



Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

PRÍONS E AS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Conceição Maria Batista Moreira

Brasília-2003

Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Bacharelado e Licenciatura em Ciências Biológicas

PRÍONS E AS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Conceição Maria Batista Moreira

Monografia apresentada como requisito para a
conclusão do curso de Biologia do Centro
Universitário de Brasília.

Orientação: Prof. Cláudio Henrique Cerri e
Silva (Centro Universitário de Brasília).

Brasília-2º semestre/2003

Dedicado a meus pais, paradigmas de carinho e doação. A todos da família, pelo incansável apoio, e confiança. A Carlos, pelo amor, incentivo e compreensão dispensados.

Agradeço a Deus pelas bênçãos concedidas e pela graça com a qual conduz toda a minha família.

Agradeço aos amigos pelas orações.

Especiais agradecimentos devem ser dedicados ao professor Cláudio Henrique Cerri e Silva, pelo auxílio conferido.

RESUMO

Príons são partículas de natureza protéica e infecciosa com a capacidade de causar doenças de natureza transmissível e hereditária degenerativas do Sistema Nervoso. A forma normal desta proteína existe está presente nas células do cérebro de aves e mamíferos e por uma mudança na sua conformação ela passa a causar danos aos neurônios. Outra característica inusitada desta proteína é a capacidade de se propagar sem a presença de ácidos nucléicos. As doenças causadas pelos príons são denominadas de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis, podendo atingir bovinos, ovinos, caprinos, humanos e algumas aves. Há grandes pesquisas com a finalidade de descobrir o mecanismo de ação dos príons, bem como a cura para as doenças causadas por eles.

Palavras-chave: príons, encefalopatias espongiformes, doenças neurodegenerativas.

SUMÁRIO

1.Introdução.....	1
2.Histórico da descoberta dos príons.....	3
3.Características da proteína príon celular.....	6
4.Estrutura e função da proteína príon celular.....	7
5.Mecanismo de ação da príon patogênica.....	9
6.A forma hereditária da doença por príons.....	10
7.As encefalopatias espongiformes transmissíveis.....	12
7.1.kuru.....	15
7.2.Doença de Creutzfeldt-Jakob.....	17
7.3.Scrapie.....	19
7.4.Encefalopatia Espongiforme Bovina.....	20
7.5.Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob.....	21
7.6.Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.....	23
7.7.Insônia Familiar fatal.....	24
8.Tratamento para as encefalopatias espongiformes transmissíveis.....	24
9.Conclusão.....	26
10.Referências Bibliográficas.....	27

1. INTRODUÇÃO

Os príons são proteínas que podem ser encontradas na superfície externa nas células do cérebro, podendo ser encontradas em menor quantidade em outros órgãos. Era uma proteína desconhecida até que pesquisadores descobriram que uma forma anormal da mesma proteína era capaz de causar graves doenças. Sendo assim, esta proteína apresenta duas formas, uma normal e uma anômala capaz de causar doenças.

A proteína príon infecciosa foi descoberta no início da década de 60 por Stanley Prusiner, juntamente com outros pesquisadores. Anteriormente, alguns cientistas vinham estudando doenças causadas por príons, porém a idéia de que uma proteína seria capaz de causar doença demorou a ser aceita.

Prusiner denominou a proteína infecciosa de príon, que é uma sigla do inglês “*proteinaceous infectious particle*”, que significa “partícula proteínica infecciosa”. Com a finalidade de diferenciar a proteína normal da patogênica, Prusiner denominou a proteína normal de príon celular e a patogênica de príon *scrapie* que é uma das doenças causadas por ela. O estudo desses agentes já conferiu um prêmio Nobel para Prusiner e outro para Carleton Gadjusek.

As doenças causadas por príons são denominadas de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis. Essa denominação caracteriza esse grupo de doenças. O nome encefalopatias serve para designar que o Sistema Nervoso é o principal alvo dessas doenças, pois é lá que tais proteínas são produzidas. O cérebro afetado fica cheio de buracos, dando a aparência de uma esponja, daí a característica espongiforme. Essas doenças podem ser tanto adquiridas hereditariamente como por transmissão, o que termina de explicar a expressão que nomeia este grupo de doenças.

Nos seres humanos as doenças causadas por príons mais conhecidas são a doença de Creutzfeldt-Jakob, *kuru*, a síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, a Insônia Familiar Fatal e a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob. Em caprinos e ovinos, os príons causam a doença *scrapie*. Entre as encefalopatias causadas por príons, esta é a mais estudada por ser a primeira a ser descoberta. E em bovinos os príons causam a Encefalopatia Espongiforme Bovina, também conhecida como mal da vaca louca, sendo esta a mais conhecida pela população mundial devido ao grande número de casos ocorridos na década de 90, os quais foram bastante divulgados pela imprensa.

O objetivo desse trabalho é explicar a estrutura e o mecanismo de ação dos príons patogênicos, caracterizando-os como agentes infecciosos de natureza transmissível e hereditária nas encefalopatias espongiformes.

2. HISTÓRICO DA DESCOBERTA DOS PRÍONS

O histórico da descoberta dos príons está diretamente relacionado ao surgimento de algumas das doenças causadas por eles.

No século XVIII, na Grã-Bretanha, alguns criadores de carneiros e gados começaram a induzir o cruzamento entre os indivíduos mais fortes e sadios de cada raça a fim de produzir animais que concentravam as melhores características no que diz respeito à produção de leite, lã e carne (Ridley 2001). Porém, sabe-se hoje que a endogamia além de reunir em certos indivíduos características favoráveis, também favorece a homozigose de caracteres indesejáveis.

Desse modo, não houve boa consequência destes cruzamentos. Indivíduos de algumas raças de carneiros começaram a apresentar sintomas característicos de doenças hoje conhecidas como Encefalopatias Espongiformes, as quais levaram muitos indivíduos de determinadas raças de carneiros à morte. No entanto, na época não se fazia idéia de que tipo de doença era, o que causava e como se propagava.

Em 1962, o cientista James Parry propôs que o *scrapie* poderia ser uma doença hereditária e transmissível. Teoria que não foi bem aceita na época (Ridley 2001).

Após, a Segunda Guerra Mundial, cientistas descobriram uma tribo denominada *Fore* na Oceania, na região da Papua Nova Guiné, onde os indivíduos estavam morrendo de uma doença que atacava o Sistema Nervoso. Tal doença era conhecida pelos nativos da tribo como *Kuru*. Com a ajuda de antropólogos, os médicos Vicent Dias e Carleton Gadjusek, em 1957, descobriram que as mortes por tal doença estavam relacionadas ao ritual de canibalismo que era realizado para homenagear os parentes mortos. A doença que estava levando a óbito os membros dessa tribo era causada por príons. O médico norte-americano Daniel Carleton Gadjusek ganhou o prêmio Nobel de Medicina em 1976 (Linden 2003).

