

Quais são os mecanismos da ELA?

Visão geral

A **esclerose lateral amiotrófica (ELA)** ataca os **neurônios motores** (um tipo de célula nervosa) no cérebro e na medula espinhal. Existem dois tipos de neurônios motores: os **neurônios motores superiores** (NMSs) que enviam fibras nervosas para baixo do córtex motor no cérebro (parte do cérebro que controla o movimento) para a medula espinhal; **neurônios motores inferiores** (NMIs) enviam fibras nervosas da medula espinhal para os músculos do corpo. A degeneração progressiva dos neurônios motores da ELA leva à sua morte. Quando os neurônios motores morrem, a capacidade do cérebro de iniciar e controlar o movimento muscular é perdida. Com a ação muscular voluntária afetada progressivamente, os pacientes nos estágios finais da doença podem ficar totalmente paralisados.

Os neurônios motores são células únicas, as mais longas do corpo. Todos os neurônios estendem uma fibra de conexão, o **axônio**, para o próximo neurônio ou órgão final. Alguns neurônios motores da medula espinhal devem estender seu axônio até um metro, para alcançar os dedos dos pés, por exemplo, mas o corpo celular que mantém essa fibra extraordinária é de tamanho comum. As demandas metabólicas nos neurônios motores devem ser correspondentemente extraordinárias.

Outros tipos de células no sistema nervoso central que suportam neurônios motores, chamados **glia**, incluindo **astrócitos** e **oligodendrócitos**, também estão envolvidos na ELA.

Em muitos anos de pesquisa, os cientistas identificaram vários processos de doenças envolvidos na ELA.

Abaixo estão alguns mecanismos comuns conhecidos da doença:

- **Estrutura e dinâmica do axônio:**

O transporte de materiais para cima e para baixo no comprimento do neurônio motor é um processo celular importante que pode afetar os danos observados na ELA. Os neurônios normalmente movem materiais celulares ao longo de seus axônios, para manter as mensagens das células nervosas fluindo e para manter a saúde de toda a célula nervosa.

O transporte ativo ao longo dos extensos axônios dos neurônios motores transmite materiais recém-fabricados para equilibrar as terminações nervosas de maior alcance e os nutrientes necessários de volta ao corpo celular. Os neurônios motores podem ser particularmente vulneráveis a qualquer defeito genético ou insulto celular que impeça o transporte do axônio. Estudos das proteínas nas fibras nervosas destacaram sua importância na manutenção dos neurônios motores e apontam para o possível papel dessas proteínas axônicas na ELA.

- **Morte Celular: Apoptose e Necrose:**

As células que não recebem os suprimentos adequados morrerão, através de um processo passo a passo chamado **apoptose** (ou morte celular programada). Este é um fenômeno fisiológico normal e, de fato, a apoptose é crucial para o desenvolvimento normal do sistema nervoso. Ao contrário da apoptose,

a necrose é um tipo de morte celular que resulta de uma lesão direta no sistema nervoso ou infecção aguda. A necrose produz uma explosão do conteúdo celular, acompanhada de inflamação e ativação imune. Ao contrário da morte confusa de células infectadas ou traumatizadas em necrose, a apoptose é um processo de etapas cuidadosamente coreografadas para a autodestruição. Mas interromper a apoptose quando está produzindo alterações degenerativas no sistema nervoso é agora um objetivo principal para os pesquisadores que tentam projetar tratamentos eficazes para a ELA, bem como para outros distúrbios neurológicos.

▪ **Mitocôndria:**

A mitocôndria, um tipo de organela celular (pequeno órgão), é a usina elétrica de todas as células animais e tem muitos papéis. No caso dos neurônios motores, eles devem sustentar a incrível capacidade energética de uma única célula, desde a medula espinhal até os dedos das mãos e dos pés. As mitocôndrias movem partículas carregadas através de sua membrana para produzir combustível celular, chamado **adenosina trifosfato** (ATP). As mitocôndrias também controlam o conteúdo celular dos íons cálcio. Nas células nervosas, o cálcio é particularmente importante na produção dos sinais que contraem músculos e produzem pensamentos. É também o árbitro da apoptose (isto é, morte celular programada), pois pode colocar a peça em ação ou atrasá-la usando enzimas especializadas. As mitocôndrias também desempenham um papel na remoção de células quando não são necessárias no animal em crescimento, ou mais tarde, em um adulto, se as células não estiverem funcionando adequadamente.

