

**Estudo inédito desenvolvido na FCM constata diferenças genéticas significativas**

# Pesquisa revela diferenças em ‘assinatura

ÁLVARO KASSAB

kassab@reitoria.unicamp.br

**P**esquisadores da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM) deram um importante passo para a compreensão dos mecanismos celulares que desencadeiam a epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM), forma mais comum da doença e frequentemente refratária ao tratamento medicamentoso. Fazendo uso de tecnologia inédita no Brasil – um chip de DNA de última geração –, a pesquisadora Cláudia Maurer Morelli, sob a coordenação da professora e neurogeneticista Íscia Lopes Cendes, constatou diferenças genéticas significativas entre os chamados pacientes esporádicos (que não têm parentes com a doença) e aqueles com maior predisposição genética (familiar) – que possuem um ou mais familiares com a patologia. Foram descobertas também diferenças importantes entre portadores e não-portadores da doença (controle). O estudo é inédito no mundo.

**Constatações abrem novas frentes de investigações**

Nunca havia sido feita análise comparativa entre os grupos de pacientes esporádicos e familiares. “Trata-se de uma oportunidade única de comparar as diferenças e as semelhanças entre os dois grupos, inclusive para saber se a doença se comporta da mesma maneira nos dois casos”, afirma Cláudia. Os resultados da investigação serão publicados em revista internacional. As análises foram feitas a partir de tecido cerebral retirado do hipocampo. Isto porque os portadores de ELTM são acometidos pela atrofia hipocampal (AH). A cirurgia é recomendada em mais de 40% dos casos, observa Cláudia. O material coletado, portanto, seria desprezado depois da intervenção cirúrgica. No caso dos não-portadores da doença, o tecido foi retirado em autópsias, feitas sobretudo em razão de mortes violentas, como preconizam leis vigentes no país.

Depois de preparado em laboratório, o material é introduzido no chip de DNA representando mais de 47 mil transcritos do genoma humano. Em seguida é hibridizado e escaneado para a obtenção da imagem que representa cada gene. A hibridização permite a leitura da expressão gênica, fazendo com que a pesquisadora compare os resultados dos três grupos investigados – familiar, esporádico e controle. As diferenças são apontadas em fluorescências (leia texto na página 7). A relação entre epilepsia de lobo temporal mesial e a atrofia hipocampal, de onde o tecido é retirado, já é conhecida de longa data. Entretanto, até hoje não estão bem esclarecidas as causas que desencadeiam a doença. “O objetivo do estudo era tentar entender os mecanismos que fazem com que esse tecido fique atrofiado, tornando esse cérebro cronicamente epilético”, revela Cláudia. A julgar pelos resultados, a missão foi cumprida com folga.

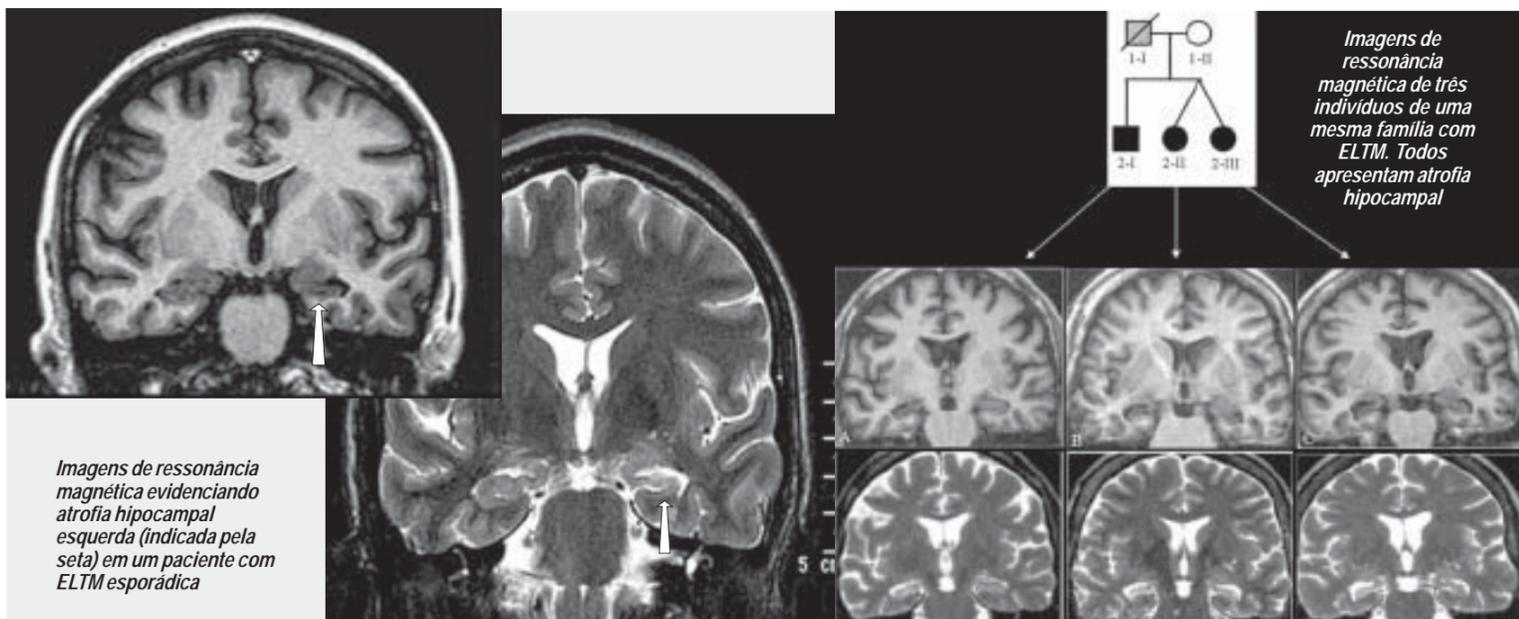
Afora o fato de ser uma das primeiras equipes de cientistas brasileiros a trabalhar com a plataforma utilizada em tecido cerebral humano, a massa de dados obtidos na investigação é considerada altamente promissora. Até onde se sabia em estudos nas áreas da histologia e da neuroimagem, por exemplo, não existiam diferenças en-