Outra forma de doenças por príons que afetam os seres humanos foi descoberta em 1920. Desde 1900, doenças neurológicas raras e fatais vinham atraindo a atenção dos neurologistas da época. Em homenagem aos neurologistas Hans Creutzfeldt e Alfons Jakob, os quais provavelmente identificaram os primeiros casos, a doença ficou conhecida como doença de Creutzfeldt-Jakob. Tal doença até então

parecia ser herdada, até que no final da década de 70, começaram a surgir casos em que a doença de Creutzfeldt-Jakob estava sendo transmitida através de instrumentos cirúrgicos contaminados, usados em cérebros de pacientes vítimas de tal doença. Pacientes que foram tratados com hormônio do crescimento preparado a partir de hipófises de cadáveres mortos com a doença de Creutzfeldt-Jakob também foram contaminados (Ridley 2001).

Durante muito tempo, cientistas pensaram que as encefalopatias espongiformes eram causadas por vírus de ação lenta, também conhecidos como vírus não-convencionais (Trabulsi *et al.* 2002).

Enquanto isso, foram feitos experimentos nos quais extratos de cérebro de pacientes mortos com as doenças já citadas foram submetidos a tratamentos que destroem ácidos nucléicos. Porém, os agentes infecciosos não diminuam suas infectividade.

Através desses e de outros experimentos, o matemático inglês J. S. Griffith propôs em 1967, que tal agente infeccioso era uma proteína (Linden, 2003). Alguns anos após a importante descoberta do DNA, um cientista propor que uma proteína seria capaz de causar uma doença infecciosa, é fácil perceber como esse cientista foi criticado. Além disso, para um patógeno estabelecer uma infecção e causar doenças é necessário que este se multiplique, sendo de fundamental importância a presença de um ácido nucléico.

Porém, quem estudou profundamente essas proteínas causadoras de doenças foi o cientista norte-americano Stanley Prusiner.

Prusiner começou a interessar por estudar tais proteínas, em 1972 quando um dos seus pacientes morreu devido à doença de Creutzfeldt-Jakob. Então, ele deu início aos seus estudos sobre as encefalopatias espongiformes – como são conhecidas as doenças causadas por príons – que atingiam seres humanos, tendo assim constatado que todas tinham a mesma via de transmissão: eram transmitidas através de extratos de cérebro contaminado.

Prusiner, em um dos seus trabalhos, conta que quando estudava sobre o *scrapie*, encontrou um relatório no qual Tikvah Alper sugeria que o agente causador de tal doença não continha ácido nucléico. Então, Prusiner deu início à sua pesquisa. Purificou extratos de cérebro de animais infectados com a finalidade de isolar o agente causador dessas doenças e fez uma série de procedimentos para descobrir a sua

composição. Prusiner chegou ao mesmo resultado que os pesquisadores Alper e Griffith tinham chegado antes: os causadores de tais doenças eram constituídos basicamente por proteínas.

Então, Prusiner denominou tal agente de “príon”, abreviatura de “proteinaceous infectious particle”, expressão que designa o caráter proteínico e infeccioso do príon.

Tal teoria foi dificilmente aceita, até então o dogma sustentava que os agentes infecciosos, transmissores de doenças requeriam ácido nucleico (DNA ou RNA) para estabelecer uma infecção em um hospedeiro (Prusiner 1995).

Para provar a sua teoria, Prusiner deveria descobrir como essa proteína surge e conseqüentemente começou a se interessar em descobrir onde se localizava o DNA que codificava a proteína príon. Ora, se esse agente infeccioso era constituído de proteína, é necessário descobrir onde e como ele é codificado.

Em 1984, Prusiner e Leroy Hood identificaram 15 aminoácidos da proteína príon. Com isso, foi possível que os mesmos desenvolvessem sondas moleculares, capazes de indicar o local do gene PRP. Tal gene foi assim denominado porque as proteínas príon têm uma importante característica: a resistência à enzima protease, a qual consegue degradar todas as outras proteínas até então conhecidas. Desta forma, a proteína príon também foi denominada de PrP, sigla que significa Proteína Resistente à Protease (Ridley 2001).

Enquanto Prusiner tentava chegar ao resultado de sua pesquisa, outros pesquisadores norte-americanos, em outros laboratórios, também faziam o mesmo, porém cada um construindo diferentes sondas moleculares. E todas as pesquisas apontaram para um só resultado: todos os mamíferos, assim como as aves possuem o gene PRP e a proteína codificada por este gene é produzida sem causar danos aos neurônios.

As pesquisas também levaram a outra importante conclusão: há uma proteína normal, denominada PrP celular, e uma proteína infecciosa e causadora de doenças, que foi denominada PrP *scrapie*, sendo que a última é uma variante da primeira (Prusiner 1995).

A partir de tais descobertas, vários estudos continuaram sendo feitos por vários pesquisadores, em especial por Stanley Prusiner, Fred Cohen e Keg-Ming Pan, a fim de identificar as diferenças entre PrP celular e PrP *scrapie*.

A descoberta dos príons conferiu a Stanley Prusiner o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1997.

3. CARACTERÍSTICAS DA PROTEÍNA PRÍON CELULAR (PRP CELULAR)

A proteína príon celular é uma constituinte das células do cérebro, localiza-se na membrana plasmática dos neurônios e é codificada por um gene presente no cromossomo 20, em seres humanos.

Esse gene é constituído por dois éxons, que são os segmentos dos genes que codificam a proteína. Porém no gene PRP, apenas o segundo éxon é codificador (Étienne 2003). O gene PRP é ativado nos neurônios.

A proteína príon celular logo depois de codificada, apresenta 253 aminoácidos sendo que, após a sua tradução ela passa por um processo pós-traducional, pelo qual todas as proteínas passam antes de serem dirigidas ao seu local de ação e se tornarem funcionais.

Os peptídeos em geral apresentam um grupo residual em cada uma de suas extremidades. Na extremidade que exhibe o grupo amino, o resíduo é denominado N-terminal; na outra extremidade que apresenta um grupo carboxila, o resíduo C-terminal (Nelson & Cox 2002). A primeira reação pós-traducional da proteína príon celular é a eliminação da extremidade N-terminal, que nessa proteína é uma sequência de 22 aminoácidos (Étienne 2003).

Logo após, a proteína é glicosilada, processo pelo qual quase todas as proteínas associadas à membrana plasmática das células eucarióticas passam, devido a esse processo ser fundamental no endereçamento das proteínas.

Onde houve a clivagem do resíduo N-terminal, é adicionada uma âncora-glicosil-fosfatidilinositol (GPI), a qual liga a proteína à superfície externa da célula. O segmento C-terminal, composto por uma sequência de 23 aminoácidos é clivado, e em seguida, é adicionada uma âncora-glicosil-fosfatidilinositol também nessa extremidade.

Após esses processos pós-traducionais, a proteína príon já está na sua conformação e devidamente ligada à superfície externa da célula.

4. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PROTEÍNA PRÍON CELULAR

Uma proteína é formada por seqüências de aminoácidos ligados covalentemente entre si por ligações peptídicas. A seqüência de aminoácidos de uma proteína forma a sua estrutura primária.

O arranjo espacial entre os aminoácidos, através de pontes de hidrogênio, ligações dissulfeto e ligações de van der Waals determina a estrutura tridimensional das proteínas. Essa estrutura tridimensional está intimamente relacionada com a sua função (Nelson & Cox 2002).

