

# Premiados, três estudos da FCM desvendam mecanismos da epilepsia

Pesquisas buscam causas da doença e abrem campo para novas opções de diagnóstico e tratamento

EDMILSON MONTALTI  
divulga@fcm.unicamp.br

**T**rês pesquisas desenvolvidas na Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp nas áreas de genética, clínica médica e cirurgia lançam novas esperanças para o tratamento da epilepsia, doença neurológica que afeta entre 1% a 2% da população brasileira. As pesquisas foram desenvolvidas em diferentes departamentos ligados ao Laboratório de Neuroimagem da FCM e fazem parte do projeto de Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (Cinape). Renato Oliveira dos Santos investigou o possível papel dos polimorfismos do gene interleucina 1-beta na predisposição à epilepsia; Marina Coelho Gonsales estudou a aplicação clínica do teste de mutações no gene SCN1A em crianças com a doença; e Clarissa Lin Yasuda fez um estudo comparativo da eficácia a longo prazo entre os tratamentos clínico e cirúrgico.

Os trabalhos ficaram entre as 13 pesquisas selecionadas dentre mais de quatro mil inscritas no último Congresso Americano de Neurologia, ocorrido no mês de abril no Canadá. Todas receberam o prêmio "International Scholarship Award" concedido a jovens pesquisadores. "Hoje em dia, para que as pesquisas na área médica tenham repercussão, elas precisam ser multidisciplinares. Os nossos trabalhos têm essa característica, pois envolvem pesquisas nas áreas clínica, genética, de neuroimagem e de neurofisiologia. Isto explica a premiação", disse a geneticista Iscia Lopes-Cendes, uma das coordenadoras dos trabalhos.

A epilepsia é uma doença multifatorial e acomete faixas etárias específicas. Por vezes, a doença aparece na infância e depois desaparece. Outros começam a ter crises depois dos 80 anos. Na fase adulta, leva muitos pacientes à cirurgia. Em algumas famílias, todos têm epilepsia. Traumas, tumores, infecção grave e cisticercose podem desencadear a doença, que pode causar morte súbita. A ciência pesquisa suas causas. Uma das hipóteses relaciona a doença a fatores genéticos. "Nossa busca na parte genética é saber qual gene está relacionado à doença", comentou Cláudia Vianna Maurer-Morelli, professora e pesquisadora do Departamento de Genética da FCM.

**1** Renato Oliveira dos Santos investigou o possível papel dos polimorfismos do gene interleucina 1-beta (IL-1β) na predisposição da epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) associada à esclerose hipocampal (EH), tipo de epilepsia mais comum em adultos. De acordo com o mestrando de genética, a literatura médica descreve que as citocinas – extenso grupo de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes – estão envolvidas na morte neuronal. Uma destas citocinas pró-inflamatória é a interleucina 1-beta. Estudos prévios têm associado polimorfismos no gene IL-1β a uma predisposição à epilepsia de lobo temporal associada a crises febris e à esclerose hipocampal. "A epilepsia é uma doença que tem várias formas. Nós estamos procurando um gene relacionado à esclerose hipocampal e um deles parece ser a interleucina 1-beta", disse o biólogo.

Segundo o pesquisador, amostras de DNA foram obtidas a partir de sangue de 186 pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial e esclerose hipocampal, atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp, e de 88 voluntários saudáveis chamados de controle. Os grupos tiveram os cérebros mapeados por ressonância magnética realizadas no Laboratório de Neuroimagem. Alguns DNAs de pacientes vieram da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