A pesquisadora Cláudia Maurer Morelli, autora do estudo: “Outras especialidades vão poder partir para estudos mais focados”



A professora e neurogeneticista Íscia Lopes Cendes



Imagens de ressonância magnética evidenciando atrofia hipocampal esquerda (indicada pela seta) em um paciente com ELTM esporádica

Imagens de ressonância magnética de três indivíduos de uma mesma família com ELTM. Todos apresentam atrofia hipocampal

tre os grupos familiar e esporádico. O estudo aponta para outro lado: os genes não são os mesmos. “Embora a literatura mostre que esses dois casos são semelhantes, os processos celulares estão nos dizendo que não são. Em ambos os casos, a epilepsia era intratável, a lesão é idêntica e os pacientes tiveram que ir para a cirurgia, mas o que a célula está nos mostrando é diferente”, comemora a professora Íscia. “Os dois grupos seguem para o mesmo caminho, mas constatamos que o esporádico tem um padrão, e o que tem predisposição genética, outro”.

Outra constatação importante: Cláudia encontrou diferenças de expressão gênica significativas nos espécimes retirados do portador da doença em relação ao controle, ou seja, ao indivíduo que não tem epilepsia. Essa diferença é traduzida em genes que estão hiperexpressos ou hipoexpressos – respectivamente, com mais e menos expressão. “Trata-se de um dado muito importante. Ela poderia não ter achado nada”, afirma Íscia.

A descoberta ganha ainda mais relevância quando são contabilizados os genes diferencialmente ex-

pressos: 2,3 mil. “É um número muito alto. O próximo passo é trabalhar esses dados”, revela Cláudia.

**Novas frentes** – Em ambos os casos, constata Íscia, tanto entre os portadores e os chamados “normais”, como também entre os dois grupos de portadores (familiar e esporádico), ficam evidentes as assimetrias em nível celular. “A assinatura molecular é diferente”, compara a neurogeneticista. De prático, as descobertas abrem várias frentes de estudos.

“Nosso trabalho vai levar a outras linhas de investigação, ampliando muito a rede de pessoas que podem se beneficiar dos nossos resultados. Outras especialidades, por exemplo, vão poder partir para estudos mais focados”, prevê Cláudia, lembrando que, até pouco tempo atrás, esses eventos estavam associados exclusivamente a insultos precoces de causas ambientais.

O fato de a pesquisa ter chegado a conclusões importantes acerca da predisposição genética para a atrofia hipocampal, na ELTM, acredita Cláudia, coloca a equipe da qual faz parte em posição privilegiada para realizar estudos detalha-

dos em espécimes cirúrgicos obtidos não somente nos casos esporádico como também nos familiares.

“Nossos dados ainda são preliminares, mas o que foi gerado contribuirá para a compreensão dos mecanismos fisiológicos que tornam o cérebro cronicamente epilético, incluindo possíveis fatores genéticos relevantes associados com a fármaco-resistência”, afirma Cláudia, ressaltando que as descobertas podem mudar a maneira como os pesquisadores básicos investigam a ELTM e até mesmo influenciar no tratamento da doença.

Na opinião de Íscia, o trabalho tem peculiaridades que o diferencia de outros desenvolvidos por grupos que estudam os mecanismos que desencadeiam a esclerose mesial temporal. Segundo a docente, a maioria dos estudos da biologia dessas doenças é fundamentada em hipóteses, que, apesar de terem uma lógica, são baseados em sistemas capazes de estudar uma via única ou são fruto de uma investigação relativamente limitada dentro do conjunto de todas as vias bioquímicas que estão atuando na célula.

“A nossa estratégia não parte de

nenhum pressuposto. Ela se propõe a fazer uma triagem geral de todas as variações celulares que podem estar envolvidas, além de identificar candidatos”, afirma a neurogeneticista.

Segundo a pesquisadora, em casos como o da epilepsia, há uma série de componentes biológicos envolvidos. “Estamos tendo contato com vários processos. Eu estou vendo a transcrição de todo o transcrito – de todos os genes potencialmente expressos ali. Dá para termos uma idéia de vias bioquímicas e de sinalização. Se está mais ou menos expresso em relação ao controle, isso vai me dar vias que estão mais ou menos ativas em relação à situação normal”, ensina.

A partir dessas constatações e descobertas, acredita Íscia, outros grupos podem escolher as vias identificadas por sua equipe. Segundo ela, o risco de enfiar-se em uma única direção é perder a visão do todo. Às vezes, prossegue a professora, o pesquisador pode estar centrado numa via cuja participação é muito pequena no mecanismo geral. Em outras, a opção importante é aquela que ninguém