

# Patologias Neurodegenerativas

## O caso particular da Doença de Machado-Joseph



**CONCEIÇÃO BETTENCOURT**

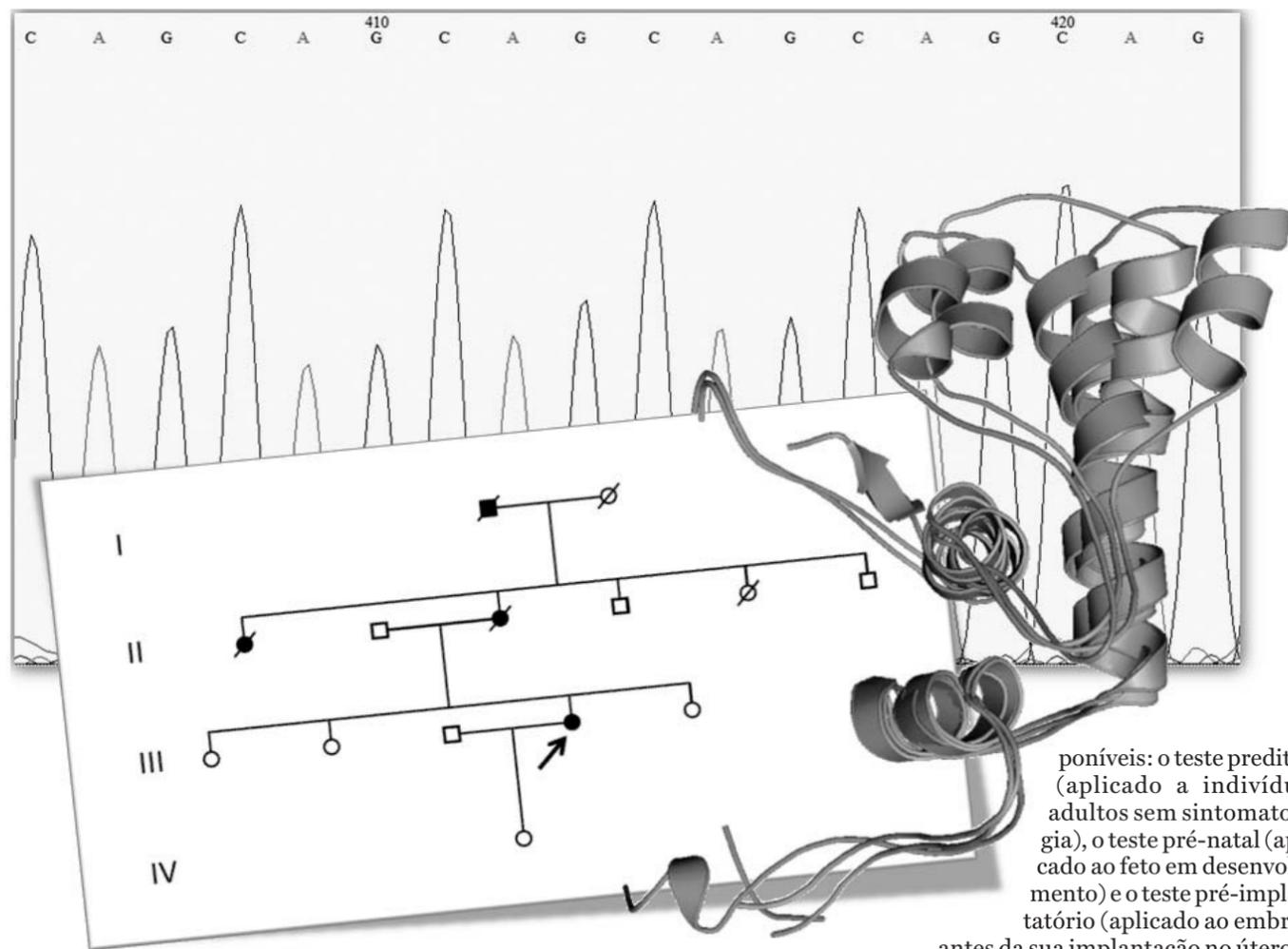
INVESTIGADORA  
PÓS-DOCTORADA

● A DMJ é uma doença neurodegenerativa, causada por uma alteração genética transmitida de geração em geração, que atinge nos Açores os seus mais elevados níveis de prevalência

Algumas doenças são caracterizadas pela destruição progressiva e irreversível de diferentes tipos de neurónios (células do nosso sistema nervoso), levando a uma perda gradual das capacidades motoras, fisiológicas e/ou cognitivas. Estas doenças são chamadas de neurodegenerativas e incluem, entre muitas outras, a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a doença de Machado-Joseph (DMJ).

