



■ ANTÓNIO PIEDADE
Bioquímico
momentum@diariocoimbra.pt

Caminhos neuronais

Caminho adentro um trilho florestal debruado por pinheiros e eucaliptos. As folhas acompanham-me com os versos do poeta andaluz, Manuel Machado: "...caminante no hay camino, se hace el camino al andar". De facto, só ao caminhar desvendo o fluir do caminho, os seus trilhos efluentes, as suas sendas que ficam inexoráveis para trás.

Caminho à beira-mar com a água salina a ondular a areia em vagas pulsantes. A cada onda, desaparecem os rastros dos meus passos. É como se a água levasse o caminho feito. A cada onda, renova-se o areal horizonte de meus passos futuros, como se uma nova

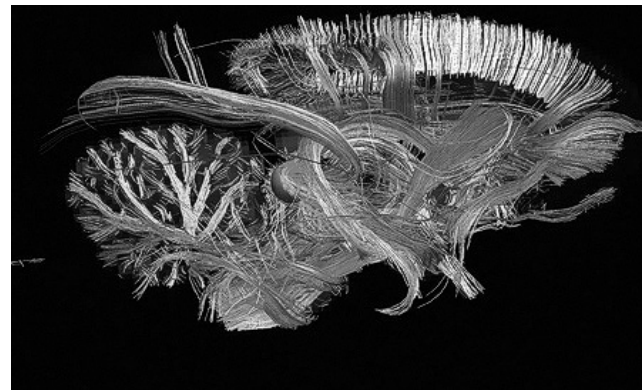
folha se esbranquiçasse para receber, novamente virgem, o traço seguinte.

Caminho ao longo de um axónio imaginário, prolongamento celular nervoso que nasce do corpo neuronal e se espraia até à enseada da sua ligação, ou sinapse, com o neurónio a quem passa o testemunho de uma mensagem que flui. Flui como uma onda salina de potássio e sódio, propulsionada por uma acção potencial de natureza electroquímica. A passagem de testemunho tem cambiantes químicos que modelam a mensagem com neurotransmissores específicos: serotonina e noradrenalina associadas ao "humor"; dopamina ao

controlo motor; acetilcolina à aprendizagem e memória; ácido gama-aminobutírico à inibição; glutamato e aspartato à estimulação; et cetera.

A vaga neurotransmissora banha o neurónio pós-sináptico, passo seguinte, e uma nova onda se espoleta e conflui com milhares de outras vindas de tantos outros neurónios, numa raiz dendrítica que se encorpa no integrante corpo celular.

E assim, de sinapse em sinapse, passo a passo, a mensagem faz o seu caminho e a via neuronal se estabelece, conseqüente, numa acção causal de efeitos complexos ainda pouco estabelecidos, porque



muitos são os caminhos e ainda mais as suas intercomunicações em rede.

Constelações neuronais em estruturas cerebrais específicas, delineiam caminhos e destinos ainda por identificar e relacionar com acções e sensações, com pensamentos e palavras.

Alguns peregrinos destas neuronais demandas, como Xim Jin e

Rui M. Costa, encontraram em faróis banhados por vagas dopaminérgicas, os contornos iniciais e finais de gestos sequenciais (<http://www.nature.com/nature/journal/v466/n7305/abs/nature09263.html>).

Outros peregrinos, como Vivien Chevalyere e Steven A. Siegelbaum, percorreram os caminhos definidos por diferentes tipos de

neurónios piramidais que se alinham no hipocampo e que se sabiam estarem envolvidos, de alguma forma, no estabelecimento de uma memória espacial essencial à repetição do gesto (<http://www.cell.com/neuron/retrieve/pii/S0896627310002849>). Especificamente, identificaram que neurónios piramidais, do tipo CA2, desempenham um papel que inverte a força das vagas no palco sináptico: "dão" mais ímpeto às mensagens longínquas vindas do córtex e "abafam" as dos seus vizinhos piramidais do tipo CA3, neurónios também do hipocampo.

