

## ARTIGO DE REVISÃO

### mRNAs no mecanismo protetor dos neurônios durante a Progéria

mRNAs in the protective mechanism of neurons during Progeria

Rocha GG<sup>a</sup>, Borda CC<sup>a</sup>

a: Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU; Av. Santo Amaro, 1239, Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04505-002

#### RESUMO

Progéria ou Síndrome de Hutchinson-Gilford é uma doença rara, fatal e de envelhecimento precoce que se manifesta nos primeiros anos de vida. A finalidade deste trabalho é apresentar a ação dos microRNA's no mecanismo protetor dos neurônios durante a progéria em associação com as manifestações clínicas da doença. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com revisão em artigos técnico-científicos. O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas dos pacientes, tais como esclerodermia, alopecia, aterosclerose, doença cardiovascular, entre outros, enquanto o tratamento existente é a base de medicamentos que visam apenas minimizar os sintomas. O gene causador da progéria é chamado LMNA, responsável pela produção de uma proteína anormal chamada progerina, que acumula-se nas células impedindo a regeneração dos tecidos. Apesar das anomalias que acometem tecidos e órgãos dos indivíduos afetados pela doença, sua memória e função motora permanecem intactas, graças a um mecanismo molecular envolvido na proteção dos neurônios, o microRNA, miR-9, que é expresso unicamente pelas células nervosas e atua como inibidor na expressão do gene LMNA. De acordo com o propósito da pesquisa, o resultado apurado foi satisfatório, uma vez que a progerina é expressa por todos os tipos de células, exceto pelas cerebrais, poupando assim, a capacidade de raciocínio dos portadores da síndrome. Portanto, é possível concluir que a progéria permite a estas crianças usufruir das funções mais simples até as mais complexas, ao mesmo tempo em que os típicos sinais e sintomas da doença vão progredindo consideravelmente, até levá-las a morte.

**Palavras-chave:** Síndrome de Hutchinson-Gilford, progéria, gene LMNA, envelhecimento precoce, doença genética, microRNA.

## **SUMMARY**

Progeria syndrome or Hutchinson-Gilford is a rare, fatal and premature aging disease that manifests early in life. The purpose of this paper is to present the action of microRNA's in the protective mechanism of neurons during progeria in association with the clinical manifestations of the disease. For this, a literature search was performed with revision in technical and scientific papers. The diagnosis is based on clinical manifestations of the patients, such as scleroderma, alopecia, atherosclerosis, cardiovascular disease, among others, while the existing treatment is based on drugs which are intended only to minimize the symptoms. The causative gene is called progeria LMNA, responsible for the production of an abnormal protein called progerina, which accumulates in the cells causing significant molecular defects, such as premature cell death. Although the abnormalities that affect tissue and organ of individuals affected by the disease, its memory and motor function remain intact thanks to a molecular mechanism involved in protecting neurons microRNA, miR-9, which is expressed only by nerve cells and acts as inhibitor in the expression of LMNA gene. According to the research purpose, the result obtained was satisfactory, since progerina is expressed by all cell types except for the brain, thus saving the reasoning ability of patients with the syndrome. Therefore, we conclude that the progeria allows these children enjoy the simplest to the most complex functions at the same time that the typical signs and symptoms of the disease will progress considerably, to lead them to death.

**Key-words:** Hutchinson-Gilford syndrome, progeria, LMNA gene, premature aging, genetic disease, microRNA.

## **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Progéria ou Síndrome de Hutchinson-Gilford, como também é conhecida, foi descrita pela primeira vez no século XIX por dois médicos ingleses. Trata-se de uma doença genética da infância, incomum e mortal<sup>1</sup>.

A doença manifesta-se casualmente, afetando um entre milhões de recém-nascidos, desde a sua identificação mais de 100 casos foram relatados. São os indivíduos da raça branca que adquirem maior probabilidade no desenvolvimento da doença, em mais de 90% dos casos. A progeria atribui, às crianças afetadas, envelhecimento prematuro num ritmo anormal, capaz de provocar injúrias aos sistemas corporais<sup>2</sup>.