O que levará ao aparecimento destas doenças? Será o estilo de vida, serão os hábitos alimentares, será a genética ou será uma conjugação de vários factores? Depende! Dentro deste grande grupo existem doenças conhecidas como “puramente” genéticas, como é o caso da doença de Huntington e da DMJ. Ambas são causadas por uma alteração genética (mutação). Mas há outras, por exemplo a doença de Parkinson, em que a sua causa é mais complexa. Assim, existem formas “puramente” genéticas, resultando de mutações em determinados genes (conhecem-se oito genes associados a formas hereditárias da doença de Parkinson, dos quais os mais importantes são os que codificam para as proteínas chamadas parkina e alfa-sinucleína), enquanto outras são fruto da interacção de vários factores, nomeadamente ambientais e genéticos.

Como referido anteriormente, a DMJ pertence ao grupo das doenças neurodegenerativas ditas “puramente” genéticas. Mundialmente, a DMJ, também conhecida como ataxia espinocerebelosa do tipo 3 (SCA3), é rara, afectando menos de dois indivíduos em cada 100.000. No entanto, nos Açores a DMJ é altamente prevalente, afectando aproximadamente um em cada 3500 habitantes. Em certas ilhas, como é o caso das Flores, a DMJ alcança os mais elevados níveis de prevalência a nível mundial, atingindo um em cada 240 habitantes. Os primeiros sintomas, geralmente desequilíbrio na marcha ou alterações da visão, surgem normalmente já na idade adulta (em média, por volta dos 40 anos). Contudo, a idade de início, assim como a progressão e a severidade da doença, é bastante variável de um doente para outro (inclusive entre pa-



● As primeiras queixas da DMJ (desequilíbrios no andar) surgem geralmente na idade adulta

● Existem testes genéticos que permitem detectar precocemente a mutação da DMJ

cientes de uma mesma família), existindo casos extremos em que os primeiros sinais da doença surgiram aos quatro anos de idade e outros em que só apareceram aos 70 anos. A DMJ é causada por uma mutação que é passada de geração em geração, ou seja, de pais para filhos. O seu modo de

transmissão é autossómico dominante, o que significa que basta herdar, de apenas um dos progenitores, uma cópia alterada do gene para que a doença se manifeste, afectando homens e mulheres indiscriminadamente. Os indivíduos que não possuem essa mutação contêm um motivo com o código “CAG” que se repete até um máximo de 44 vezes (CAG1CAG2CAG3CAG4...CAG44), enquanto os indivíduos portadores da mutação têm um aumento exacerbado do seu número de “CAGs”, apresentando mais de 52 repetições desse mesmo código. Este erro causa alterações ao nível da proteína, codificada pelo gene afectado, que neste caso se chama ataxina-3. A presença desta mutação pode ser detectada precocemente, mesmo antes da doença se manifestar, através de uma análise genética. Para indivíduos pertencentes a famílias com esta doença, devidamente enquadrados num programa de aconselhamento genético, estão actualmente dis-

poníveis: o teste preditivo (aplicado a indivíduos adultos sem sintomatologia), o teste pré-natal (aplicado ao feto em desenvolvimento) e o teste pré-implantatório (aplicado ao embrião antes da sua implantação no útero da mãe). Presentemente, sabe-se que existe uma relação inversa entre o número de “CAGs” que o indivíduo possui e a idade de início da DMJ, ou seja, quanto maior o número de “CAGs” mais cedo aparecerá a doença. Contudo, ainda não se sabe o suficiente para permitir prever a idade exacta em que irão aparecer os primeiros sintomas em cada um dos portadores desta mutação.

À semelhança de outras doenças neurodegenerativas, a DMJ ainda não tem cura. No entanto, existe medicação que permite minimizar alguns dos seus sintomas, como por exemplo a dor, a insónia, o tremor ou a rigidez. Para além disso, a fisioterapia pode ajudar a retardar a perda de capacidades motoras, assim como a terapia da fala pode ajudar a melhorar a capacidade de comunicação dos doentes com disartria (incapacidade de articular as palavras de maneira correcta, devido à afectação dos músculos envolvidos na fala). ♦

### Neurogenética na Universidade dos Açores

O grupo, da academia açoriana, liderado pela Doutora Manuela Lima tem desenvolvido vários trabalhos na área da neurogenética, com especial interesse na doença de Machado-Joseph (DMJ). A investigação desenvolvida por este grupo, no qual me incluo, tem focado a origem da mutação na base da DMJ, a sua transmissão e representação na população açoriana, bem como outros factores genéticos que contribuem para a variabilidade clínica observada. ♦

### Em busca das causas desconhecidas das SCAs

Conhecem-se mais de 30 subtipos de ataxias espinocerebelosas (SCAs), entre as quais se inclui a DMJ (SCA3). As SCAs são raras e alguns subtipos foram descritos num número muito restrito de famílias, dificultando o seu estudo a nível clínico e genético. Apesar de se conhecerem as alterações genéticas que causam sensivelmente metade das SCAs, falta descobrir as causas das restantes. Em colaboração com outros grupos de investigação, tentamos conhecer melhor estas doenças e alcançar esse objectivo. ♦