Existem duas formas principais de estrutura secundária de proteínas: alfa-hélice e folha-beta. Na maioria das proteínas, há domínios compostos por variáveis de aminoácidos dispostos em alfa-hélice ou em folha-beta, entremeados com trechos sem estrutura definida (Linden 2003).

Estas estruturas foram propostas em 1951. A alfa-hélice é uma estrutura formada por pontes de hidrogênio entre os grupamentos NH e CO da cadeia principal da proteína. O grupamento CO de cada aminoácido forma ponte de hidrogênio com o grupamento NH do aminoácido que está situado a quatro unidades adiante na seqüência linear (Stryer 1996). Além das pontes de hidrogênio, os átomos no interior da hélice são estabilizados por ligações de van der Waals. Os mesmos pesquisadores que deduziram a estrutura da alfa-hélice, Pauling e Corey, descobriram a estrutura folha-beta pregueada. Enquanto a alfa-hélice tem o formato de um bastão helicoidal, a folha-beta é quase totalmente distendida, sendo formada por pontes de hidrogênio entre grupamentos NH e CO de cadeias polipeptídicas vizinhas em vez de no interior da cadeia, como na alfa-hélice (Voet *et al.* 2002). A quantidade de alfa-hélices e folhas-beta nas proteínas é muito variável.

Uma das características das proteínas presentes na superfície das células é apresentar uma maior porcentagem de folhas-beta em sua estrutura. A proteína príon celular apresenta sua estrutura cerca de 40% na forma de alfa-hélice e apenas 3% em folha-beta, enquanto que o príon infeccioso tem cerca de 40% de sua estrutura secundária na forma de folha-beta (Linden 2003).

A proteína príon celular está presente em grandes quantidades no cérebro de mamíferos e aves, podendo estar presentes em menor quantidades em outros órgãos.

Não há muitas diferenças entre a seqüência de aminoácidos desta proteína nas diferentes espécies animais. Essa questão sugere que tal proteína desempenha um importante papel na atividade fisiológica dos neurônios. Além disso, os príons estão localizados particularmente nos ramos estendidos dos neurônios, denominados neuritos que coletam e integram a informação de outros neurônios. Porém, essa função ainda não está devidamente esclarecida.

O que dificultou a descoberta da função desta proteína foi que estudos com camundongos transgênicos com o gene PRP deletado não demonstraram alterações fenotípicas ou fisiológicas observáveis. Porém, há um empenho de muitos pesquisadores, inclusive pesquisadores brasileiros, com a finalidade de descobrir o papel desta proteína.

Alguns estudos realizados por pesquisadores na Alemanha e na Inglaterra demonstraram que a proteína príon celular tem a capacidade de capturar íons cobre, ação relacionada à resistência celular a estresse oxidativo, causado por radicais livres (Linden 2003).

Pesquisadores do Instituto Ludwig de Pesquisa de Câncer sugeriram que alterações na proteína príon celular estão relacionadas a epilepsias resistentes a medicamentos e, portanto, ao controle da excitabilidade dos neurônios do córtex cerebral. Ela também interage com moléculas da matriz extracelular, sendo importante na diferenciação e interações das células do sistema nervoso, além de sua ausência modificar respostas provocadas por agentes inflamatórios (Linden 2003).

Embora se localize na superfície dos neurônios, a príon normal pode entrar na célula por um processo de internalização. A enzima que permite esse processo, também está envolvida na mudança da conformação da príon normal em patogênica porque essa mudança ocorre no interior dos neurônios. Essa enzima foi identificada por Vilma Martins e seus colaboradores, e foi denominada STI-1 ou extendina. Luciana Chiarine demonstrou que a interação da extendina com a Príon normal protege a célula parcialmente do apoptose (Linden 2003).

De um modo geral, a príon normal tem uma função relacionada à manutenção da integridade das células nervosas (Yam 2003).

A descoberta sobre as funções da príon normal ajudará os pesquisadores a compreender melhor o mecanismo de ação da príon patogênica.

5. MECANISMO DE AÇÃO DA PRÍON PATOGÊNICA

A simples diferença conformacional entre a príon celular e a príon patogênica é suficiente para causar danos aos neurônios, levando a doenças neurodegenerativas.

A proteína na forma patogênica tem a propriedade de se agregar, formando longos filamentos rígidos e viscosos resistentes à ação de enzimas proteolíticas e a tratamentos sob altas temperaturas.

A príon infecciosa tem a propriedade de se replicar sem a presença de ácidos nucléicos.

O pesquisador Charles Weissmann realizou experimentos nos quais, produzia camundongos transgênicos com o gene PRP inativo, conseqüentemente não sintetizavam a príon celular. Inoculando a Príon infecciosa nestes animais, eles não se infectavam e nem ficavam doentes.

Peter Lansbury e Byron Caughey realizaram experimentos misturando em um tubo de ensaio a forma normal e a forma infecciosa da proteína príon. Tais experimentos geraram um efeito cascata, levando cada vez mais os príons normais a se transformarem em príons patogênicos (Martins 2003).

Com esses resultados, ficou comprovada que a presença da príon celular é exigência fundamental para que a príon infecciosa se replique e se estabeleça uma doença por príons. A proteína patogênica se propaga por contato com moléculas normais e de algum modo fazem com que elas se desenrolem e mudem sua conformação para a forma patogênica. Assim, a forma infecciosa age como se estivesse reproduzindo dentro de um organismo, mesmo sem a presença de ácido nucléico, e somente indivíduos que produzem a proteína normal podem ser infectados, pois a propagação da príon patogênica depende da presença da príon celular.

Há muitas hipóteses, as quais defendem que esse processo de transformação ocorre da seguinte forma. A príon *scrapie* forma com a príon celular um heterodímero. A príon *scrapie* transforma então a príon celular em uma cópia de si mesma. O heterodímero assim convertido em homodímero se dissocia para continuar o processo (Étienne 2003). Desta forma, a príon *scrapie* se propaga de maneira exponencial. Essa reação é irreversível devido principalmente ao fato da príon *scrapie* ser insolúvel.

Outro modelo sugere que mudança na estrutura da prion celular gera um monômero parcialmente desenrolado, que pode reverter para prion celular, ser degradado ou formar prion *scrapie* irreversivelmente (Prusiner 1994).

Em qualquer modelo proposto, o fato é que a prion patogênica se multiplica por induzir uma mudança na estrutura da proteína normal, sendo que outras proteínas, ainda não identificadas, participam desta reação.

O mecanismo de ação das proteínas príons patogênicas na destruição dos neurônios está relacionado à formação de placas amilóides insolúveis, resistentes à destruição enzimática. Porém, ainda não está claro como tais agentes causam a morte neuronal. Há evidências que apontam para diferentes interpretações.

Os príons patogênicos se acumulam no interior dos lisossomos, porém não são digeridos por enzimas. Os lisossomos cheios se arrebentam e as enzimas lisossomais liberadas com os príons, destroem os neurônios, criando os buracos no cérebro característicos das encefalopatias espongiiformes transmissíveis. Assim os príons liberados podem então infectar outras células.

Alguns pesquisadores acreditam que os agregados de príons são tóxicos para os neurônios, ou ativam mecanismos neurotóxicos em células da glia cerebral (Linden 2003).