Um dia, se o sonho tiver natureza neuronal, peço emprestado o verso ao poeta luso António Gedeão e digo que "Eles nem sabem nem sonham, que o sonho comanda a vida" e que é pelo sonho que caminhamos!

Doenças de Parkinson e de Huntington: melhor compreensão dos distúrbios motores

A propósito do artigo do Investigador Rui M. Costa, recém-publicado na revista Nature (<http://www.nature.com/nature/journal/v466/n7305/abs/nature09263.html>), entrevistei a Professora Doutora Ana Cristina Rego*, especialista em doenças neurodegenerativas como as de Parkinson e de Huntington.

A.P. No artigo do Investigador português Rui Costa (e de Xim Jin), são identificados padrões de actividade neuronal, associados à aprendizagem e reprodução de movimentos repetitivos, numa estrutura específica do cérebro, muito "antiga" na evolução deste órgão: os gânglios basais. Qual é, para si, a principal contribuição deste trabalho para o estado actual do conhecimento nas neurociências?

C. R. O artigo publicado recentemente na revista Nature por Jin e Costa demonstra que o neurotransmissor dopamina desempenha um papel importante na iniciação e terminus de movimentos sequenciais específicos. A dopamina é libertada de células nervosas que constituem a substância nigra, uma área cerebral da matéria cinzenta profunda, mergulhada na substância branca. A iniciação dos movimentos tinha sido anteriormente associada ao estriado, onde existem células nervosas ou neurónios que libertam o neurotransmissor inibitório GABA. Curiosamente, a dopamina é libertada de células nervosas que partem da substância nigra para o estriado, e estas duas estruturas cerebrais fazem parte de uma estrutura mais abrangente denominada por gânglios basais ou gânglios da

base. Por sua vez, o estriado comunica com o tálamo através de dois circuitos (directo e indirecto) que enviam informação para o córtex motor, uma estrutura cerebral que (tal como o nome indica) é responsável pelo controlo do movimento. Os autores deste estudo identificaram uma nova função da dopamina neste circuito neuronal, que até agora não tinha sido estudada. Mais concretamente, os autores definiram um papel importante dos gânglios da base na aprendizagem e consolidação de acções sequenciais, i.e. realizadas com uma sequência definida.

A.P. Restringe-se a contribuir para uma melhor compreensão dos distúrbios motores em algumas doenças neurodegenerativas, ou os resultados agora divulgados podem contribuir para a compreensão de outros processos cerebrais como sejam o da aprendizagem e o da memória?

C. R. Os resultados obtidos neste estudo são importantes para compreendermos melhor os distúrbios dos movimentos que ocorrem em várias doenças neurodegenerativas, nomeadamente a doença de Parkinson e a doença de Huntington. Nestas doenças ocorre uma disfunção de estruturas cerebrais que fazem parte dos gânglios da base: a doença de Parkinson afecta selectivamente os neurónios dopaminérgicos da substância nigra, enquanto a doença de Huntington afecta os neurónios do estriado. Os distúrbios motores nestas doenças incluem, de entre outros, uma incapacidade de aprendizagem na realização de movimentos sequenciais. Na doença de Parkinson,

em particular, é conhecida a dificuldade de iniciação de movimentos pelos doentes na ausência de pistas que os façam movimentar.

Para além disso, este estudo permite compreender melhor os processos que regulam a memória não declarativa ou implícita. Esta é um subtipo de memória dos procedimentos ou habilidades; é uma memória "inconsciente", i.e., que nos permite fazer algo que não sabemos explicar como. Por exemplo, esta memória permite-nos adquirir facilmente os movimentos e atitudes necessários para andar de bicicleta ou tocar piano. Este tipo de memória distingue-se da memória declarativa. Esta última é uma memória 'consciente', que nos permite armazenar nomes, factos, datas. A memória declarativa subdivide-se em memória de curta e de longa duração. A transferência de informação para a memória de longa duração, e que possibilita o processo de aprendizagem, envolve a intervenção de estruturas cerebrais profundas, nomeadamente o hipotálamo e o tálamo. Curiosamente, a actividade do tálamo controla os nossos movimentos e é regulada por células nervosas que partem do estriado, uma das estruturas cerebrais que recebe o neurotransmissor dopamina.