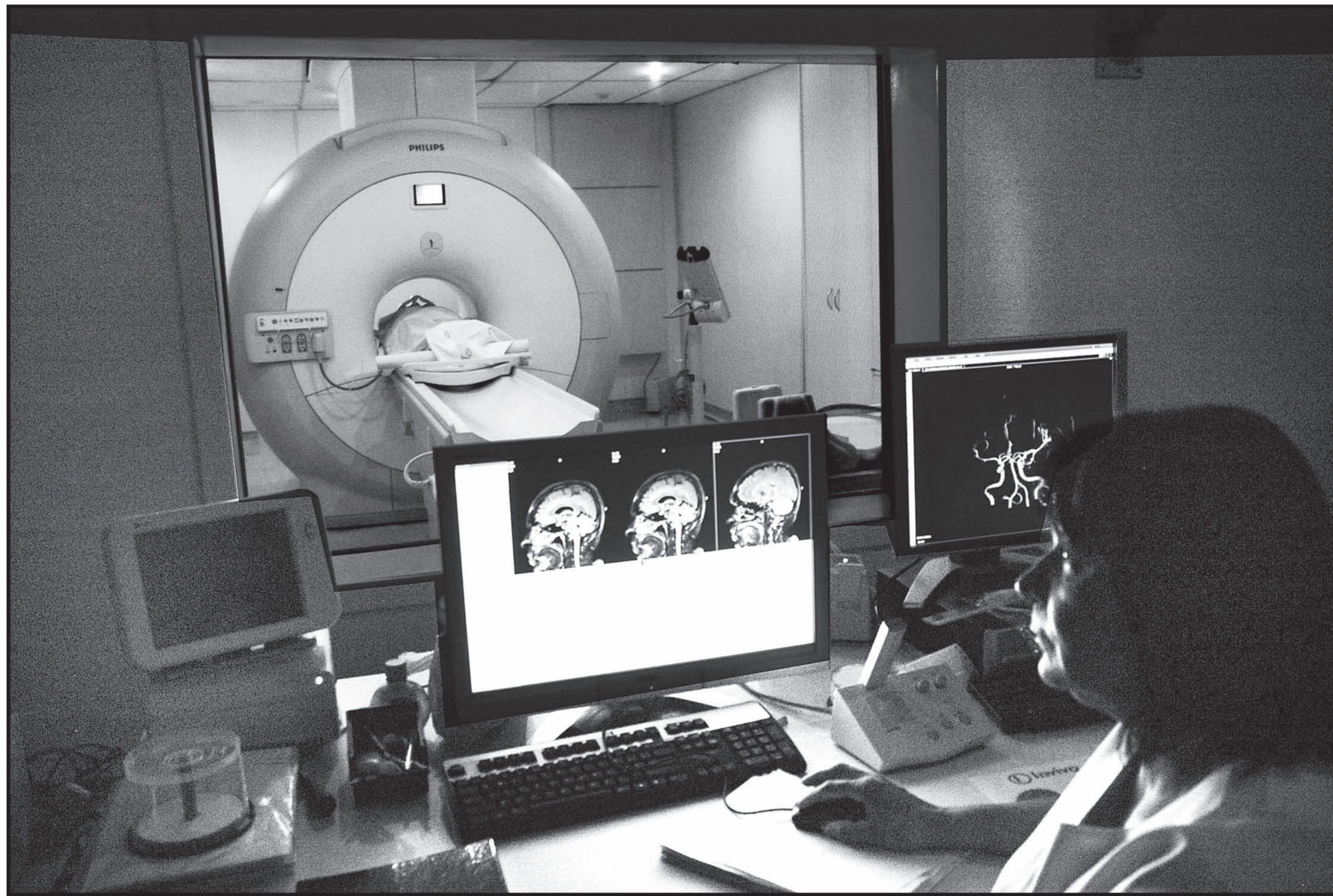
Após esses procedimentos, foram selecionados sete marcadores genéticos conhecidos como polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) respeitando importantes critérios de modo que o gene IL-1β fosse bem investigado de acordo com conceitos adotados pela comunidade científica internacional. "Criamos um banco de neuroimagens de pessoas saudáveis e comparamos com as pessoas com epilepsia

e, a partir do DNA, vimos que o gene estava associado nos pacientes que tinham epilepsia. Relacionamos e cruzamos as duas informações. Os resultados mostram que a citocina pró-inflamatória interleucina 1-beta pode estar, realmente, envolvida na epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) associada à esclerose hipocampal (EH) em adultos", comentou Renato.

De acordo com Cláudia Morelli, este banco de imagens do cérebro de indivíduos saudáveis ainda está sendo formado, em colaboração com o Laboratório de Neuroimagem, sob o comando do neurologista Fernando Cendes, da FCM. O diferencial da pesquisa é que, dos indivíduos saudáveis, 42 fizeram a ressonância magnética. Outro aspecto importante do estudo é que todos os pacientes foram submetidos ao exame de ressonância para avaliação das estruturas mediais do cérebro, o que nem sempre é encontrado em outros trabalhos.