Há hipóteses que defendem que os agregados de príons não estão diretamente ligados à destruição dos neurônios, e à medida que os príons alteram moléculas de príons normais e as retiram da superfície dos neurônios, estes são afetados pela perda das funções da proteína normal. Como algumas dessas funções estão relacionados à proteção dos neurônios contra apoptose, eles seriam mais vulneráveis à morte celular (Linden 2003).

Novos estudos, com a finalidade de descobrir o mecanismo de destruição dos neurônios, são necessários para combater a agregação dos príons e a conseqüente morte das células nervosas.

6. A FORMA HEREDITÁRIA DA DOENÇA POR PRÍONS

Em 1988, Stanley Prusiner e Karen Hsiao descobriram que as doenças humanas causadas por príons poderiam ser herdadas. Eles obtiveram clones do gene

PRP de um paciente que tinha uma doença por príon denominada doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e que tinha parentes falecidos pela mesma enfermidade. Estes pesquisadores compararam o gene PRP deste paciente com genes PRP de pessoas saudáveis e perceberam uma mutação. A mudança em um dos pares de bases proporcionou a mudança do códon 102, havendo uma substituição do aminoácido leucina para prolina.

O mesmo experimento foi repetido em outros pacientes, levando aos mesmos resultados.

Outro aspecto observado foi que os pacientes com a doença Gerstmann-Sträussler-Scheinker tinham uma alta incidência da doença na família. Para provar essa hipótese, Hsiao e Prusiner produziram ratos transgênicos com o gene PRP mutado e os animais desenvolveram doenças por príons.

Outros pesquisadores realizaram experimentos importantes e obtiveram os mesmos resultados, chegando assim a uma mesma conclusão: além de serem doenças infecciosas, as doenças por príons apresentam caráter hereditário, sendo transmitidas como traço autossômico dominante.

Vários estudos continuaram sendo feitos para entender o caráter hereditário das doenças priônicas.

As proteínas modificadas pelo gene PRP mutado não adotam a conformação patogênica logo que elas são sintetizadas, de outro modo, as pessoas que possuem o gene mutado apresentariam doenças priônicas no início da vida. No entanto essas doenças surgem na idade adulta. Então, mutações no gene PRP descrevem o resultado de proteínas susceptíveis a mudar sua conformação de alfa-hélice para folha-beta (Prusiner 1995).

Os aminoácidos trocados em determinadas posições na proteína podem desestabilizar a hélice, favorecendo a mudança na estrutura tridimensional da forma normal. Ao todo, já foram descobertas 18 mutações em famílias com doenças priônicas herdadas (Prusiner 1995).

Nos seres humanos, dependendo do local da mutação no gene PRP, podem surgir diferentes doenças. Se houver uma substituição do aminoácido na posição 200 de glutamina para lisina causa doença de Creutzfeldt-Jakob, assim como uma substituição do aminoácido na posição 178 de aspartato para asparagina leva à mesma doença. Se a prolina no local 102 for substituída por uma leucina ou se a alanina no local 117 for trocada por uma valina ocorrerá a doença de Gerstmann-Sträussler-

Scheinker. Se a mutação levar a uma troca do aminoácido na posição 129 de valina para metionina e a uma troca também do aminoácido 178 de aspartato para asparagina, desenvolverá a encefalopatia conhecida como Insônia Familiar Fatal. Todas essas doenças são fatais.

7. AS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Encefalopatias espongiformes é uma expressão designada para caracterizar um conjunto de doenças degenerativas do sistema nervoso. O termo transmissível é devido ao agente causador dessas encefalopatias que são os príons, os quais, como foi mencionado anteriormente, podem ser adquiridos por infecção ou hereditariamente. Espongiforme é um termo que caracteriza o aspecto esponjoso do cérebro afetado, devido aos danos causados aos neurônios. Podem ser referidas pela sigla EET ou TSE do inglês Transmissible Spongiform Encephalopathies.

Tais doenças têm em comum as características de uma enfermidade infecciosa, progressiva e invariavelmente fatal com quadro neurológico degenerativo, caracterizado pela vacuolização dos neurônios e processos neuronais, gliose, degeneração e morte celular (Moraes 2003).

Outra importante característica dessas encefalopatias é a inexistência de qualquer tipo de resposta inflamatória, sendo que essa resposta aparece em qualquer tipo de doença infecciosa. Porém, há um aumento do tamanho dos astrócitos (Black 2002). Esses astrócitos são células da neuroglia do Sistema Nervoso Central, cuja função é fixar os neurônios aos vasos sanguíneos, bem como regular a passagem de material do sangue para os neurônios (Tortora 2000). Os astrócitos aparentemente produzem uma grande quantidade de uma proteína filamentosa denominada substância amilóide, que é encontrada em uma variedade de doenças degenerativas do sistema nervoso como, por exemplo, o mal de Alzheimer (Black 2002).

Os príons são causadores de encefalopatias em várias espécies animais e inclusive nos seres humanos. Essas doenças são pouco conhecidas e só foram divulgadas pela imprensa na década de 90, quando a encefalopatia espongiforme bovina, mais conhecida como a doença da vaca louca, que dizimou várias cabeças de gado principalmente na Grã-Bretanha. Hoje, porém, há o conhecimento de várias

encefalopatias que atingem o gado, carneiro, felinos, humanos, e mais recentemente foram descobertos até avestruzes afetados por essas doenças.

Essas doenças são de difícil diagnóstico, pois apresentam um grande período de incubação. Antigamente, o diagnóstico só era feito após a morte do indivíduo atingido, observando as lesões no cérebro. Entretanto, hoje pode ser aplicada a técnica de antígeno-anticorpo. Todavia, essa técnica funciona apenas se a proteína príon de uma espécie for ministrada em outra porque se sabe que a proteína príon na mesma espécie não produz reação do Sistema Imunológico. Assim, como por exemplo, se for ministrado a proteína príon infecciosa de ovinos em outra espécie de mamíferos, essa espécie produzirá anticorpos, e esses anticorpos podem ser utilizados para detectar a presença de príon infeccioso em vários animais.

Atualmente, o método de diagnóstico utilizado é a pesquisa de PrP através de digestão enzimática do tecido ou pela separação de proteínas por eletroforese, métodos os quais exigem aparelhos biotecnológicos bastante sofisticados (Moraes 2003).

Diferentes regiões do cérebro são afetadas, sendo que o desenvolvimento dos sintomas dependerá de que região foi afetada. No caso da transmissão por contato com o tecido infectado, o desenvolvimento da doença também está relacionado com a quantidade de príons inoculados no cérebro. Ora, se estes têm a capacidade de danificar os neurônios, quanto maior o número de partículas infecciosas mais rápida será a destruição do tecido cerebral.

O principal tecido afetado pelos príons é o Tecido Nervoso, principalmente o cérebro e a medula espinhal. Porém, o Tecido Muscular Esquelético, em algumas espécies animais como em ratos, também é um local de acumulação e propagação de príons. Esta propriedade varia em diferentes músculos de diferentes regiões do corpo (Bosque *et al.* 2003). A justificativa desta afinidade por determinados tecidos ainda não foi explicada, mas pode estar relacionada à presença de proteínas necessárias à multiplicação dos príons.