Embora os bebês com progeria nasçam aparentemente saudáveis, eles passam a exibir sinais de envelhecimento antes mesmo de completarem dois anos de idade. Essa condição leva a redução de massa corpórea, diminuição da estatura, à doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo que afeta a pele e tem início a queda de pêlos e cabelos<sup>2</sup>.

### **Manifestações clínicas**

Entre os sinais e sintomas manifestos podemos citar cabelo, sobrancelhas e cílios rarefeitos ou ausentes, desproporção craniofacial com face pequena e estreita, veias perceptíveis devido à calvície, olhos protuberantes, deformação mandibular, formação dentária irregular e tardia, ossos do membro superior apresentando pequeno tamanho, malformação que consiste na aproximação dos joelhos e no afastamento dos pés, articulações evidentes, crescimento retardado e características sexuais inacabadas, contudo suas funções cognitiva e motora permanecem intactas<sup>2</sup>. Outros sinais são enfermidades cardíacas, doenças inflamatórias crônicas, lesão isquêmica do músculo cardíaco, derrame cerebral e perda de gordura subcutânea. Episódios cardíacos e cerebrais comprometem esses indivíduos e podem leva-los à morte precocemente<sup>3</sup>.

### **Progeria x genética**

A Síndrome de Hutchinson-Gilford não está ligada aos cromossomos sexuais, o que significa que, tanto os indivíduos do sexo feminino quanto masculino poderão ser afetados, bastando que apenas uma cópia do gene dos progenitores seja alterada para que a doença se manifeste<sup>1</sup>.

Em 2003 pesquisadores chegaram à conclusão que a progeria está ligada a uma alteração genética em regiões codificantes do mRNA do gene LMNA. Este gene mutante está presente no cromossomo primeiro do cariótipo humano, codifica as laminas A e C,

onde ocorre troca de bases nitrogenadas (C.1824C> T) e também codifica uma rede de proteínas filamentosas encontradas na carioteca que mantém o arcabouço nuclear das células<sup>4</sup>.

As lamina A e C são proteínas estruturais do invólucro nuclear que promovem força mecânica às células e conferem suporte às membranas nucleares. Entretanto, somente a lamina A é afetada pela doença<sup>5</sup>. Ambas são produzidas a partir de informações fornecidas pelo gene LMNA, e estão presentes em grande parte nos tecidos corporais, e ainda possuem cadeias polipeptídicas indiferenciáveis, porém a mutação genética afeta somente a lamina A, causando alterações na sequência nucleotídica. Juntas, participam da arquitetura celular, são fibras proteicas responsáveis por conferir resistência mecânica aos tecidos do corpo, trata-se de uma rede de proteínas encontradas logo abaixo da membrana nuclear interna. Antes de se aderir à lâmina nuclear, a lamina A passa por algumas etapas no interior da célula, resultando inicialmente, na proteína prelamina A. Em contrapartida, a lamina C não é submetida a quaisquer mudanças para sua adesão à lâmina nuclear<sup>6</sup>.

Habitualmente, o núcleo exibe forma esférica sem imperfeições, porém devido essa intervenção genética, o núcleo das células assume formato atípico, condição que encerra a atividade celular inesperadamente, bloqueando a renovação tecidual<sup>4,7</sup>.

Uma alteração na sequência de bases da molécula de DNA, constituinte do gene LMNA, leva a síntese anômala da proteína lâmina A, a chamada progerina, presente no folheto interno do envoltório nuclear. Essa proteína é manifesta por tipos celulares diversificados, como as células do tecido muscular não estriado, as células que recobrem o interior dos vasos sanguíneos e por células presentes no tecido conjuntivo, responsáveis pela produção dos componentes da matriz extracelular<sup>3</sup>.

Outra maneira menos provável para manifestação da Síndrome de Hutchinson-Gilford está relacionada com a perda rápida e gradual dos telômeros. Não distante a eles, encontram-se genes que podem ser deletados devido aos sucessivos processos de multiplicação celular, assim como as extremidades dos cromossomos podem ser deterioradas<sup>8</sup>.