A.P. As experiências descritas e cujos resultados são apresentados e discutidos neste artigo, foram efectuadas em murganhos, uma espécie (Mus musculus) de pequenos roedores muito utilizada neste tipo de investigação. Os resultados obtidos com estes animais podem ser transpostos



directamente para compreendermos os mesmos processos no cérebro humano? Porquê?

C. R. Os murganhos, também designados por 'ratinhos' (por serem roedores pequenos), são geralmente utilizados como animais de laboratório. Existem duas vantagens na utilização destes animais como modelo de estudo a nível experimental: i) os circuitos cerebrais destes mamíferos são semelhantes aos existentes no cérebro humano; ii) podem-se produzir facilmente 'ratinhos' transgénicos, i.e., animais geneticamente modificados, que permitem responder a questões científicas muito específicas. No estudo publicado por Jin e Costa, em particular, foram utilizados 'ratinhos' transgénicos que não expressam ('knock-out') uma proteína (a subunidade NR1) dos receptores para o neurotransmissor glutamato. Estes receptores 'comunicam' com a dopamina a nível do estriado. Desta forma, o 'knock-out' da subunidade NR1 foi feito especificamente na área do estriado, permitindo avaliar a funcionalidade das células nervosas desta área cerebral.

A.P. Também interessante, é o destes investigadores reportarem terem conseguido detectar neurónios ou circuitos neuronais, que aparentam estar envolvidos

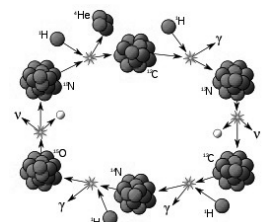
na decisão de iniciar e terminar um determinado movimento ou sequência de movimentos. Sendo os síndromas de Parkinson e Huntington acompanhados por distúrbios no controlo motor, poderão estes circuitos neuronais ser uns bons alvos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para estas doenças? Qual o horizonte temporal para que isso se possa traduzir em algo útil aos doentes?

C. R. Os circuitos neuronais da via nigroestriatal (da substância nigra para o estriado) são alvos relevantes para o desenvolvimento e aplicação de novas estratégias terapêuticas para as doenças do movimento, tais como a doença de Parkinson e a doença de Huntington. No âmbito da doença de Parkinson já são actualmente utilizados fármacos que mimetizam a dopamina e que actuam em receptores para este neurotransmissor, situados nos neurónios do estriado. Contudo, a sua eficácia é ainda limitada. Nesta perspectiva, o trabalho agora publicado por Jin e Costa na revista Nature amplia o conhecimento sobre a função das estruturas cerebrais que fazem parte dos gânglios da base, e nomeadamente sobre a via nigroestriatal, abrindo novas perspectivas para a implementação de novas terapias. O horizonte temporal para que este conhecimento a nível experimental se traduza em algo útil para os doentes, nomeadamente a recuperação do movimento coordenado, nunca será menor do que 10 a 20 anos.

*Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina
Investigadora Principal do Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC)
Universidade de Coimbra

PERGUNTA DA SEMANA

■ Em estrelas com a mesma massa do que o Sol, não se verificam condições de pressão e temperatura suficientes para a nucleossíntese de elementos mais pesados do que o carbono. De facto neste tipo de estrelas com massa da mesma ordem de grandeza do que a do Sol, a principal reacção de fusão nuclear é a que origina núcleos de Hélio a partir de Hidrogénio, e de carbono a partir da fusão de hélio no processo designado por triplo-alfa. É de referir também a importância do ciclo catalítico carbono-nitrogénio-oxigénio para a energética destas estrelas. A geração de núcleos mais pesados só ocorre em estrelas massivas de pelo menos 4 vezes a massa do Sol, originando núcleos de oxigénio, magnésio, sódio, néon, a partir da fusão de carbono. Assim, onde é que se formaram os outros elementos mais pesados, como o Ferro, que formam o nosso planeta Terra?



Responda para:
momentum@diariocoimbra.pt