Em relação à profilaxia das doenças, há uma variação dependendo da doença e também da espécie animal atingida. Como dito antes, os príons são resistentes a tratamentos que destroem ácidos nucleicos, e conseqüentemente tratamentos que destroem outros patógenos como vírus, bactérias, fungos e protozoários não destroem os príons. Estes são altamente resistentes e devem ser esterilizados por autoclavação em

alta temperatura e por tempo prolongado, no mínimo 134°C por 18 minutos (Black 2002). Porém, existem dados da Organização Mundial de Saúde que relatam que estes agentes podem sobreviver a temperaturas de 360°C durante uma hora.

Uma das maiores preocupações em relação a essas doenças é se podem ser transmitidas entre diferentes espécies, ou seja, se existe uma barreira para que a infecção não ocorra entre diferentes espécies.

O primeiro cientista a sugerir algo sobre a barreira entre as espécies foi Pattison em 1960, quando ele tentou transmitir príons infecciosos de ovelhas para ratos e notou que dificilmente os ratos ficavam doentes.

Este resultado levou os pesquisadores a concluir que as doenças priônicas só podem ser transmitidas em animais da mesma espécie. Porém, sabe-se hoje que a encefalopatia espongiforme bovina foi causada pela ingestão de ração proveniente de carcaças de ovinos contaminados pelo *scrapie*, assim também, doenças priônicas de outros animais supostamente podem ser transmitidas aos seres humanos.

Prusiner também, em seus experimentos transferiu príons de hamster doente para camundongos saudáveis, porém os camundongos não desenvolveram a doença. Ele então, produziu camundongos transgênicos com gene PRP de hamster e posteriormente inoculou príons de hamster doente neste camundongo e obteve o resultado que o animal desenvolveu a doença.

Segundo Prusiner, o gene PRP de camundongo diferencia do gen PRP de hamster em 16 códons num total de 254. E com o seu experimento ele concluiu que a dificuldade de causar doença em camundongo com príon de hamster é devido a essas diferenças nos genes, porque o camundongo transgênico com o gene PRP de hamster desenvolveu a doença.

A conclusão tirada destes experimentos foi a seguinte: o príon infeccioso preferencialmente interage com o príon celular de semelhante composição (Prusiner 1995).

Essa descoberta ajudou a compreender a transmissão de doença priônica de ovinos para bovinos, porque apesar de serem espécies diferentes, o gene PRP de ambos diferem apenas em sete códons. Ao contrário, há uma diferença maior entre o gene PRP humano e bovino, divergindo em mais 30 códons. Sendo assim, a probabilidade de transmissão da encefalopatia espongiforme bovina para humanos seria rara (Prusiner 1995).

Porém, indícios mostram que a ingestão de carne bovina contaminada por príons leva seres humanos a desenvolverem a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob.

A ingestão de carne contaminada pode causar doenças por príons não apenas nos seres humanos, mas também em outros primatas e ratos. Estes animais foram testados experimentalmente, ingerindo carne contaminada e todos adquiriram doença por príons. Além da contaminação através da ingestão de carne, há estudos com a finalidade de descobrir se os príons infecciosos podem ser adquiridos via placenta ou através de fezes contaminadas.

Outro aspecto ainda muito estudado é a possibilidade de seres humanos adquirirem príons através de tratamento dentário com materiais contaminados. Como foi citado anteriormente, os príons são altamente resistentes aos processos atualmente utilizados na esterilização de tais materiais. Além disso, experimentos com hamsters mostraram que estes animais podem adquirir príons infecciosos por esta via.

Estudos mais recentes consideram a possibilidade de que algumas partes da molécula de PrP devem ser particularmente importantes para a interação entre as moléculas de PrP *scrapie* e PrP celular. Glenn C. Telling criou ratos transgênicos contendo um PrP híbrido que consistia de alguns códons de PrP humano e inseriu tecido cerebral de humanos que tinham morrido das formas humanas de doenças priônicas e todos os animais foram afetados.

Portanto, a quebra da barreira entre as espécies depende da conservação de aminoácidos em regiões particulares (Martins 2003).

A seguir serão listadas algumas Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis, bem como suas características.

7.1. *Kuru*

Kuru é uma doença causada por príons que atinge os seres humanos. Foi descoberta na década de 50 pelos pesquisadores Vicent Zigas do Serviço de Saúde Pública Australiano e Daniel Carleton Gajdusek do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, sendo que o segundo ganhou o prêmio Nobel de medicina em 1976.

Eles realizaram os seus estudos em uma tribo dos *Fore* na Papua Nova Guiné, país da Oceania. Na época, neste local, os habitantes da tribo estavam sofrendo

de uma grave doença que atingia o Sistema Nervoso dos indivíduos afetados, levando-os a óbito cerca de um ano após o aparecimento dos sintomas.

No final da década de 50, o *Kuru* era a principal causa da morte entre as mulheres da tribo, e tinha matado tantas que o número de homens ultrapassou o de mulheres na proporção de três para um (Ridley 2001). As crianças também eram atingidas por essa doença. Os menos afetados eram os homens.

Esses pesquisadores descobriram que a causa da doença poderia está relacionada ao canibalismo praticado pelos *fores*. Enquanto algumas tribos em todo o mundo realizam canibalismo em luta com outras com a intenção de devorar os inimigos; através de pesquisas e de relatos, Gajdusek descobriu que os membros da tribo realizavam um ritual fúnebre no qual eles comiam o corpo do parente morto. Esse canibalismo, também denominado pelos antropólogos de endocanibalismo por ocorrer entre membros da mesma tribo, era uma maneira de honrar os parentes mortos.

Os membros da tribo dos *Fore* descreviam estes rituais como “*katim na kukim na kakai*” que significa cortar, cozinhar e comer (Ridley 2001). O corpo do defunto era completamente devorado. Segundo o pesquisador Lindenbaum, com a morte de um indivíduo da tribo, os parentes, principalmente as mulheres, removiam os membros e os órgãos internos incluindo o cérebro. As mulheres e as crianças comiam o cérebro e os órgãos internos, enquanto os homens comiam os músculos.

Foi relatado que em um dos funerais de uma mulher da tribo, em 1954, 12 dos 15 parentes que compareceram ao funeral morreram de *Kuru*, sendo que dos três que não morreram um morreu de outra causa, outra não participou do ritual porque era casada com o mesmo homem da falecida, não podendo participar do funeral de acordo com os costumes da tribo, e a terceira relata que só comeu uma das mãos. Desse modo, Gajdusek compreendeu que os membros da tribo adquiriam a doença devido ao canibalismo.

Os nativos denominaram a doença de *Kuru* devido aos tremores característicos da doença.

Essa doença pode ser estudada através da inoculação de príons de pessoas mortas por *Kuru* em animais de laboratório, principalmente macacos e chimpanzés.

