

# O Paradigma do *Prion*

Afonso Carlos Neves\*

---

## RESUMO

A proposição de ser o *prion* uma “proteína infectante” em substituição à hipótese do “vírus lento” – agente causal de certas doenças do sistema nervoso (doença espongiforme bovina, doença de Creutzfeldt-Jacob, entre outras) causou grande polêmica no meio científico, por contrariar dogmas centrais da biologia. Entre a hipótese do *prion*, formulada por Prusiner em 1982 e a outorga do prêmio Nobel a esse autor, em 1997, ocorreu a epidemia da doença espongiforme bovina no gado do Reino Unido e o aparecimento de uma nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob em humanos, com fortes indícios de haver ligação entre esses dois quadros. Assim, a hipótese do *prion* trouxe um novo paradigma científico, inicialmente ligado a doenças raras, que ganhou reforço com o aparecimento dessas epidemias. Neste trabalho, discute-se o transcorrer desses eventos à luz das considerações de Thomas Kuhn sobre as revoluções científicas.

Unitermos: *Prion*, paradigma científico, história da ciência, doença de Creutzfeldt-Jacob, encefalopatia espongiforme bovina.

---

## Introdução

As epidemias costumam causar e acompanhar grandes transformações na história da humanidade. Assim foi com a doença espongiforme bovina (BSE – bovine spongiform encephalopathy) nas décadas de 1980 e 1990. Pode-se dizer que foi uma epidemia própria de seu tempo, associada a alterações ecológicas, econômicas, sociais, culturais e científicas. É notório que até mesmo seu agente etiológico, o *prion*, foi alvo de grande polêmica contemporânea em vários aspectos, incluindo o dogmatismo científico.

As encefalopatias espongiformes, também chamadas doenças do *prion*, são distúrbios neurodegenerativos fatais que podem acometer animais, estando entre as mais conhecidas o *scrapie* no carneiro, a BSE no gado bovino, além de outros quadros em outras espécies. Em seres humanos, podem ser de natureza hereditária, infecciosa ou esporádica, e existem os grupos nosológicos: kuru, doença de Creutzfeldt-Jacob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker e insônia familiar fatal<sup>16,17</sup>. A mudança de designação das encefalopatias espongiformes transmissíveis para “a etiologia molecular do *prion*” foi uma das maiores transformações na medicina nas últimas décadas do século XX<sup>18</sup>.

A doença de Creutzfeldt-Jacob (CJD) despertou o interesse de Stanley Prusiner em 1972, quando,

ainda médico residente, teve um paciente com esse quadro. Essa moléstia pouco comum, que atraía apenas o interesse de pesquisadores, causou grande comoção pública na década seguinte, diante de uma grande epidemia em rebanhos britânicos, ocasião em que Prusiner já havia feito uma hipótese científica revolucionária.

Em 1982, Prusiner<sup>1</sup> nomeou uma proteína de maneira ímpar e própria, em virtude de considerá-la uma proteína infectante. Desse modo, o nome *prion* passou a significar mais do que apenas uma proteína descoberta pela ciência, passando a ter outros significados para a neurologia e para a medicina.

Do período de 1982 a 1997, quando Prusiner ganhou o prêmio Nobel de Medicina por seu trabalho com o *prion*, houve grande polêmica acerca da proposta desse novo agente e seu processo fisiopatológico. Embora reduzida, a polêmica ainda não cessou de todo<sup>19</sup>. Entre alguns fatores dessa discussão, havia o Dogma Central da Biologia, proposto sobre duas visões um pouco diferentes entre si, pelos descobridores do DNA, Watson e Crick<sup>2</sup>, acerca de um caminho linear da produção de proteínas, como a sequência ácido-nucleico-ácido-nucleico-proteína, ou ainda, DNA-RNA-proteína. Na verdade, antes da hipótese do *prion*, a descoberta da transcriptase reversa em 1970 já apontava para uma

---

\* Neurologista. Coordenador do Núcleo de Estudos do Conhecimento (Necon) da Disciplina de Neurologia da Unifesp – EPM.

variante dessa seqüência, com RNA gerando DNA. No entanto, o paradigma proposto por Watson prevaleceu, em parte, de modo dogmático, dificultando a aceitação de propostas conflitantes dentro desse debate.