Na ELA, há evidências de que ações ou originárias das mitocôndrias podem ser uma parte importante da doença. Curiosamente, alterações nas mitocôndrias podem ser detectadas antes que se possa encontrar uma alteração física, como fraqueza dos membros posteriores em camundongos. Além disso, as mitocôndrias mostram danos no início do processo da doença da ELA, uma descoberta que está levando os pesquisadores a estudar intensamente esse componente celular. Indícios importantes sobre os papéis que envolvem mitocôndrias, sem dúvida, surgirão à medida que os cientistas investigarem mais detalhes.

▪ **Glutamato:**

As células nervosas transmitem sinais entre si e para seus órgãos-alvo, liberando moléculas mensageiras, chamadas neurotransmissores. Muitos são aminoácidos simples, como o chamado glutamato. A mensagem visa informar ao neurônio receptor se deve disparar seus próprios neurotransmissores. Como em todos os neurotransmissores, o glutamato atraca em moléculas de reconhecimento específicas no neurônio receptor. O **glutamato** é rapidamente eliminado das junções das células nervosas para manter a mensagem breve.

A excitação prolongada da célula nervosa pode ocorrer devido ao **excesso de glutamato, que é tóxico**. Os neurobiologistas reconhecem que o glutamato pode causar danos quando as mensagens são esmagadoras, como acidente vascular cerebral ou epilepsia. Moléculas chamadas transportadores ajudam a manter o glutamato em concentrações adequadas em torno das células nervosas. Evidências abundantes apontam o glutamato como um fator destrutivo na ELA e os pesquisadores estão trabalhando para descobrir como isso pode ser alterado. As abordagens de terapia gênica estão sob investigação para entregar transportadores de glutamato às células afetadas pela ELA. Outras vias para

o controle do glutamato na ELA também estão sob investigação ativa. O primeiro tratamento específico aprovado para a ELA é o Riluzol, um medicamento que modula o glutamato.

▪ **Inflamação:**

A inflamação faz parte da reação protetora do sistema imunológico a danos nos tecidos ou invasão por micróbios. É um processo que deve ajudar a curar. Mas às vezes a inflamação que acompanha a doença ou lesão é contraproducente. A inflamação pode se transformar em um ataque desnecessário aos tecidos do próprio corpo, como na artrite ou doença autoimune.

A inflamação no sistema nervoso central é chamada de neuroinflamação. Há evidências crescentes de que a neuroinflamação acompanha a morte de neurônios motores na ELA. No entanto, as evidências até agora não sustentam que a ELA seja uma doença autoimune. O processo inflamatório aparentemente é uma reação à morte das células, e não o instigador.

Vários lugares nos eventos inflamatórios que parecem acompanhar a ELA podem ser passíveis de ação medicamentosa que poderia ajudar na doença. Pesquisas no campo continuam a encontrar novas abordagens para implementar uma estratégia anti-inflamatória no tratamento da ELA. Por exemplo, as células de suporte do sistema nervoso chamadas células da **glia**, como **astrócitos** e **microglia**, geralmente apoiam e nutrem seus neurônios vizinhos no sistema nervoso, mas podem se tornar super ativas. Se a glia se tornar muito ativada, eles podem produzir efeitos indesejados e talvez aumentar o dano. Os possíveis alvos terapêuticos dessa estratégia incluem os mensageiros do sistema imunológico, como o TNF α e outras moléculas de sinal envolvidas na cascata de inflamação, além de reduzir a inflamação causada pelas células gliais ativas.

Por que isso importa?

Os mecanismos da doença (isto é, o processo da doença da ELA) ajudam a definir as causas da ELA. Pesquisadores de todo o mundo estão trabalhando para entender melhor os mecanismos da doença de ELA. A ELA é uma doença heterogênea, o que significa que existem várias maneiras pelas quais a doença pode ocorrer. É muito provável que mais de um processo de doença esteja ocorrendo em uma pessoa que vive com ELA. Devido à sua heterogeneidade, é provável que as pessoas que vivem com ELA se beneficiem de mais de um tratamento direcionado a múltiplos processos da doença.

Compreender como a ELA causa a doença através de uma investigação aprofundada do mecanismo da doença permite que os pesquisadores direcionem suas pesquisas para desenvolver alvos terapêuticos. Uma vez que eles estabelecem um alvo terapêutico, o processo de desenvolvimento de medicamentos pode começar a criar medicamentos que regulam, regulam ou abolem o alvo, o que depende do tipo de alvo do medicamento.