Gajdusek descobriu que, de um a 15 anos após a inoculação com o príon do *Kuru*, os sintomas iniciais começavam com dores de cabeça, pequenas perdas de

coordenação e risadas descontroladas, caracterizando o primeiro estágio da doença. No segundo estágio, as vítimas não conseguiam permanecer de pé, necessitando de muletas para se locomover. No último estágio, as pessoas atingidas sofrem espasmos e não conseguem se mover. Os músculos da deglutição não funcionavam mais e os parentes tinham que pré-mastigar o alimento e pressioná-lo com massagens no esôfago das vítimas (Black 2002). A falta de coordenação característica principalmente do segundo estágio da doença ocorre porque uma das áreas atingidas principalmente é o cerebelo, que é a porção do cérebro responsável pela coordenação dos movimentos. O período entre o primeiro e o terceiro estágio da doença dura cerca de quatro meses, sendo que com um ano desde o aparecimento dos primeiros sintomas a vítima morre.

Outra importante experiência de Gajdusek foi quando ele estudou a destruição dos príons. Juntamente com Paul Brown enterrou no solo cérebros de animais infectados por essas doenças. Deixaram o material intocável por três anos e quando o desenterrou, ainda apresentava infectividade. Eles descobriram que para um material contaminado pelo príon causador de *Kuru* ser esterilizado, o mesmo deveria ser autoclavado a 121°C em 15 psi de pressão por uma hora (Black 2002).

Atualmente, essa doença não existe na Papua Nova Guiné devido à proibição do canibalismo.

7.2. Doença de Creutzfeldt-Jakob

Entre as encefalopatias espongiformes transmissíveis que atingem os seres humanos, a doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais comum e a mais conhecida, pois ocorre em todo o mundo.

Essa doença foi descoberta nas primeiras décadas do século XX pelos cientistas Hans Creutzfeldt e Alfons Jakob, os quais identificaram os primeiros casos da doença.

É uma doença rara, ocorrendo cerca de dois casos por ano nos Estados Unidos (Tortora *et al.* 2000), e pode ser adquirida por infecção. Mais tarde, por volta da década de 60, pesquisas mostraram que injetando extratos de cérebro de pacientes mortos por essa doença em chimpanzés, os animais adquiriam a doença, comprovando assim que ela poderia ser contagiosa. Em 1977, dois epiléticos que tinham sido

submetidos à cirurgia cerebral exploratória com eletrodos em um mesmo hospital desenvolveram essa doença, mesmo depois dos eletrodos terem passado por esterilizações cirúrgicas convencionais (Ridley 2001).

Outras mortes pela doença de Creutzfeldt-Jakob infecciosa também ocorreram em pessoas com problema de desenvolvimento corporal, as quais eram tratadas com hormônio do crescimento produzido a partir de hipófise de cadáveres. Porém, a população necessitada de tal tratamento não corre esse risco hoje, pois o hormônio do crescimento utilizado atualmente é sintético.

Porém, ainda são necessárias grandes medidas de precaução. Pessoas já adquiriram a forma infecciosa da doença através de transplante de córnea. E, para ter certeza de que uma pessoa faleceu vítima dessa doença, é necessário fazer uma autópsia para analisar o estado em que se encontra o encéfalo.

Além das maneiras citadas anteriormente, a doença de Creutzfeldt-Jakob pode ser adquirida hereditariamente. Esses casos herdados somam cerca de 10% a 15% dos casos, manifestando-se por volta dos 60 anos (Prusiner 1995).

Essa forma hereditária ocorre devido a uma mutação no gene PRP. As mutações que levam a essa doença podem ocorrer em dois pontos diferentes do gene. Em um ponto leva à troca do aminoácido da posição 200 da proteína príon de glutamina, que seria o normal, para lisina. Outro ponto de mutação leva a uma troca do aminoácido ácido aspártico da posição 178 para asparagina. Ocorrendo uma ou outra dessas mutações levará ao desenvolvimento da doença.

É caracterizada pela associação de sintomas de demência precoce e sintomas devido a lesões na medula espinhal (Trabulsi *et al.* 2002). Os pacientes apresentam falta de memória crônica, descrita por Creutzfeldt e Jakob como pseudoesclerose espástica, deterioração mental, anormalidades nos movimentos motores e no equilíbrio, e distúrbios visuais e na fala, e em alguns casos incontinência urinária. Com o avanço da doença, agravam-se os sintomas e o indivíduo afetado desenvolve tremores e movimentos repetitivos involuntários (Moraes 2003). A doença é sempre fatal.

7.3. Scrapie

Entre todas as doenças priônicas, o *scrapie* é a mais conhecida e a mais comum, talvez porque foi a primeira a ser estudada. Essa doença afeta ovinos e caprinos desde o século XIII na Inglaterra, porém na época não se sabia o que causava essa doença. Alguns achavam que era uma doença hereditária porque era mais freqüente quando cruzavam indivíduos da mesma família. Porém mais tarde, suspeitaram que seria uma doença infecciosa porque alimentando animais com carcaças de animais doentes eles adquiriam a doença.

Apenas com a descoberta dos príons, ficou claro que se tratava de uma doença hereditária, transmitida por um gene autossômico dominante, e infecciosa, transmitida por contato de animais sadios com tecido contaminado.

Os animais afetados por essa doença, após um período relativamente longo de incubação começam a sentir os sintomas. Um sintoma bem característico é um intenso prurido que faz com que eles fiquem esfregando o seu corpo a tal ponto que ocorre a perda das lãs ou pêlos (Purves *et al.* 2002). Daí o nome da doença “*scrapie*”, do inglês que significa “arranhar, roçar”. Com o desenvolvimento dos sintomas, a vítima também sofre de ataxia, que é uma falta de coordenação motora dos músculos em consequência dos danos no Sistema Nervoso. Todos os sintomas em conjunto levam o animal à morte.

É muito importante fazer um diagnóstico, porém só pode ser feito a partir da análise do tecido cerebral do animal.

Embora pouco divulgados, já houve relatos no Brasil de casos de *scrapie* em rebanhos de animais na Região Sul, mais especificamente no Paraná. Este fato ocorreu com rebanhos de ovinos de uma raça importada dos Estados Unidos em 1989, embora o rebanho tivesse atestado de sanidade aprovado pelo Ministério da Agricultura. Com o aparecimento da doença em alguns indivíduos, todo o rebanho teve que ser sacrificado por medida de precaução por ordens do Ministério da Agricultura. Tal medida teve que ser tomada porque como o período de incubação da doença é longo não dá para saber quais animais estavam infectados. Além disso, em termos econômicos é preciso garantir que a carne exportada pelo Brasil seja de boa qualidade e não apresente riscos.

Outra grande preocupação em relação a esta doença é a capacidade dela ser transmitida a outros animais. Embora não exista nenhum caso de *scrapie* sendo transmitido aos seres humanos, a maioria da contaminação do gado pelo mal da vaca louca provém de uma ingestão de carcaça de ovinos mortos por *scrapie*.

7.4. Encefalopatia Espongiforme Bovina

Também conhecida como mal da vaca louca ou pela sigla BSE do inglês *Bovine Spongiform Encephalopathy*, essa doença ficou bastante conhecida nos anos 90 devido ao grande número de casos ocorridos, os quais foram divulgados pela imprensa, porém já tinha sido descoberta na Inglaterra desde 1986.

No final da década de 70 e início da década de 80, os criadores de gado começaram a alimentar o seu rebanho com ração proveniente de vísceras e ossos de ovinos. Anos mais tarde, os animais começaram a apresentar sintomas característicos de doenças neurodegenerativas. E continuou a prática como uma reação em cadeia porque os animais que morriam eram usados na preparação de ração também. Como o período de incubação da doença é grande, quando a doença começou a ficar preocupante, o número de animais infectados já era alto (Ridley 2001).