Um fator que reforçou essa discussão foi a epidemia de BSE nos anos de 1980 e a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob em humanos nos anos de 1990. Antes disso, as doenças ligadas ao *prion* eram quadros de ocorrência rara. No momento em que se associaram a epidemias, despertaram o interesse da mídia, a preocupação da saúde pública e a grande agitação econômica. Coincidentemente, esses fatos foram precedidos pelas pesquisas desenvolvidas por Prusiner; sem esses trabalhos, a evolução dessas epidemias talvez tivesse sido mais drástica.

A procura por um agente responsável pelas doenças hoje consideradas decorrentes do *prion* levou a explicações conforme as condições da ciência de cada época. Antes da proposta do *prion*, por um bom tempo vigorou o conceito de “vírus lento”<sup>3</sup>, como uma maneira de adaptar os dados obtidos à ciência vigente, para explicar os quadros de Creutzfeldt-Jacob, kuru, entre outros. De certa forma, a evolução na busca do esclarecimento desse agente acompanhou a evolução da própria biologia durante o século XX, à medida que doenças, como o *scrapie* em carneiros ou ainda a BSE, foram sendo mais bem compreendidas e associadas nos mesmos grupos nosológicos. O *prion* possibilitou discussões sobre os fundamentos da biologia e da medicina, abrindo perspectiva para novos paradigmas nessas áreas da ciência.

Dentro da história e da filosofia da ciência, o entendimento de novos paradigmas deve-se em grande parte, hoje em dia, ao influente trabalho de Thomas Kuhn, nos anos de 1970<sup>8</sup>, sobre as revoluções científicas. Principalmente a partir de então, passou-se a considerar as grandes mudanças científicas inseridas em diversos contextos precedentes e concomitantes aos eventos em estudo, e não apenas como uma sucessão de fatos.

O trabalho de Thomas Kuhn tem, como ferramentas de discussão, principalmente as revoluções científicas ocorridas em física e química. Em medicina esse processo de transformações segue um curso diverso, motivado por fatores sociais e epidemiológicos, que fortemente podem condicionar uma mudança de foco da ciência em determinado momento. Há que se ressaltar o paralelismo apontado por Kuhn entre as revoluções políticas e as científicas,

a partir do qual ele justifica o uso do termo “revolução” para esses processos científicos.

Assim, seguindo um processo de avaliação dos paradigmas em questão, a discussão da etiologia das chamadas doenças do tipo vírus lento pode ser dividida em quatro fases: a primeira fase, em que as hipóteses sempre ocorreram em conformidade com a ciência vigente; a segunda fase, em que as propostas passaram a questionar os dogmas biológicos; a terceira fase, a partir da proposta do *prion*; a quarta fase, a partir da identificação do *prion* como agente etiológico do BSE e do reconhecimento da nova variante de Creutzfeldt-Jacob estar associada à BSE.

### Fases da história científica do *prion*

#### *Primeira fase*

A doença *scrapie* já era conhecida clinicamente desde o século XVIII na Europa<sup>3</sup>. Em seres humanos, a doença de Creutzfeldt-Jacob foi proposta como entidade nosológica por Spielmeyer em 1922, a partir de casos descritos por Creutzfeldt em 1920 e Jacob em 1921. A doença denominada kuru foi observada na Nova Guiné por Gajdusek em 1957.

Entre as primeiras hipóteses para causa do *scrapie*, em 1914, Gowan e, em 1918, Fadyean propuseram o parasita sarcosporídio, considerando-o como aquele que afeta os músculos. Em 1939, com o trabalho de Cuillé sobre a transmissibilidade do *scrapie*, o agente passou a ser considerado um vírus e, assim, prosseguiram-se mais pesquisas<sup>4</sup>.