Por se tratar de um estudo de associação entre gene-doença, para saber se os dois grupos poderiam ser efetivamente comparados, foi empregado por Renato um controle a mais, no qual foram genotipados 86 SNPs adicionais no grupo de pacientes e indivíduos saudáveis. "Este foi um cuidado a mais que tivemos, garantindo a qualidade dos resultados. Atualmente, o estudo está concluído com um total de 203 pacientes e 204 indivíduos saudáveis e, desta forma, mostramos que existe uma associação do gene IL1B com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal em um grande grupo de pacientes", explicou Claudia.

**Estudo:** Associação de interleucina 1-beta na predisposição da epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) associada à esclerose hipocampal  
**Autor:** Renato Oliveira dos Santos  
**Orientadora:** Cláudia Vianna Maurer-Morelli  
**Unidade:** FCM (Departamento de Genética Médica, Laboratório de Neuroimagem)  
**Financiamento:** Fapesp, CNPq



As pesquisas, multidisciplinares e premiadas no Canadá, foram desenvolvidas em diferentes departamentos ligados ao Laboratório de Neuroimagem (acima) e integram o projeto Cinape



Cláudia Vianna Maurer-Morelli, orientadora, e Renato Oliveira dos Santos: possível papel dos polimorfismos de gene



A geneticista Iscia Lopes-Cendes, orientadora, e Marina Coelho Gonsales: testes em pacientes com EMGI e EMA



O professor Fernando Cendes, orientador, e Clarissa Lin Yasuda: comparação entre tratamentos clínico e cirúrgico

## Raízes do estigma

A epilepsia é a condição neurológica grave de maior prevalência no mundo: aproximadamente de 1% a 2% da população mundial tem alguma forma de epilepsia. Calcula-se que no Brasil cerca de três milhões de pessoas tenham a doença, sendo que muitas delas ainda estão sem o tratamento adequado, especialmente em razão da falta de qualificação profissional, desinformação e estigma associado. As pessoas com epilepsia, muitas vezes, têm dificuldades para se inserir na

sociedade, formar uma família, fazer amizades, conseguir ou manter um emprego. A partir do diagnóstico da epilepsia, aparecem dúvidas e questionamentos que, quando não respondidos, elevam a ansiedade e o estresse, propiciando medo e confusão. Junto com isso, aparecem o receio de ser considerado diferente, a preocupação quanto ao futuro, os conflitos familiares e sociais, o medo e a vergonha. "Quando pensamos nas raízes do estigma, a primeira ideia que

aparece está relacionada com a origem da palavra – epilepsia é uma palavra de origem grega que significa ser invadido, dominado ou possuído. Com isso, apareceram explicações mágicas e sobrenaturais, relacionando epilepsia com posseção de espíritos malignos", disse a psicóloga Paula T. Fernandes, presidente da Assistência à Saúde de Pacientes com Epilepsia (Aspe).

Desde os tempos antigos, aparecem situações de estigma. Escravos com epilepsia podiam

ser devolvidos, com o respectivo contrato rescindido, quando tinham crises no primeiro mês de contratação. Além disso, pinturas da época também retratavam convulsões. Até o ano de 1970, na Inglaterra, as pessoas com epilepsia não podiam casar. "Neste sentido, o estigma apareceu e foi sendo reforçado pelo senso comum e pelas crenças, sem nenhuma base científica. A pessoa com epilepsia foi rotulada como diferente e até inferior às outras. Relações sociais, oportunidades escolares

e de trabalho, autoestima e autoconfiança, aspectos emocionais, qualidade de vida, ajustamento psicossocial acabam sendo prejudicados, tanto na pessoa com epilepsia, quanto na família dessa pessoa", explicou. De acordo com a doutora em neurociência do Departamento de Neurologia da FCM, outra questão interessante é o fato de a epilepsia ser uma condição com crises imprevisíveis. "Esta característica parece ter reforçado o estigma, uma vez que a sociedade preza o

controle e a previsibilidade das situações, diferentemente do que acontece na epilepsia. Sua incerteza clínica, aliada ao significado moral e social, faz com que o impacto na vida do paciente ultrapasse seu limite físico, influenciando também os aspectos psicológicos e sociais", disse. Na opinião de Paula, para que esse quadro possa ser revertido, é preciso primeiro entender os fatores operantes do estigma. A falta de informação, a percepção que as pessoas têm