Após a descoberta da causa da doença no final da década de 80, o governo inglês decretou uma lei para exterminar com todos os animais infectados, sendo que o governo pagaria 50% do valor por cabeça de gado. Porém, muitos fazendeiros não concordaram. Também exterminar os animais doentes não bastava porque o período de incubação da doença é de dois a oito anos, sendo assim muitos estavam infectados sem apresentar os sintomas.

Conseqüentemente, a manifestação da doença na maioria dos animais ocorreu no final dos anos oitenta e início dos anos noventa. Até Maio de 2000, mais de 176 mil casos haviam sido identificados apenas no Reino Unido (Moraes 2003).

Os principais sintomas da doença são mudanças nos sentidos, nas habilidades mentais e nos movimentos, daí o nome “vaca louca” (Moraes 2003). Os animais vão progressivamente perdendo a coordenação até morrerem.

O que causou mais interesse dos pesquisadores e da população em relação a essa doença é a possibilidade dela ser transmitida ao ser humano pela ingestão

de carne bovina. A princípio, os cientistas achavam que essa possibilidade era descartada. Porém, o surgimento de uma doença em seres humanos com sintomas semelhantes aos da encefalopatia espongiforme bovina causou preocupações porque as doenças humanas causadas por príons só se manifestam na idade adulta e tal doença levou pessoas jovens à morte.

Ainda há necessidade de muita pesquisa sobre esse tema, porém alguns países já tomam algumas medidas de precaução. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou uma resolução em 30 de julho de 2002 e revogada em 14 de novembro de 2002, na qual proíbe o ingresso, a comercialização e o consumo de produtos derivados de tecidos de bovinos, ovinos e caprinos que tenha risco de estarem infectados.

Há pouco tempo que começaram a proibir em vários países o uso de ração contendo derivados de origem animal para a alimentação de bovinos. Porém, existem muitos criadores de gado que insistem em alimentar o seu rebanho com estas rações.

7.5.Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD)

A nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob talvez seja a doença por príon humana mais difundida nos meios de comunicação e a que mais apavora a população em geral. Esta doença é a forma humana da doença da vaca louca, que provavelmente foi adquirida a partir do consumo de carne bovina contaminada.

A diferença entre esta variante e a doença clássica de Creutzfeldt-Jakob, é que a segunda só se desenvolve em torno dos 60 anos de idade, enquanto a nova variante foi responsável por mortes de inúmero jovens. Essa questão levou os cientistas a acreditarem que não se tratava da forma herdada da doença, a qual só surge em uma idade avançada, nem da forma transmitida através de materiais cirúrgicos contaminados porque as vítimas não tinham sido submetidas a cirurgias cerebrais. Era então uma nova forma que apareceu devido à ingestão de carne infectada.

Para alcançar o cérebro, os príons ingeridos juntamente com a carne bovina percorrem uma via até alcançar o Sistema Nervoso. Como eles são resistentes às enzimas proteases, eles não são digeridos. Porém, ainda não está totalmente definido

como os príons chegam ao cérebro. Algumas pesquisas sugeriram que células M, as quais são portadoras de antígenos e patógenos, são responsáveis pelo transporte de príons até o Sistema Nervoso. Dependendo do hospedeiro, outros tecidos do Sistema Linforreticular são locais onde os príons se multiplicam e se acumulam. Através do Sistema Linfático, os príons alcançam o Sistema Nervoso Periférico e chegam até o cérebro, podendo também chegar diretamente via nervo vago ou através da medula espinhal (Weissmann *et al.* 2003).

Células B maduras estão indiretamente relacionadas à replicação de príons, pois estas são responsáveis pela maturação de células dendríticas foliculares nas quais os príons se multiplicam e acumulam. Porém, na ausência de células dendríticas foliculares, estes agentes infecciosos também têm a capacidade de se multiplicar. (Weissmann *et al.* 2003). Essas vias podem variar dependendo da quantidade de príons ingeridas.

Alguns anos após a ingestão da carne contaminada, os sintomas começam a aparecer. No início há sensações de ansiedade e depressão, progredindo em alguns meses para perda de memória, confusão, levando a pessoa a ficar incapaz de reconhecer os próprios familiares (Yam 2003).

O maior número de casos dessa doença ocorreu na Grã-Bretanha, num total de cerca de 100 pessoas de acordo com o Departamento de Saúde do Reino Unido. Existe uma suspeita que os pacientes que morreram atingidos por esta doença no Canadá ingeriram carne contaminada quando estiveram na Grã-Bretanha. Porém, mesmo com esses relatos muitos países deixaram de importar carnes provenientes do Canadá. Outros países como a França, a Irlanda também registraram casos da doença.

É difícil saber o número de pessoas que foram contaminadas porque a nvCJD tem um período de incubação muito longo, cerca de 5 anos, de acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde. O desenvolvimento da doença dependerá da quantidade de carne contaminada que foi ingerida e do tipo carne. Por exemplo, carnes processadas, como lingüiças, geralmente apresentam pedaços de cérebro, oferecendo assim um maior risco (Yam 2003).

Segundo alguns pesquisadores, fatores genéticos também influenciam. Uma alteração no códon 129 do gene PRP torna pessoas mais susceptíveis a infecção (Brown *et al.* 2003).

Há várias descobertas que indicam a presença dos príons no plasma sanguíneo. Há uma substância presente no plasma que é capaz de aderir aos príons patogênicos e não aos normais, podendo ser detectada a presença da forma anormal. Entretanto, o diagnóstico que identifica precisamente esta doença é a análise do cérebro das vítimas.

7.6. Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

É uma doença muito rara, sendo cerca de 10 a 20 vezes menos freqüente que a doença de Creutzfeldt-Jakob.

É quase sempre hereditária, causada por uma mutação no gene PRP. É ocasionada por uma mudança no códon 102, que no gene normal codifica uma prolina e o mutante que leva a essa doença codifica uma leucina no mesmo local. Esta mutação é encontrada apenas em poucas famílias.

Como as outras doenças por príons causadas por mutações genéticas, a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker só se manifesta na idade adulta. O período de incubação da doença é de 2 a 10 anos.

Os sintomas começam por uma ataxia, com movimentos inseguros e dificuldade para se locomover. Com o desenvolvimento da doença, a perda da coordenação motora vai ficando mais acentuada, e o paciente apresenta demência. Outros sintomas podem incluir dificuldades na fala, movimentos involuntários dos olhos e distúrbios visuais, podendo levar à cegueira. O paciente pode adquirir infecções secundárias como pneumonia devido à dificuldade de se alimentar (Moraes 2003).

Dificilmente esta doença pode ser diagnosticada antes da manifestação dos sintomas. Os tratamentos existentes podem prolongar a degeneração do Sistema Nervoso, porém não há cura.

7.7. Insônia Familiar Fatal

Foi descoberta por Elio Lugaresi e Rosselia Medori em 1986 (Prusiner 1995).

É adquirida principalmente de modo hereditário, devido a uma mutação no gene PRP. Esta mutação leva a uma troca do aminoácido 178 da proteína príon de ácido aspártico para asparagina e do aminoácido 129 de valina para metionina.