Em 1954, Sigurdsson propôs o termo “infecção lenta” após estudar quadros dessa moléstia em animais. A partir daí, o conceito de “infecção viral lenta” ou “infecção por vírus lento” passou a ser uma das formas mais utilizadas para classificar essas moléstias<sup>5</sup>. Inicialmente, foram caracterizadas por um longo período de latência (meses a anos), por serem geralmente fatais e se limitarem a uma espécie de animal e de um órgão ou sistema comprometido.

#### *Segunda fase*

O gradual acúmulo de dados a respeito do agente causal do *scrapie* fez com que se passasse a considerá-lo, de maneira cada vez mais premente, como um vírus “não convencional”. Isso foi assinalado de tal modo por Pattison em 1965<sup>2</sup>, que sugeriu atacar essa questão de maneira mais ampla possível, não excluindo idéias que estivessem além do espectro de vírus.

Alper *et al.*, em 1966, consideraram a possibilidade do agente do *scrapie* não conter ácido nucléico, embora pudesse se multiplicar no animal hospedeiro. Essa consideração contrariava os dogmas biológicos, segundo os quais a multiplicação não seria possível sem ácido nucléico. A partir daí, passou a ganhar mais peso na discussão a conformidade, ou não, das hipóteses com os conceitos fundamentais da biologia vistos como dogmas científicos<sup>7</sup>.

A partir de 1953, quando Watson e Crick descobriram a estrutura de dupla hélice do DNA, aos poucos foi sendo delineada a forma de como a informação genética estava codificada no DNA e como essa informação era passada às proteínas. Em 1958, Crick estabeleceu como dogma central o fato de que a “informação” só poderia ser passada de ácido nucléico para ácido nucléico ou de ácido nucléico para proteína e nunca de proteína para proteína, nem de proteína para ácido nucléico. Em 1965, Watson publicou a sua versão do dogma central dizendo que a informação passava do DNA para o RNA e deste para a proteína, e nunca o contrário; essa versão do dogma passou a ser mais restritiva do que a de Crick.

Em 1964, Temin, estudando o vírus RNA Rous de sarcoma, postulou a possibilidade de que este pudesse se replicar passando informação para o DNA. Ao receber o prêmio Nobel em 1977, Temin acentuou o clima em que seu trabalho ocorreu, dizendo que sua hipótese contradizia o dogma central da biologia molecular. Em 1970, com a descoberta da transcriptase reversa, por Temin, sua hipótese foi comprovada, contrariando a versão de Watson para o dogma DNA-RNA-proteína, mas não a versão de Crick, que, sendo menos restritiva, aceitava a passagem de informação de ácido nucléico para ácido nucléico.

### Terceira fase

A partir de 1974, Prusiner começou seu trabalho laboratorial, no sentido de esclarecer o agente etiológico da doença de Creutzfeldt-Jacob. Iniciou procurando purificar o material infeccioso em cérebros com *scrapie*, para que sua composição pudesse ser analisada. Embora outros já tivessem falhado nesse sentido, ele foi persistente e em 1982 obteve material de *hamsters* infectados com, quase exclusivamente, material infectante. Submetendo isso a testes, concluiu que o agente não continha ácido nucléico e parecia tratar-se principalmente, ou até mesmo exclusivamente, de proteína. Dessa forma, introduziu-se o termo *prion* para diferenciar esse grupo de outros constituídos por doenças causadas

por bactérias, fungos e outros patógenos. A proteína priônica passou a ser designada como PrP<sup>6</sup>. Com o suceder das pesquisas foi esclarecido que o processo patológico desses quadros está ligado a mudanças nas estruturas secundária e terciária do PrP e que os quadros podem ser de natureza infecciosa, genética ou esporádica<sup>9,10</sup>.