### **Mutação no gene LMNA**

Diferentemente dos núcleos ovais das células saudáveis, as células afetadas pela síndrome apresentam núcleos estruturalmente irregulares. Em condições normais, o gene LMNA sintetiza a proteína prelamina A que necessita, preso à sua extremidade, de um isoprenóide de 15 carbonos, a fim de anexar a proteína à plasmalema do núcleo. Nas células saudáveis, esse isoprenóide é retirado, e esse processo inexistente na progeria devido à mutação e à progerina, que continua anexada à plasmalema, causando sérias injúrias<sup>7</sup>.

Esta mutação ativa um sítio de splicing que provoca a deleção de 50 aminoácidos do terminal carboxílico da prelamina A. Na progeria, o sítio de reconhecimento da metaloprotease ZMPSTE24 que requer a clivagem da prelamina A está mutado, o que a faz permanecer farnesilada e ancorada ao envoltório nuclear, dando origem à forma anormal da prelamina A denominada progerina<sup>9</sup>.

### **MicroRNAs e seu papel no envelhecimento**

Estudos mostraram pequena quantidade de progerin nas células neuronais de camundongos que carregam o gene causador da progeria. Foi possível identificar que a discrepância em relação a quantidade das proteínas lamina A e C cerebrais não tinham relação com diferenças do splicing diferencial, mas sim à manifestação de miR-9 nas células nervosas. O processo de formação do mRNA a partir da cadeia de DNA das lamina A e C possuem regiões não codificantes. Esse processo, porém, permite que apenas a lamina A, por intermédio de um sítio ativo, seja regulada por miR-9. O bloqueio in vitro desse micro-RNA em células nervosas promoveu elevação da quantidade de lamina A. Tal conclusão foi importante para testes em seres humanos, uma vez que a diferenciação de células nervosas a partir de células iPS foram examinadas em indivíduos com progeria. Células estaminais do cérebro provenientes de células iPS promovem baixa expressão de lamina A em indivíduos portadores da síndrome de Hutchinson-Gilford, além de expressarem elevada quantidade de miR-9, o que favorece a proteção das células neuronais<sup>5</sup>.

Devido à importância dos micro-RNA's no processamento da informação gênica, pesquisadores aplicaram estudos informatizados para o reconhecimento destes na ligação a regiões não codificantes do mRNA, codificador da lamina A. Tal pesquisa apontou o micro-RNA miR-9 presente de forma abundante nas células nervosas, capaz

de liga-se a regiões não codificantes da lamina A, além de sua participação sobre um dos efeitos mais significativos da doença, alterações no formato nuclear. Contudo, pesquisadores chegaram à conclusão que a manifestação de mir-9 nos neurônios é responsável por manter intactas a inteligência e as funções motoras de indivíduos afetados pela Síndrome de Hutchinson-Gilford<sup>11</sup>.

### **Cardiologia**

Indivíduos acometidos pela síndrome de Hutchinson-Gilford têm grandes chances de apresentarem infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em qualquer fase da vida. A administração de baixa dose de aspirina fornece consideráveis vantagens quanto maior o perigo oferecido pelo sistema circulatório. Essa dose auxilia a evitar trombose, isquemia transitória, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio por impedir a formação do tampão plaquetário<sup>7</sup>.

### **Neurologia**

Acidente vascular encefálico (AVE) e disfunções cerebrais são as condições que levam o indivíduo com progeria ao estado doentio e à morte. Gradativamente, o fluxo sanguíneo que segue para o cérebro se torna vagaroso, o que favorece o aparecimento de coágulos sanguíneos que podem ou não provocar AVE e ainda episódios transitórios neurológicos. Para driblar a obstrução, os sistemas arterial e venoso constroem canais opcionais de fluxo sanguíneo, na tentativa de fornecer oxigenação às regiões cerebrais antes irrigadas pelos vasos estenosados. Entretanto, esses novos condutores sanguíneos são de pequeno tamanho e menos resistentes, além de se tornarem vulneráveis à força exercida pelo sangue contra a parede das artérias<sup>7</sup>.

### **Dermatologia**

O sinal inicial de mudanças em uma criança afetada pela síndrome de Hutchinson-Gilford está no aspecto da pele, que apresenta regiões de hiperpigmentação e na formação de placas esclerodermiformes que se formam na região abdominal. Contudo, a perda de elasticidade da pele compromete estruturas ósseas e tecidos musculares da caixa torácica<sup>7</sup>.