Das doenças causadas por príons, esta é considerada a mais horrível, sendo manifestada após os 40 anos.

O principal sintoma que caracteriza esta doença é uma grave insônia, acompanhada de distúrbios da atenção e da memória. Esta insônia ocorre porque a principal região afetada é o tálamo, o qual entre outras funções é o centro cerebral do sono (Ridley 2001).

Além disso, o paciente apresenta dificuldades de micção, constipação intestinal, aumento da temperatura corporal, salivação, lacrimejamento excessivo, tremores e alterações hormonais (Santos *et al.* 2001).

Atualmente não há nenhum tipo de tratamento para esta doença.

8. TRATAMENTO PARA AS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Como citado anteriormente, não há cura para as doenças causadas por príons. Todavia, atualmente muitas pesquisas estão sendo feitas acerca de drogas capazes de amenizar a destruição progressiva dos neurônios.

Um dos tratamentos é com a droga quinacrina usada para prevenir e tratar a malária. Esta droga age impedindo a agregação dos príons patogênicos em cultura de células *in vitro* (Linden 2003).

Outra droga que evita a agregação dos príons usada nestes estudos é a clorpromazina. Este medicamento é usado para tratar pacientes com esquizofrenia. Esta droga também inibe a conversão de príon normal em patogênico (Wong 2003).

Segundo a pesquisadora Kate Wong, a quinacrina é mais potente que a clorpromazina.

Todas esses tratamentos estão sendo testados em ratos e em cultura de células humanas. Porém, uma droga chamada pentosan polysulphate foi injetada no cérebro de um paciente de 19 anos que tem a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob. Segundo o médico que o acompanha, ele teve algumas melhoras nos sintomas.

O importante é que existe um consenso entre os pesquisadores que ainda não há nenhum tipo de cura para as encefalopatias causadas por príons. Devido a essa ausência de cura, a organização Mundial de Saúde publicou algumas normas principalmente para evitar o consumo de carne contaminada. Os consumidores de carne devem evitar a ingestão de carne que não tenha passado por um processo de inspeção. Outra questão está relacionada à parte do animal que está sendo consumida, porque os príons dificilmente se agregam nos músculos dos bovinos, e sim no cérebro e medula espinhal.

9. CONCLUSÃO

A descoberta e conseqüentemente todos os estudos acerca dos príons são muito recentes. Ainda há grande necessidade de muitas pesquisas e descobertas sobre cada característica dos príons e principalmente sobre sua maneira de causar doenças.

No que diz respeito à cura dessas doenças, há uma busca por drogas que sejam capazes de impedir que a proteína príon patogênica transforme a normal em forma anômala também.

Enquanto a ciência desconhece a cura para as encefalopatias espongiformes transmissíveis, é necessário que cada país tome medidas de controle para evitar a proliferação de doenças em animais, principalmente naqueles que são fonte de alimentos e outros produtos para os seres humanos. Em relação a esta questão, é importante considerar que bovinos, por exemplo, são herbívoros e devem ser alimentados de ração que tenha fonte de proteína vegetal e não animal. Sendo que todos os animais que apresentarem os sintomas dessas doenças devem ser incinerados.

Em relação às doenças típicas de seres humanos, é de fundamental importância que haja uma esterilização de instrumentos cirúrgicos e hospitalares em geral. Tal esterilização deve ser capaz de destruir príons e não apenas outros microorganismos.

Visto que ainda não há cura para as doenças causadas por príons, o fundamental é preveni-las.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLACK, J. *Microbiologia: fundamentos e perspectivas*. 4ª ed, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2002. 829p.

BOSQUE, P., RYOU, C., TELLING, G., PERETZ, D., LEGNAME, G., DEARMOND, S. & PRUSINER, S. *Prions in skeletal muscle*. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi>>. Acesso em: 01 nov. 2003.

BROWN, P., WILL, R., BRADLEY, R., ASHER, D., & DEWILER, L. *Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns*. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod>>. Acesso em: 01 out. 2003.

ÉTIENNE, J. *Bioquímica genética e biologia molecular*. 6ª ed, Editora Santos, São Paulo, SP, 2003. 504p.

LINDEN, R. Doenças por príons. *Ciência Hoje*, v.33, n.194, p. 18-25. 2003.

MARTINS, V.R. *Prion celular e infeccioso*. Disponível em: <<http://www.biotechnologia.com.br>>. Acesso em 30 ago. 2003.

MORAES, I. *Encefalopatias espongiforme transmissíveis: uma visão geral a respeito do assunto*. Disponível em: <<http://www.uff.br/fisiovet>>. Acesso em 19 set. 2003.

NELSON, D. & COX, M. *Lehninger Princípios de bioquímica*. 3ª ed, Editora Sarvier, São Paulo, SP, 2002. 975p.

PRUSINER, S. Molecular biology of prion diseases. *Science*, v.252, p. 1515-1516. 1991.

PRUSINER, S., COHEN, F., PAN, K., HUANG, Z., BALDWIN, M. & FLETTERICK, R. Structural clues to prion replication. *Science*, v.264, p. 530- 531. 1994.

PRUSINER, S. The prion diseases. *Scientific American*, v.272, p.48. 1995.

PURVES, W.K., SADAVA, D., ORIANIS G.H. & HELLER, H.C. *Vida: a ciência da biologia*. 6ª ed. Editora Artmed, Porto Alegre, RS, 2002. 1126p.

RIDLEY, M. *Genoma*. 1ª ed, Editora Record, Rio de Janeiro, RJ e São Paulo, SP, 2001. 398p.

SANTOS, A., OLIVEIRA, R., & FIGUEIREDO, V. *Estudo da ocorrência das encefalopatias espongiformes transmissíveis (doença de Creutzfeldt-Jakob e sua variante) no estado de São Paulo na década de 90*. Monografia, Especialização Epidemiologia Aplicada às Doenças Transmitidas por Alimentos, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2001.

STRYER, L. *Bioquímica*. 4ª ed, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1996. 1000p.

TORTORA, G., FUNKE, B. & CASE, C. *Microbiologia*. 6ª ed, Editora Artmed, Porto Alegre, RS, 2000. 827p.

TRABULSI, L., ALTERTHUM, F., GOMPERTZ, O.F. & CANDEIAS, J.A.N. *Microbiologia*. 3ª ed., Editora Atheneu, São Paulo-SP, Rio de Janeiro-RJ, Ribeirão Preto- SP e Belo Horizonte- MG, 2002. 586p.

VOET, D., VOET, J. & PRATT, C. *Fundamentos de bioquímica*. 1ª ed, Editora Artmed, Porto Alegre, RS, 2002. 931p.

WEISSMANN, C., ENARI, M., KLÖHN, P., ROSSI, D. & FLECHSIG, E.
Transmission of prions. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi>>. Acesso em:
01 nov. 2003.

WONG, K. *Old drugs show new promise in combating prion disease*. Disponível:
<<http://www.sciam.com>>. Acesso em 01 out. 2003.

YAM, P. *Mad cow's human toll*. Disponível em: <<http://www.sciam.com>>. Acesso em
07 set. 2003.