### Quarta fase

Em 1986, a BSE foi identificada na Inglaterra, e, retrospectivamente, alguns casos remontam a 1985. Quando isso ocorreu, os primeiros pesquisadores não tinham idéia do interesse, da controvérsia e da preocupação que essa moléstia despertaria em seu próprio país e em todo o mundo. Inicialmente, a BSE foi identificada em virtude do aparecimento de múltiplos casos de doença neurológica incomum em gado leiteiro e da rápida comunicação entre os criadores de animal e os veterinários. O exame anatomopatológico permitiu a associação à encefalopatia espongiiforme transmissível, ou seja, ao *scrapie*<sup>11</sup>. Aproximadamente após dez anos de epidemia diagnosticada, o número total de casos de BSE estava em 170 mil, entre, aproximadamente, um milhão de infectados por ração contaminada, tendo havido um pico nos anos de 1992 e 1993, com declínio nos anos a seguir<sup>12</sup>. Essa foi uma moléstia desencadeada pelo ser humano, ao introduzir alimentação para o gado bovino feita de restos de carneiros. A partir do momento em que a única hipótese plausível para a causa foi esse tipo de ração, ela foi banida; isso ocorreu em 1988. Como havia ampla evidência de que o *scrapie* não oferecia riscos à saúde humana, inicialmente protegeu-se apenas a saúde do animal; a carcaça e os órgãos de animais suspeitos continuaram sendo consumidos na dieta humana. A partir de 1989, produtos alimentares de gado bovino foram sendo gradativamente retirados da alimentação humana e animal, à medida que as pesquisas indicavam a possibilidade de transmissão de BSE entre espécies diferentes<sup>13</sup>.

Em 1996, foi anunciado, pelo Comitê do Reino Unido responsável por estudos sobre o BSE, que dez casos de encefalopatia em seres humanos, registrados de fevereiro de 1994 a outubro de 1995, poderiam significar o início de uma epidemia de uma nova variante de CJD (vCJD), que estaria surgindo cinco a dez anos após a epidemia animal. As bases para propor essa nova moléstia foram o exame anatomopatológico, com numerosas placas amilóides cercadas por vacúolos e acúmulo de proteína priônica em alta concentração e o comprometimento de pacientes jovens, sendo alguns adolescentes, com

quadro inicial de alteração de comportamento, seguido de ataxia, demência e mioclonia, com duração média de 14 meses de doença até a morte, momento em que foi considerado um total de 17 primeiros casos da doença. De início, a correlação entre BSE e a vCJD foi suposta pela presença da nova doença, quase exclusivamente, em países com BSE. Observou-se também associação da moléstia com o *codon* 129 do gene PrP homozigoto para metionina<sup>14</sup>. Em virtude do longo período de incubação, questiona-se a possibilidade de derivados de sangue de indivíduos portadores poderem transmitir a moléstia; outra via de transmissão pode ser a manipulação de tecido linforreticular, pois este contém *prion* em estágios pré-clínicos, o que, aliás, pode facilitar o diagnóstico pela biópsia<sup>15</sup>.

## Discussão

A descoberta do *prion* possibilitou novos paradigmas para a ciência. O acolhimento de transformações em conceitos arraigados não se dá de modo fácil entre os cientistas.

Thomas Kuhn, ao apresentar a física teórica para estudiosos ligados às ciências humanas, em fins dos anos de 1950, percebeu que os praticantes das ciências sociais debatiam muito a respeito da natureza dos métodos e dos problemas científicos legítimos, enquanto os estudiosos das ciências naturais não faziam isso embora também não tivessem respostas firmes sobre essas questões. E a tentativa de descobrir a fonte dessa diferença o levou a reconhecer o papel, na pesquisa científica, do que ele designou de paradigmas. Para ele, “paradigmas são as realizações científicas universalmente reconhecidas que, durante algum tempo, fornecem problemas e soluções modelares para uma comunidade de praticantes de uma ciência”. Um paradigma, quando surge, pode ser limitado no seu âmbito e precisão. Ele adquire importância por ser mais bem-sucedido que seus competidores na solução de problemas vigentes dos cientistas. Por outro lado, uma comunidade científica tem um critério para escolha de problemas e, quando o paradigma é aceito, deixam-se outros problemas, mesmo que anteriormente aceitos, para outros campos de estudo, ou, até mesmo, consideram-nos metafísicos. Em geral, os cientistas acreditam perda de tempo a dedicação a esses outros problemas.

