

Aspectos genéticos da Esclerose Lateral Amiotrófica

Genes and Amyotrophic Lateral Sclerosis

Monize Lazar Magalhães¹, Mayana Zatz²

1. Pós-graduanda em Genética Humana, Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. 2. Professora titular de Genética Humana e Coordenadora do Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo

Os distúrbios neurodegenerativos, que se caracterizam por afetar múltiplos sistemas do corpo humano em decorrência de problemas nos neurônios sensoriais e/ou motores, incluem diversas doenças crônicas progressivas, entre elas, as doenças do neurônio motor (DNM), assim denominadas por acometer, especialmente, os neurônios efetores.

O comprometimento das células nervosas tem como consequência a degeneração muscular, que se agrava com maior ou menor intensidade dependendo do distúrbio em questão.

As doenças do neurônio motor apresentam características distintas de acordo com o grupo de células acometidas: quando os neurônios motores inferiores estão afetados, podem resultar em um quadro característico de atrofia espinhal progressiva (AEP) ou de atrofia muscular espinobulbar (doença de Kennedy), por exemplo; nos casos em que o problema se encontra nos neurônios motores superiores, manifesta-se um dos diversos tipos de paraplegias espásticas ou a esclerose lateral primária, entre outras doenças; e, por fim, quando ambos os grupos de células nervosas encontram-se envolvidos, pode ser observado um quadro de esclerose lateral amiotrófica (ELA), por exemplo.

A ELA (ou doença de Lou Gehrig), descrita por Jean-Martin Charcot em 1869, é a forma mais comum de DNM, com uma incidência de 1-2 a cada 100.000 indivíduos. Constitui um grupo extremamente heterogêneo de doenças, que se caracterizam pela morte dos neurônios motores localizados no córtex cerebral, tronco encefálico e medula espinhal. Os pacientes podem apresentar uma gama bastante ampla de sintomas: câimbras, fasciculações, atrofia e fraqueza musculares progressivas, podendo haver até mesmo a paralisia de alguns músculos. Pode ocorrer também o comprometimento bulbar ou do trato piramidal dos

afetados, quando surgem a disfagia, a disartria e a sialorréia, entre outros sintomas. Em geral, esses indivíduos falecem em decorrência de complicações respiratórias em um intervalo de três a cinco anos após a manifestação dos primeiros sintomas.

Os casos de ELA podem ser divididos em familiares (correspondem a cerca de 10% do total de relatos) e esporádicos (aproximadamente os 90% restantes).

Até o presente momento, foram descritas onze formas de ELA familiar, sendo duas de herança autossômica recessiva, uma com padrão de herança ligada ao sexo e as demais de herança autossômica dominante. Entretanto, somente cinco genes foram identificados para essa doença.

Esclerose lateral amiotrófica tipo 1 (ELA1)

A ELA 1 (MIM 105400) foi a primeira forma a ser descrita e agrupa os casos da doença relacionados a mutações no gene *SOD 1*, que se localiza no cromossomo 21q22.1¹ e codifica a proteína Cu/Zn superóxido dismutase, expressa em todos os tecidos do corpo.

Tal proteína, presente no citossol, no núcleo, em peroxissomos e no espaço existente entre as membranas externa e interna da mitocôndria, tem a função de transformar os radicais superóxido em oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio, menos nocivos à célula do que os primeiros.

Uma hipótese explicativa para a lesão neuronal causada pela Cu/Zn superóxido dismutase quando mutada seria decorrente da aquisição de uma função tóxica à vida celular, que levaria ao acúmulo de radicais superóxido no seu interior, comprometendo, inicialmente, suas funções e, em um segundo momento, levando-a à morte.

Os casos de ELA1 têm idade de início e progressão variáveis e, predominantemente, herança autossômica dominante, havendo, na literatura, uma única mutação descrita com padrão de herança autossômica recessiva².

Esclerose lateral amiotrófica tipo 2 (ELA2)

A ELA 2 (MIM 205100) constitui uma forma da doença com herança autossômica recessiva, que se manifesta durante a fase juvenil e apresenta progressão lenta. Encontra-se associada a mutações no gene da *alsina*, localizado no cromossomo 2q33^{3,4}, que codifica uma proteína de mesmo nome, expressa em diversos tecidos do corpo. Essa proteína parece estar

envolvida com o tráfego de moléculas de sinalização, essenciais para o desenvolvimento e o funcionamento corretos do neurônio motor⁵.

Mutações nesse mesmo gene foram associadas à esclerose lateral primária^{3,4} e à paraplegia espástica^{6,7}.

