

Sistema imunitário e doenças neurodegenerativas **Ciência**

Estudo liga células imunitárias a primeiros sinais da doença de Alzheimer

Trabalho liderado por cientistas do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (IMM) associa níveis elevados de uma proteína libertada por células imunitárias a perdas cognitivas precoces

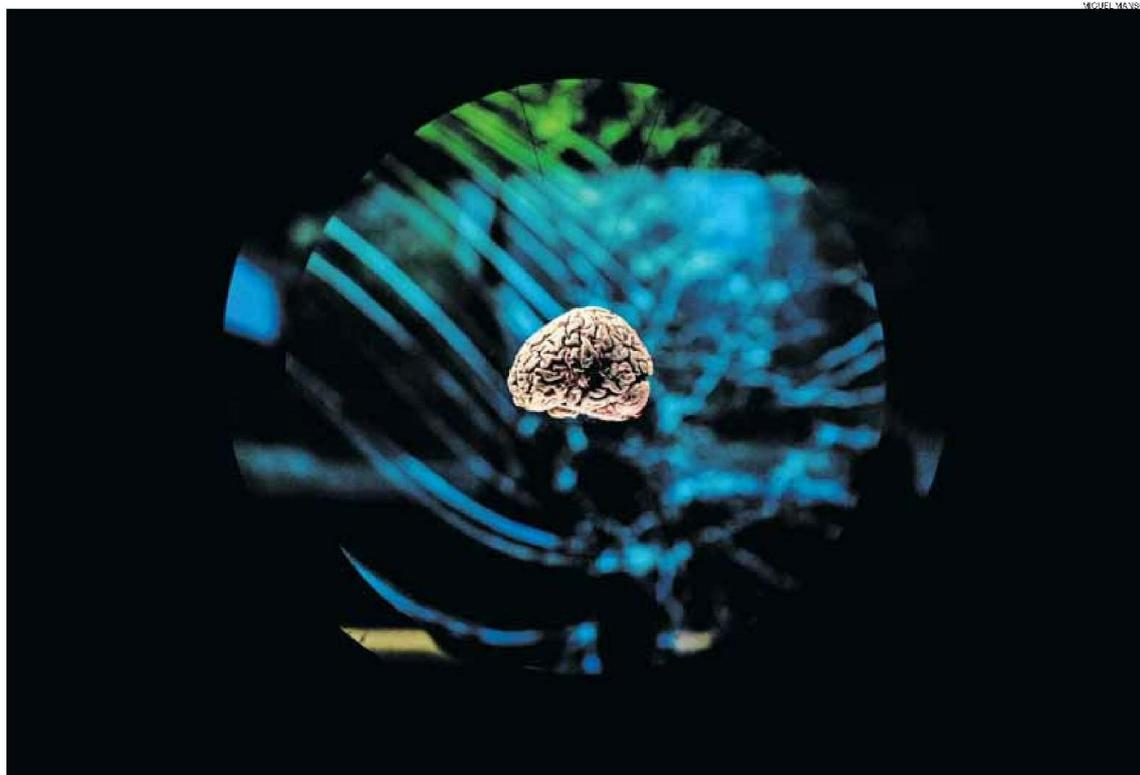
Andrea Cunha Freitas

A expressão popular que nos diz que “tudo o que é de mais é moléstia” também pode valer para o que se passa no nosso corpo e, neste caso mais precisamente, no nosso cérebro. Depois de terem demonstrado que a presença de uma proteína nas meninges estava associada a um bom desempenho da memória de curto prazo, uma equipa de investigadores do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (IMM) revela agora que um elevado nível da mesma molécula, produzida pelas mesmas células imunitárias e na mesma região do cérebro, pode ser prejudicial. O estudo publicado na revista *Cell Reports* relaciona a presença em excesso desta molécula pró-inflamatória com os primeiros sinais de declínio cognitivo na doença de Alzheimer.