Desse modo, embora os cientistas sejam motivados, no início de sua carreira, a se interessar por atividades que talvez resolvam problemas que ninguém ainda resolvera, passam depois a gastar a

maior parte de seu tempo com o que Kuhn chama de “ciência normal”, a qual é baseada no pressuposto de que a comunidade científica sabe como é o mundo. Quando surge uma percepção de inadequação da teoria com a natureza ou com os fatos inéditos, podem surgir crises e novos paradigmas. Ainda, segundo Kuhn, “a transição de um paradigma em crise para um novo, do qual pode surgir uma nova tradição de ciência normal, está longe de ser um processo cumulativo obtido por uma articulação do velho paradigma. É antes uma reconstrução da área de estudos a partir de novos princípios, reconstrução que altera algumas das generalizações teóricas mais elementares do paradigma, bem como de seus métodos e aplicações”.

A primeira fase das pesquisas, com doenças hoje ligadas ao *prion*, acompanhou o desenvolvimento da ciência biológica no século XX. A atribuição da causa do *scrapie* inicialmente a um parasita e posteriormente a um vírus acompanhou o refinamento científico, dentro do estabelecimento das normas ou dos paradigmas vigentes. Quando se postulou a existência dos vírus e eles foram comprovados por microscópio eletrônico, criado em 1940 e por cultura de células em 1949, a ciência estava ampliando seu campo de abrangência, principalmente no que diz respeito às infecções, mas ainda dentro do campo paradigmático etiopatogênico de transmissibilidade já fundamentado. O aparecimento do conceito de vírus lento como explicação da etiologia do *scrapie* trazia mais um refinamento na compreensão dessa etiologia, à medida que se acompanhava o desenvolvimento do estudo dos vírus em geral. Nessa mesma época, estava em desenvolvimento o estudo do DNA, após sua descoberta em 1953 por Watson e Crick.

Na segunda fase, podemos observar que, ao mesmo tempo que se refinavam os trabalhos no entendimento da maquinaria ligada às funções do DNA, estabelecendo solidamente o dogma da biologia celular, surgiram dados contraditórios que passaram a ser considerados pela literatura como “heréticos”. Para que as hipóteses pudessem se conformar com os paradigmas do momento, foi proposto que o agente causal das encefalopatias espongiiformes pudesse ser um viróide.

A terceira fase é caracterizada pelo período das pesquisas de Prusiner, que culminou com a proposta do *prion*. Nessa fase, como disse Kuhn, os cientistas persistem no seu intento inicial em resolver um problema que não tenha sido solucionado pela ciência comum. Essa é a fase em que o peso da vontade do pesquisador ao perseguir seu objetivo é sentido; mesmo que seus dados sejam considerados heréticos, ele persegue o problema que está fora do campo dos paradigmas vigentes.

Conforme Kuhn, “freqüentemente um novo paradigma emerge antes que uma crise esteja bem desenvolvida ou tenha sido explicitamente reconhecida”. É interessante notar que, no caso do *prion*, houve a ocorrência de uma “crise social”, com uma epidemia, mais acentuada e concomitante com a “crise científica”.

Nesse sentido, entramos na discussão da quarta fase, caracterizada pelas epidemias de BSE e vCJD. De certa forma, o fato mais remoto, que precedeu historicamente essas epidemias, foi a revolução neolítica, há aproximadamente dez mil anos, quando o ser humano passou a criar animais. A partir daí, a interferência do homem na natureza tem trazido diversas conseqüências, tanto para o meio como para a espécie humana. As epidemias deixaram fortes marcas na história da humanidade, e ainda hoje é assim, como observado no caso do BSE e do nCJD, afetando a economia internacional, o comportamento das pessoas e trazendo transformações culturais. A interferência do ser humano, na dieta do gado bovino, trouxe conseqüências funestas ainda não de todo avaliadas, haja vista a continuidade dos casos de nCJD. Sendo as epidemias associadas a conceito de contágio e infecção, o paradigma do *prion* veio questionar ou modificar essas noções vistas como de caráter dogmático em relação à necessidade de ácido nucléico para a propagação do agente<sup>20,21</sup>. Esses dogmas ainda são fortes, pois persistem situações de questionamentos na literatura sobre o mecanismo infeccioso do *prion*<sup>19</sup>.