Esclerose lateral amiotrófica tipo 4 (ELA4)

A ELA 4 (MIM 602433) é uma forma com padrão de herança autossômica dominante, que se inicia ao longo da fase juvenil do indivíduo e apresenta progressão relativamente lenta. Manifesta-se em decorrência de mutações no gene da *senataxina* (*SETX*), localizado em 9q34⁸. Esse gene codifica para uma proteína que apresenta um domínio DNA/RNA helicase, mas pouco se conhece sobre sua atividade específica no interior da célula. Proteínas com esse domínio são responsáveis por desempenhar importantes funções como o reparo, a replicação e a transcrição do DNA, assim como o processamento e a tradução do RNA.

Esclerose lateral amiotrófica tipo 8 (ELA8)

Nosso grupo descreveu mais uma variante da doença, caracterizada por herança autossômica dominante⁹. As primeiras manifestações ocorrem já na fase adulta – entre a terceira e a quinta décadas de vida – e a progressão é considerada extremamente lenta quando comparada aos outros tipos de ELA. Esse distúrbio afeta igualmente homens e mulheres e, até o presente momento, não há evidências de antecipação clínica. Constitui uma forma atípica de esclerose lateral amiotrófica, uma vez que ocorrem alterações fenotípicas peculiares, como, por exemplo, o tremor postural, que não se apresenta nas outras modalidades dessa doença. A mutação correlacionada com a DNM em questão foi identificada no gene *VAPB* (*vesicle associated-associated protein B*), que se localiza em 20q13.3 e é responsável pela codificação da proteína VAPB, assim denominada por se associar à proteína VAMP/sinaptobrevina, encontrada na membrana de vesículas de secreção.

As alterações características de ELA8 resultam da substituição de uma citosina por uma timina na posição 166 do exon 2 do *VAPB*, o que provoca a entrada de uma serina em lugar de uma prolina no códon 56¹⁰. Nishimura e cols. em 2005, identificaram um efeito fundador para essa mutação. Possivelmente, essa mutação proporciona uma alteração do padrão de ligação da VAPB com outras proteínas no interior da célula (comunicação oral).

A VAPB está localizada nas membranas do retículo endoplasmático e das estruturas que conectam essa organela ao complexo de Golgi¹¹; expressa-se em todos os tecidos do corpo, apesar de a mutação Pro56Ser só comprometer os neurônios motores, sem afetar, aparentemente, outros tipos celulares.

Esclerose lateral amiotrófica associada a Doença de Parkinson e Demência fronto-temporal (ELA - DP/DFT)

A ELA – DP/DFT (MIM 600274) é uma forma que se inicia durante a fase adulta do indivíduo e que apresenta padrão de herança autossômica dominante. Foi relacionada a mutações no locus 17q21, mais precisamente no gene que codifica a proteína Tau associada a microtúbulos (MAPT – microtubule associated protein tau). A proteína tau mutada forma inclusões filamentosas e agregados insolúveis que estão ligados ao processo neurodegenerativo⁵.

Considerações finais

Embora a ELA seja a DNM mais freqüente, pouco se conhece sobre sua etiologia.

Com cinco genes já identificados para as formas familiares, quase nada se sabe sobre os processos celulares que desencadeiam a degeneração e, posteriormente, a morte dos neurônios motores em cada um dos casos.

Novas perspectivas no campo de estudos das DNM incluem o uso de modelos animais que possibilitem a compreensão do processo neurodegenerativo, bem como a utilização de novas drogas que retardem a degeneração neuronal.

Referências Bibliográficas

- 1 - Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide-dismutase gene are associated with familial amyotrophic-lateral-sclerosis. *Nature* 1993; 362:59–62.
2. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chioza B, Shaw C, Sham PC, Robberecht W, et al. Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A *SOD 1* mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor. *Hum Molecul Genet* 1998; 7(13):2045-2050.

3. Yang Y, Hentati A, Deng HX, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2001; 29(2):160-165.
4. Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, et al. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet* 2001; 29(2):166-173.
5. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76:1046-1057.
6. Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli FM, di Cápua M, Bertini E, et al. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71(3):518-527.
7. Gros-Louis F, Meijer IA, Hand CK, Dube MP, MacGregor DL, Seni MH, et al. An ALS2 gene mutation causes hereditary spastic paraplegia in a Pakistani kindred. *Ann Neurol* 2003; 53(1): 144-145.
8. Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004; 74(6):1128-1135.
9. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HCA, Oliveira JRM, Vainzof M, Zatz M. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet* 2004; 41(4):315-320.
10. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HCA, Richieri-Costa A, Middleton S, Cascio D, et al. A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004;75(5):822-831.
11. Soussan L, Burakov D, Daniels MP, Toister-Achituv M, Porat A, Yarden Y, et al. ERG30, a VAP-33-related Protein, Functions in Protein Transport Mediated by COPI Vesicles. *J Cell Biol* 1999; 146(2):301-311.