sobre epilepsia e as estratégias de enfrentamento são importantes mecanismos do estigma. As atitudes sociais diante de uma pessoa com epilepsia fazem a diferença na perpetuação ou não do estigma, isso porque o esse processo não envolve apenas a pessoa que está tendo crises, mas todo o contexto social no qual esta pessoa está inserida. "O melhor conhecimento da epilepsia tem efeito positivo no comportamento e na percepção das pessoas diante do paciente. Com isso, conseguimos melhoras

nas oportunidades de participação social e, consequentemente, na qualidade de vida do paciente e de sua família. Apenas dessa maneira, teremos influências positivas na diminuição do estigma, construindo uma sociedade mais justa e tolerante, na qual as diferenças sejam respeitadas", concluiu.

**SERVIÇO**  
Mais informações sobre epilepsia: [www.aspebrasil.org](http://www.aspebrasil.org)

**2** A epilepsia generalizada com crises febris plus (EGCF+) compreende um espectro clínico entre a epilepsia mioclônica grave da infância (EMGI), que atinge pelo menos uma em cada 40 mil crianças com menos de seis anos e costuma ser resistente aos medicamentos, e a epilepsia mioclônico-astática (EMA), forma mais branda de doença que representa, aproximadamente, 1% a 2% de todas as epilepsias infantis.

Estudos moleculares sugerem uma base genética comum para ambas. Mutações no gene que codifica a subunidade α-1 do canal de sódio voltagem-dependente neuronal (SCN1A) foram identificadas em pacientes com essas síndromes. Entretanto, o prognóstico dessas mutações e uma possível correlação com os diferentes subtipos clínicos permanecem controversos. A bióloga Marina Coelho Gonsales se propôs a estudar e testar pacientes com EMGI e EMA para mutações no gene SCN1A e estabelecer possíveis correlações entre o conjunto de genes, chamado genótipo e pelas condições ambientais que acabem determinando as características de um indivíduo, chamado de fenótipo.

Para isso, a pesquisadora selecionou 21 pacientes atendidos nos ambulatórios de neurologia infantil e de neurologia do HC da Unicamp, sendo nove diagnosticados com epilepsia mioclônica grave da infância e 12 com epilepsia mioclônico-astática. A triagem de mutações no gene SCN1A foi realizada por meio da técnica de Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHP) e posterior sequenciamento automático dos fragmentos alterados. As alterações que resultam em troca de aminoácido foram submetidas a análises computacionais a fim de estimar seu efeito na estrutura e função da proteína. Além disso, análises

por Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) foram realizadas com o intuito de averiguar a presença de variações de número de cópias no gene SCN1A. A análise do gene SCN1A revelou seis alterações potencialmente nocivas. De acordo com os resultados, a principal característica clínica associada a mutações prejudiciais no gene SCN1A foi a ocorrência de crises com febre baixa (37,5-38°C) e foram encontradas apenas em pacientes com epilepsia mioclônica grave da infância.

Segundo Iscia Lopes Cendes, a grande dúvida do neurologista infantil e do epileptologista ao atender crianças com essas crises é saber se deve ou não pedir a triagem de mutações genéticas para saber se de fato se trata de uma crise epiléptica ou não. "Esse exame não é barato e não pode ser feito em qualquer lugar. Muitas vezes o neurologista é pressionado a pedir e ele não sabe se deve ou não, se o exame vai trazer vantagem para o paciente. A maior parte dos neurologistas formados que atuam na área infantil não aprenderam isso na faculdade, pois não era discutido na escola médica. Nós estamos começando a viver isso hoje", comentou Iscia, para quem o trabalho de Marina corrobora a recomendação da Liga Internacional de Epilepsia, que sugere que o teste de mutações no gene SCN1A seja feito para os genes identificados nas diferentes síndromes de epilepsia. "O grande achado desta pesquisa seria a aplicação clínica do gene que altera o canal de sódio", diz Marina.