A outorga do prêmio Nobel de Medicina a Stanley Prusiner em 1997, por seu trabalho com o *prion*, sinaliza a importância tanto científica quanto social, econômica, cultural, ecológica dessa descoberta, diante das graves e inéditas epidemias observadas. Os mecanismos de atuação do *prion* podem ainda vir a explicar outros quadros degenerativos neurológicos, à medida que os pesquisadores estejam abertos a esse novo paradigma científico.

## SUMMARY

### The prion paradigm

The prion hypothesis, as “infectious protein”, replacing the “slow virus hypothesis” for diseases as Bovine Spongiform Encephalopathy and Creutzfeldt Jacob disease, among others, started polemical debates in the scientific environment, because it confronted central dogmas of Biology. Between the proposition of the prion hypothesis by Prusiner in 1982 and his Nobel Prize in 1997, it happened the

epidemic Bovine Spongiform Encephalopathy in the United Kingdom and a new variant of Creutzfeldt Jacob disease, with strong linkages between these two diseases. The prion hypothesis brought a new scientific paradigm, first linked to rare diseases, that was reinforced with the arising of those epidemics. In this work we discuss these events under the ideas of Thomas Kuhn about scientific revolutions.

## Keywords

Prion, scientific paradigm, history of science, Creutzfeldt Jacob disease, bovine spongiform encephalopathy.

## Referências

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216:136-44, 1982.
2. Keyes ME. The prion challenge to the central dogma of molecular biology, 1965-1991. Part I: Prelude to prions Studies. In: *History and Philosophy of Biological & Biomedical Sciences*, 30(1):1-19, 1999.
3. De Paola D, Duarte F, Madi K. Manual de infecção viral. Medsi Editora, 1990.
4. Prusiner SB. Biology and genetics of prion diseases. *Annu Rev Microbiol*, 48:655-86, 1994.
5. Asher DM. Slow viral infections in infections of the central nervous system, Scheld, Whitley & Durak (eds.). Lippincott-Raven, 1997.
6. Prusiner SB. The prion diseases. *Scientific American*, 272:48-57, 1995.
7. Keyes ME. The prion challenge to the “Central Dogma” of molecular biology, 1965-1991. Part II: The problem with prions. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 30:181-218, 1999.
8. Kuhn T. A estrutura das revoluções científicas. Editora Perpectiva, 1962.
9. Prusiner SB. Transgenetics of prion diseases. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 206:275-304, 1996.
10. Prusiner SB. Human prion diseases and neurodegeneration. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 207:1-17, 1996.
11. Wilesmith JW. Bovine spongiform encephalopathy – Methods of analyzing the epidemic in the United Kingdom. In *Prion Diseases*. Baker HF & Ridley RM (eds.). Humana Press, 1996, pp. 155-73.
12. Pattison J. The emergence of bovine spongiform encephalopathy and related diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 4:390-4, 1998.
13. Tyrrell DAJ & Taylor KC. Handling the BSE epidemic in Great Britain. In *Prion Diseases*. Baker HF & Ridley RM, Humana Press, 1996, pp. 175-98.
14. Schonberger LB. New variant Creutzfeldt-Jacob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Infectious Diseases Clinics of North America*, 12:111-21, 1998.
15. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet*, 354: 317-23, 1999.

16. Harris DA. Cellular biology of prion diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 12:429-44, 1999.
17. Prusiner SB. Neurodegeneration in humans caused by prions. *Neurology*, 161:264-72, 1994.
18. DeArmond SJ, Bouzamondo E. Fundamentals of prion biology and diseases. *Toxicology*, 181(2): 9-16, 2002.
19. Somerville RA. *Trends of biochemical science*. 27:606-12, 2002.
20. Sournia JC & Ruffie J. *As epidemias na história do homem. Perspectivas do homem*, Edição 70, 1984.
21. Forattini PO. *Ecologia, epidemiologia e sociedade, artes médicas*. São Paulo, Edusp, 1992.