

# Esquizofrenia: pesquisa indica alternativa para tratamento

Estudos com vermes ajudam a entender a importância de certos genes humanos no tratamento da doença

**Peter Moon**  
Agência Fapesp

Um grupo de pesquisadores brasileiros tem estudado em vermes o papel de genes relacionados com a esquizofrenia na resposta a drogas antipsicóticas usadas em pacientes esquizofrênicos. Os resultados obtidos até o momento indicam novos caminhos para entender a resistência a certas classes de medicamentos.

O estudo é conduzido no Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e conta com a colaboração de pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Um artigo sobre o trabalho foi publicado na revista *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.

A esquizofrenia é um transtorno mental bastante complexo, de causas ainda desconhecidas e, até o momento, sem cura. O tratamento farmacológico consiste basicamente no uso de medicamentos antipsicóticos, que auxiliam no controle dos sintomas e ajudam o paciente a conviver normalmente na sociedade. As drogas antipsicóticas, de primeira e de segunda geração, atuam no sistema nervoso bloqueando principalmente a ação de dois neurotransmissores, a dopamina e a serotonina, que desempenham diversos papéis importantes no cérebro.

Os antipsicóticos de primeira geração, chamados típicos, são drogas bloqueadoras de receptores de dopamina. Os de segunda geração, os atípicos, bloqueiam também os receptores de serotonina. Em pacientes esquizofrênicos, há aqueles que não respondem aos antipsicóticos típicos e são considerados como refratários ao tratamento.

O novo estudo busca investigar, em nível molecular, razões pelas quais alguns pacientes respondem aos antipsicóticos de segunda geração, mas não aos de primeira.

"Sabe-se que pacientes esquizofrênicos apresentam níveis mais baixos na atividade de uma enzima específica conhecida como NDEL1 (Nuclear distribution element-like 1). A atividade é ainda menor em pacientes resistentes ao tratamento", disse Mirian Hayashi, professora no Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina e coordenadora do estudo.

A pesquisadora explica que a proteína NDEL1 atua na degradação de neurotransmissores importantes para a função cerebral. "Em nosso estudo, verificamos que a NDEL1 pode estar ligada ao desenvolvimento da esquizofrenia", disse Hayashi.

Uma maneira de caracterizar a ação de uma proteína é usar animais geneticamente modificados para não expressar a molécula que se quer estudar. São os chamados animais nocaute.



Foto: Thinkstock

A esquizofrenia é um transtorno mental bastante complexo, de causas ainda desconhecidas e, até o momento, sem cura

## + Grupos tratados com antipsicóticos

"Normalmente, usamos camundongos ou ratos como modelo animal, mas no caso específico da pesquisa com a proteína NDEL1 isso não é possível. Os embriões de roedores que não expressam a NDEL1 não são viáveis, ou seja, eles não se desenvolvem no útero", disse Hayashi.

A alternativa foi recorrer a um invertebrado, o nematódeo *Caenorhabditis elegans*, que é um verme de cerca de 1 milímetro de comprimento encontrado em solos úmidos em todo o mundo.

O estudo contou com apoio da Fapesp. O trabalho também integra o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Bioanalítica, que tem financiamento da Fapesp e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### Ancestral comum

O *C. elegans* não tem o gene que codifica a proteína NDEL1, mas possui outros semelhantes. Os genes do elemento de distribuição nuclear (NDE, de nuclear distribution element) estão presentes nos genomas de fungos e de animais vertebrados e invertebrados, como insetos, moluscos ou nematódeos.

Isso ocorre porque os genes NDE foram herdados de um ancestral comum a fungos e animais, que viveu há mais de 1,5 bilhão de anos. Desde então, o gene ancestral se modificou na medida em que novos grupos de seres vivos foram evoluindo. Contudo, sua função permaneceu semelhante.

Entre os mamíferos, por exemplo, os genes NDE1 e NDEL1 têm função importante na formação do cérebro e atuam na orientação de prolongamentos de neurônios em mamíferos. Nos vermes *C. elegans*, as mesmas funções são codificadas pelos genes NUD-1 e NUD-2.

"Resolvemos usar *C. elegans* modificados geneticamente para suprimir as proteínas NDE e NDEL1 e então tratá-los com antipsicóticos usados para o tratamento da esquizofrenia. A ideia era descobrir a importância dessas proteínas em esquizofrênicos", disse Hayashi.

O trabalho começou com a supressão dos genes NUD em nematódeos, divididos em três grupos. O primeiro, de vermes não modificados, serviu de controle. O segundo grupo foi uma linhagem nocaute na qual o gene NUD-1 foi

silenciado. Já a linhagem nocaute do terceiro grupo teve silenciado o gene NUD-2.

Todos os grupos foram tratados com os antipsicóticos típicos (de primeira geração, bloqueadores do receptor de dopamina), atípicos (de segunda geração, bloqueadores de receptores de dopamina e serotonina), ou com solução salina como controle.

"Para os experimentos, usamos essas três linhagens e comparamos os comportamentos de cada uma delas com e sem o tratamento com antipsicóticos de primeira geração [haloperidol] ou de segunda geração [clozapina], que foram administrados separadamente", disse Hayashi.

"Para avaliar o papel dos genes NUD e das drogas antipsicóticas sobre o comportamento de *C. elegans*, medimos a frequência de movimentação corporal [locomoção], a oviposição e o bombeamento faríngeo. Todas essas são características controladas por neurônios e neurotransmissores específicos, como a dopamina e a serotonina, que estão envolvidos na esquizofrenia", disse.

