linfócitos T reguladores e eles regulam o quão agressivo o seu sistema imune precisa ser. Nas pessoas com DNM ele parece estar muito baixo. Assim, pode ser importante controlar o sistema imune desses pacientes.



## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

- Então ele resumiu alguns mistérios da DNM:
  - Aumenta-se o risco com o avançar da idade
  - Não há uma causa única
  - As questões ambientais são difíceis de se detectar
  - Um gene pode causar diferentes doenças
  - Nem todos que possuem as mutações dos genes desenvolvem a DNM
  - A doença acomete uma região e depois se espalha para outras
- Ele finaliza fazendo uma analogia ao câncer e diz que talvez sejam vários fatores que se sobrepõem e de acordo com toda uma lógica matemática realizada em um estudo multicêntrico, foi possível chegar a conclusão de que, para se desenvolver uma DNM, é preciso ter um conjunto de 6 degraus.

*\*Nota: é como se fosse preciso subir 6 degraus de uma escada para chegar a desenvolver a doença.*

Ninguém sabe quais são esses degraus, mas alguns genes podem contar com maior peso:

- Se a pessoa tiver a mutação C9orf72 ela conta como 3 degraus
  - Se carrega a TDP-43 conta como 2 degraus
  - E se você carrega a SOD1 ela conta como 4 degraus
- É por isso que essas mutações são tão impactantes e o contexto explica todos os mistérios que ele citou acima:
    - O risco aumenta com a idade porque você precisa de tempo para subir os 6 degraus;
    - Não há causas únicas, pois várias questões podem te levar a ter uma mutação gênica;
    - Causas ambientais são difíceis de se descobrir, pois há inúmeras situações que podem te levar a ter essas mutações;
    - Um só gene pode causar diferentes doenças porque dependem das combinações de fatores ou seja, quantos degraus ele te faz subir.





## ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DA ELA

Por exemplo: se você sobe 6 degraus você tem DNM mas se você subir 7 você pode ter demência frontotemporal. E mesmo as pessoas que carregam o gene nem sempre vão desenvolver a doença porque você precisa subir os 6 degraus e nem sempre as pessoas terão combinações de fatores que as farão subir os 6. E a doença atinge os neurônios motores provavelmente porque eles são mais vulneráveis a essa combinação dos 6 degraus.

- Quando você pensa na teoria dos degraus fica mais fácil de entender por que alguns fatores contam mais do que outros. E quanto aqueles que tem a mutação SOD1 fica também mais fácil de estudá-los, pois como essa mutação conta com 4 degraus, eles só têm mais 2 degraus para subir então compreender o contexto da doença nessa mutação específica pode ser mais esclarecedor.
- Concluindo:
  - DNM parece ser uma doença de 6 degraus
  - Alguns dos degraus podem ser de origem genética
  - Não é fácil encontrar fatores ambientais
  - Provavelmente os 6 degraus são uma combinação de fatores genéticos e ambientais (externos e internos).