**Estudo:** Usando o sequenciamento da mutação do gene SCN1A na prática clínica  
**Autora:** Marina Coelho Gonsales  
**Orientadora:** Iscia Lopes-Cendes  
**Unidade:** FCM (Departamento de Genética Médica, Laboratório de Neuroimagem)  
**Financiamento:** Fapesp, CNPq

**3** Clarissa Lin Yasuda já é veterana em congressos e, consequentemente, acumula prêmios. Para o Congresso Americano de Epilepsia, Clarissa inscreveu dois trabalhos relacionados à cirurgia. O premiado foi "Comparação prospectiva a longo prazo entre tratamentos clínico e cirúrgico para pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) refratária". A orientação do trabalho foi do neurologista Fernando Cendes. Segundo Clarissa, há estudos que comprovam que a cirurgia é a melhor forma de controlar as crises epilépticas ao invés de medicamentos. Por vezes, a cirurgia é o último recurso adotado pelo médico após verificar que os medicamentos já não fazem mais efeito. De acordo com Clarissa, a cirurgia é recomendada quando se tentou dar várias medicações nas doses máximas e o paciente continua tendo crise. Antes, deve-se fazer uma série de investigações por neuroimagem ou eletroencefalograma para indicar a cirurgia. "Estudos têm mostrado que a cirurgia precoce, além de controlar as crises, melhora a recuperação das áreas lesadas do cérebro, pois a plasticidade cerebral está relacionada à idade. Quanto mais idosa, menor a recuperação", explicou a médica neurocirurgiã.

A cirurgia mais recorrente é a retirada de um dos hipocampus do cérebro para o controle das crises. O hipocampo é uma região do cérebro relacionada com a memória. Entretanto, 30% dos pacientes, mesmo após a cirurgia, continuam apresentando crises. Clarissa queria saber o que acontecia com o hipocampo que ficou depois da cirurgia nos pacientes que continuavam tendo crises. Será que a doença é uma estática ou ocorrem fenômenos dinâmicos? Para isso, a pesquisadora acompanhou por cinco anos um grupo de 46 pacientes após a cirurgia de retirada do hipocampo e 85 pacientes que estavam na fila de espera para a cirurgia ou que passavam apenas por tratamento clínico, todos atendidos no Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp. Os grupos estavam balanceados quanto à idade, à frequência de crises, à duração de epilepsia e à politerapia. Os pacientes operados

apresentaram melhor controle total de crises. Em relação ao controle parcial de crises, o tratamento cirúrgico também foi superior em relação ao tratamento clínico. As complicações cirúrgicas com recuperação total ocorreram em 6% dos pacientes. Este grupo apresentou início mais precoce de crises além de maior incidência de convulsão febril. "Comparamos o volume do hipocampo contralateral – o que ficou depois da cirurgia, dos pacientes que permaneceram com crises controladas com os pacientes que continuaram com crises. Vimos que a doença progrediu para o outro lado da cabeça e, com o tempo, o outro hipocampo começou a ser afetado. Isso é um dado novo que ainda não foi demonstrado por outros pesquisadores e mostra que a doença é dinâmica", explicou Clarissa.

De acordo com Fernando Cendes, todas as pesquisas estão correlacionadas e são importantes para descobrir como a epilepsia aparece e evolui e porque alguns pacientes não respondem ao tratamento clínico, enquanto outros são candidatos à cirurgia. "Existem indivíduos que, por razões possivelmente genéticas, associadas a outras características, não respondem à medicação. Então, deveria haver uma maneira mais simples de diagnosticar precocemente a doença e oferecer a cirurgia. Os trabalhos do Renato e da Marina são peças fundamentais para isso. Mas daí vem a pergunta: a cirurgia vai ter complicações? É o último recurso? Observamos que no grupo de indivíduos que continua com medicação, há um maior índice de complicações comparado à cirurgia. Nenhum paciente morreu por conta da cirurgia. Uma crise epiléptica pode matar, causar acidentes e tem efeitos psicossociais. Com essas evidências, você pode aconselhar melhor os pacientes", comentou Fernando Cendes.

**Estudo:** "Comparação prospectiva a longo prazo entre tratamentos clínico e cirúrgico para pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) refratária"  
**Autor:** Clarissa Lin Yasuda  
**Orientador:** Fernando Cendes  
**Unidade:** FCM (Departamento de Neurologia, Departamento de Cirurgia, Laboratório de Neuroimagem)  
**Financiamento:** Fapesp, CNPq