## **Progéria e o envelhecimento**

A síndrome de Hutchinson-Gilford não copia o processo fisiológico habitual de envelhecimento, pois os indivíduos com progeria são acometidos por doenças ou condições características dessa fase da vida. A progerina não é encontrada somente nas células de pessoas com a doença, mas também em células saudáveis, ao passo que envelhecem. A partir da obtenção de fragmentos de pele provenientes de indivíduos idosos, é possível detectar a presença desta proteína. Em contrapartida, esta mesma análise feita com pessoas mais jovens evidencia pouquíssima quantidade ou mesmo a inexistência de progerina<sup>7</sup>.

## **Diagnóstico**

Anteriormente, a investigação da síndrome de Hutchinson-Gilford baseava-se em dados clínicos, radiológicos. Hoje, pesquisadores sabem que a síndrome é resultado da mudança de apenas uma entre inúmeras bases nitrogenadas que compõem o DNA. Essa alteração é detectada através do sequenciamento do gene, portanto a progeria também pode ser detectada através de avaliação genética<sup>12</sup>.

## **Tratamento**

Ainda não existe tratamento concreto para a doença, apenas testes medicamentosos com uso de um inibidor de farnesiltransferase (FTI), pravastatina e zoledronato. Essas drogas têm a função de impedir a síntese ou ligação do isoprenóide à proteína mutante<sup>7</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por se tratar de uma doença rara, a síndrome de Hutchinson-Gilford apresenta diagnóstico de difícil realização, o que se deve ao fato de existirem outras síndromes também caracterizadas por envelhecimento precoce. É de fundamental importância que informações, como as divulgadas nessa pesquisa, tornem-se reconhecidas para melhor compreensão da doença, para estimular o incentivo à pesquisa e principalmente para que haja o aprimoramento desta na busca de medicamentos que amenizem os sintomas da síndrome, uma vez que não existe cura.