No centro das atenções da equipa liderada por Julie Ribot e Luísa Lopes do IMM, em Lisboa, está uma população de células imunitárias, os linfócitos T gama-delta, que libertam uma conhecida proteína pró-inflamatória chamada “IL-17”. Desde o desenvolvimento fetal que estas células são formadas e formatadas para a produção desta molécula com um papel importante em várias frentes. Colonizando diversos tipos de tecidos, estas células (e as moléculas produzidas) servem para responder a problemas que possam surgir, mas também para controlo de processos fisiológicos, como a simples termorregulação e adaptação a diferentes temperaturas. Sabe-se também que a presença de IL-17 pode ser uma vantagem ou, pelas suas características pró-inflamatórias, prejudicial.

Em 2019, a equipa do IMM olhou para a produção da IL-17 especificamente na região das meninges. Na altura, concluíram que a presença dessas células imunitárias, mais precisamente da molécula que produzem, influenciava (de forma positiva) a memória a curto prazo, ou seja, a presença IL-17 nas meninges ajudava a memória de curto prazo.

A descoberta realizada em 2019 já era acompanhada pela promessa dos cientistas que a anunciavam de que iam procurar outros efeitos provocados pela IL-17. Assim, constataram já que era importante perceber como o sistema imunitário influencia uma produção em excesso e ainda qual



Estudo associou elevados níveis de uma proteína nas meninges a sintomas precoces de défice cognitivo

sua relação com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Foi isso que fizeram agora, num trabalho que contou com a colaboração de investigadores a trabalhar em França na Universidade de Lille, no Instituto Nacional de Investigação Médica e de Saúde, na Universidade da Riviera Francesa e no Centro Nacional de Investigação Científica.

De novo a olhar para as meninges, a equipa tentou então esclarecer se existia uma relação entre esta molécula (que já tinha sido associada ao

início e progressão de outras patologias, como Parkinson ou a esclerose múltipla) e a doença de Alzheimer. E, desta vez, concluíram que a presença da IL-17 em elevados níveis era prejudicial, estando associada aos sintomas precoces desta doença neurodegenerativa.

Julie Ribot adianta ao PÚBLICO que a neuro-inflamação já tinha sido associada à etiologia destas patologias. Mas, neste trabalho, foi possível caracterizar esse impacto de forma mais precisa e localizada. Na investigação foram usados ratinhos transgénicos “condenados” a desenvolver Alzheimer. Quando se estimulava a produção da IL-17 até níveis bastante elevados, surgiam rapidamente os primeiros sinais de défice cognitivo.

Para compreender a influência da IL-17 nas meninges, os investigadores realizaram ensaios com anticorpos neutralizantes, que, neste caso, blo-

queiam a actividade específica desta molécula sinalizadora. “É importante salientar que os défices cognitivos nos estádios iniciais e a disfunção sináptica observados nestes modelos foram evitados quando os animais foram tratados com anticorpos neutralizantes de IL-17, sugerindo que a inflamação está a ditar os primeiros sintomas da doença”, explica Julie Ribot, no comunicado do IMM. Assim, quando se tentava eliminar esta proteína das meninges nos ratinhos concebidos para ter Alzheimer, os primeiros sinais da doença não deixavam de aparecer mas surgiam muito mais tarde. Com IL-17 em excesso, os primeiros sintomas surgiam por volta dos cinco meses de vida do ratinho, que representa um quarto da sua vida, o equivalente aos 30-40 anos em humanos.

“Necessitamos de compreender os mecanismos que levam ao desenvol-

vimento precoce da doença de Alzheimer para que se consigam desenvolver novas estratégias terapêuticas. Além disso, novos estudos podem levar ao uso de IL-17 como um biomarcador de estágios iniciais, melhorando o diagnóstico da doença de Alzheimer”, acrescenta a investigadora Luísa Lopes, citada no comunicado sobre o estudo. Em resumo, o projecto permitiu demonstrar claramente que a IL-17 desempenha um papel duplo, promovendo a aprendizagem e a memória num cérebro não doente, enquanto contribui para a neurodegeneração quando produzida em excesso durante a inflamação. O difícil, admite Julie Ribot, será encontrar o equilíbrio, a quantidade ideal desta proteína, e sobretudo uma forma de regular a sua produção – o suficiente para assegurar o benefício que traz e sem ultrapassar o limite que a torna prejudicial.

Novos dados podem levar ao uso de IL-17 para melhorar o diagnóstico de Alzheimer