A pesquisadora explica que as observações dos pequenos animais foram feitas com lupa. Cada grupo tinha de seis a 10 vermes. Para inferir se as drogas faziam ou não efeito nos vermes, no caso específico da locomoção, foram observados o movimento e a distância percorrida por eles.

"A observação da frequência da locomoção dos vermes em movimentos de ziguezague foi considerada um sinal de que os medicamentos estariam agindo. Dessa forma, foi possível estabelecer se a ausência dos genes NUD determinava se as drogas teriam efeito sobre as vias da dopamina e serotonina", disse.

A análise da oviposição foi feita por meio da contagem do número de ovos. No caso do bombeamento faríngeo, os cientistas observaram se a alimentação dos vermes seguia um ritmo normal ou se apresentava alterações.

"O resultado do trabalho sugere que a ausência do gene NUD – e, consequentemente, da enzima por ele expressa – pode interferir na resposta dos fármacos. A atividade da proteína NDEL1, portanto, poderia prever a resposta à terapia", disse Hayashi.

**Lúri**  
**Moreira**

[iurimoreira.imprensa@gmail.com](mailto:iurimoreira.imprensa@gmail.com)

## Suzano e o lado obscuro da Internet

O terrível massacre na escola Raul Brasil, em Suzano (SP), na última quarta-feira (13), reacendeu velhos clichês - como culpar games violentos ou rock pesado pelo comportamento dos assassinos -, acirrou o debate sobre o porte de armas e, mais importante, colocou luz sobre os fóruns de disseminação de ódio que existem aos montes na Internet.

No caso específico de Suzano, os assassinos foram celebrados em páginas de "incels", os chamados celibatários involuntários (involuntary celibatarians). São homens que não conseguem fazer sexo e culpam as mulheres e o mundo por isso, como revela reportagem do site [ponteponte.org](http://ponteponte.org): "são racistas, misóginos, homofóbicos e compartilham conteúdo pornográfico com predileção a pedofilia, além de incitarem o estupro".

Guilherme Peace, jornalista paulista free lancer, conversou com vários estudantes na porta da escola e publicou o resultado de sua investigação em seu Facebook: "Em 15 minutos de conversa com estudantes na porta da escola (...) percebi que se tratava de um 'channer incel', participante de fóruns, e que o crime foi motivado por isso. Uma breve pesquisa na internet às 13h confirmou minhas suspeitas".

Ele continua: "Os dois atiradores do massacre (...) fazem parte de toda uma cultura submersa da internet, que esbarra na superfície em páginas de memes, mas que sobrevive mesmo nos imageboards conhecidos como 'chans'. No mar de lama e esgoto destes fóruns, garotos e homens que se autointitulam machistas e direitistas assumidos fazem postagens bizarras sobre racismo, homofobia e principalmente sobre ódio contra as mulheres, a quem culpam por não lhes darem chance de perder a virgindade".

De acordo com o jornalista, nesses espaços virtuais, estão à disposição tutoriais sobre como estuprar, matar, sequestrar e abusar, junto com pornografia infantil (chamadas de "CP", de "childish porn"), para meninas de 0 a 9 anos, e de "AP", para meninas de 11 a 17 anos), vídeos e fotos das maiores barbaridades contra minorias como negros e LGBTs e outras bizarrices. "Agora eles são celebrados como heróis, chamados 'homen sanctvs (...)' Em pouco tempo de navegação consegui encontrar não apenas comemorações, mas ameaças de outros autointitulados incels, dizendo que vão fazer suas próprias versões dos massacres", revelou.

É preciso uma investigação séria da Polícia para que tragédias como esta não se tornem corriqueiras, principalmente no momento em que se discute no País a flexibilização do porte de armas. Igualmente importante, os pais devem prestar mais atenção no tipo de espaço que seus filhos frequentam na Internet, da mesma forma ou até com mais atenção do que nos espaços públicos. Depois não adianta lamentar.

### Mais procurados

Levantamento da Zoom (site e aplicativo comparador de preços e produtos), apontou o que as pessoas mais procuraram no Dia do Consumidor, comemorado em 13 de março. Os dez primeiros itens da lista são smartphones, com o Samsung Galaxy J8 SM-J810M 64GB 16,0 MP 2 Chips Android 8.0 (Oreo) 3G 4G Wi-Fi em primeiro lugar. O segundo da lista é o Motorola Moto G 7 Plus XT1965-2 64GB Qualcomm Snapdragon 636 16,0 MP Android 9.0 (Pie) 3G 4G Wi-Fi.

### Exclusivo no Brasil

A ASUS anunciou o lançamento de dois novos smartphones, um deles exclusivo para o Brasil: Zenfone Max Shot e Zenfone Max Plus (M2). Os aparelhos são os primeiros fabricados com o novo Qualcomm Snapdragon System in Package (SiP) 1, que inclui um processador octa-core e é o primeiro multi-chip comercial desenvolvido no País. O Zenfone Max Shot, apenas para o mercado tupiniquim, é o primeiro smartphone da ASUS com três câmeras traseiras, sendo a principal com sensor Sony IMX486 de 12MP e abertura F1.8, a secundária de 5MP para modo retrato e a terceira câmera wide-angle de 120° e 8MP. Na frente, câmera selfie de 8MP com flash LED Softlight. O aparelho traz bateria de alta capacidade de 4 mil mAh, tela de 6,26 polegadas Full HD+ (1080x2280) e conta com desbloqueio facial e sensor biométrico. O preço sugerido é de R\$ 1.349,00 para a versão com 3GB de RAM e 32GB de espaço interno e R\$ 1549,00 para 4GB/ 64GB.