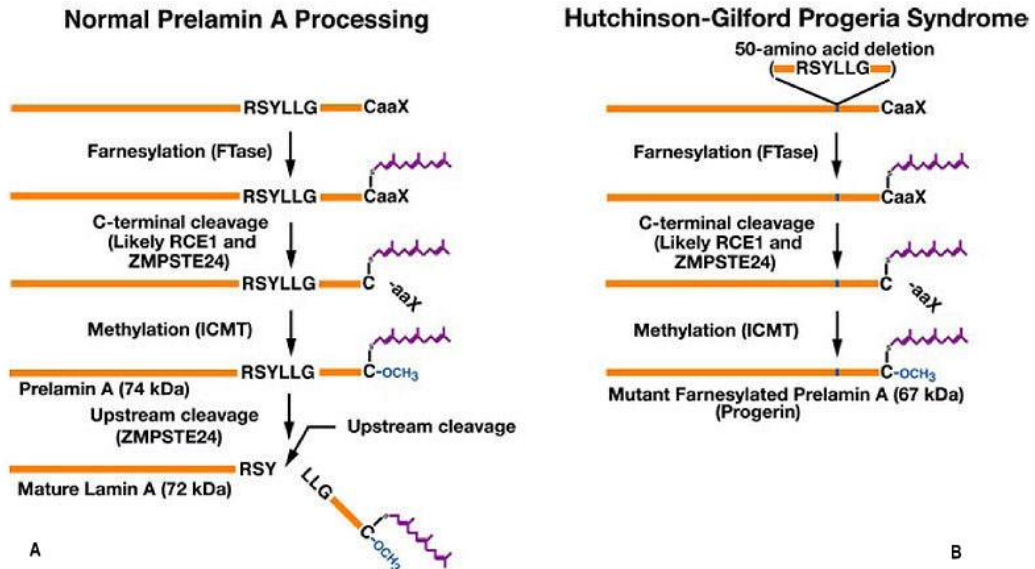
## REFERÊNCIAS

1. Badame AJ. Progeria. ArchDermatol 1989; 125(4):540-4.
2. Lima LL, Ribas CBR, Pereira PMR, Schettini RA, Eiras JC. Do you know this syndrome? An. Bras. Dermatol. 2011; 86(1).
3. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, Campbell SE, Machan JT, Ullrich NJ. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34(5):1091-7.
4. Centro de Ciência Júnior [citado 21 abr 2015] Disponível em: [http://www.centrocienciajunior.com/miudos\\_graudos/vamosfalar01.asp?id=1532#](http://www.centrocienciajunior.com/miudos_graudos/vamosfalar01.asp?id=1532#).
5. Coolen M, Katz S, Bally-Cuif L. miR-9: a versatile regulator of neurogenesis. Front Cell Neurosci 2013; 7: 220.
6. Genetics Home Reference [citado 22 abr 2015] Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/LMNA>.
7. The Progeria Research Foundation [citado 22abr 2015] Disponível em: [http://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/Progeria\\_Book\\_r2.pdf](http://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/Progeria_Book_r2.pdf).
8. Telômeros, Meditação e Envelhecimento [citado 23 abr 2015] Disponível em: [http://www.cdcc.sc.usp.br/ciencia/artigos/art\\_31/atualidades.html](http://www.cdcc.sc.usp.br/ciencia/artigos/art_31/atualidades.html).
9. Capell BC, Collins FS, Nabel EG. Mechanisms of cardiovascular disease in accelerated aging syndromes. Circ Res 2007; 101(1):13-26.
10. Young SG, Meta M, Yang SH, Fong LG. Prelamin A farnesylation and Progeroid Syndromes. J Biol Chem 2006; 281(52):39741-5.
11. Blondel S, Navarro C, Lévy N, Peschanski M, Nissan X. miR-9: La sentinelle des neurones dans la progeria. Medicine / sciences 2012; 28: 663-6.
12. Progeria Research Foundation [citado 21 abr 2015] Disponível em: [http://www.progeriaresearch.org/diagnostic\\_testing.html](http://www.progeriaresearch.org/diagnostic_testing.html).

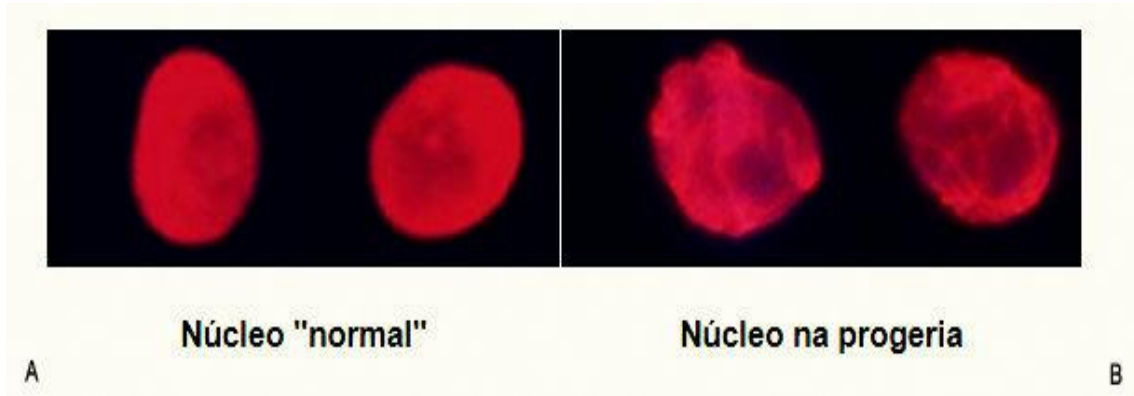




**Figura 1.** Articulações proeminentes da mão (seta vermelha: articulações metacarpofalangeanas, seta azul: articulações interfalangeanas) com perda de gordura subcutânea, distrofia ungueal e pele esclerodermóide<sup>3</sup>.



**Figura 2.** Representação esquemática da síntese de lamina A (A) e de progerina (B). Prelamina A mutada é responsável pelo desenvolvimento da síndrome de Hutchinson-Gilford (B)<sup>10</sup>.



**Figura 3.** Proteína Lâmina A (marcada em vermelho) em amostras de células de controle (A) e em células afetadas pela progeria (B)<sup>4</sup>.