

Um percurso pela doença de Machado-Joseph

Entrevista à Professora **Manuela Lima** da Universidade dos Açores

A nossa entrevista enquadra-se num trabalho que propusemos realizar enquanto grupo inscrito no projecto Genoma 2003 do programa Ciência Viva. Desde logo decidimos esclarecer e aprofundar este assunto relacionado com uma doença genética que nos é tão próxima e daí o termos contactado com a Prof. Doutora Manuela Lima, que sabíamos ter preparado a sua tese de doutoramento sobre este assunto.

Grupo: Na sua carreira universitária, porque é que lhe passou pela cabeça fazer uma investigação sobre a doença Machado-Joseph ? Concretamente o que é que se sabia naquela altura? Que impacto tinha a doença para permitir..., sei lá, para que o seu trabalho tivesse algum interesse para o futuro?

Professora Manuela Lima: A história começa um bocadinho depois de eu ter ido ao Canadá, em 1992. Fui ao Canadá, a Montreal, trabalhar com uma professora, a Doutora Francine M. Mayerque tinha uma série de pesquisas feitas em doenças genéticas, recorrendo a um tipo de abordagem que é a abordagem genealógica, ou seja, vai-se basicamente reconstituir famílias com um determinado tipo de doença genética, reconstituir, em paralelo, famílias que possam ser comparadas com essas e, portanto, fazer aquilo que nós chamamos estudo caso/controlo, usando essa mesma abordagem genealógica .

Nessa altura nós procuramos ver, se nos Açores haveria algum tipo de doença genética que fosse importante em termos de expressão, ou seja, de número de doentes, e que nunca tivesse sido estudada nessa perspectiva. Acabamos por descobrir muito facilmente, nas bases de dados disponíveis a doença do Machado-Joseph. Acerca desta doença eu sabia muito pouco, tinha apenas ouvido falar um pouco na doença. O que sabia sobre a doença era que existiam vários casos nos Açores Sabia-se que doença é que era sob o ponto de vista clínico, mas para o público leigo havia muita confusão acerca de como era transmitida... Por exemplo associava-se muito esta doença à consanguinidade, ao casamento entre primos...

Grupo: De que é que se falava especificamente quando se falava dessa doença? O que diziam os dados disponíveis?

O contacto que eu fiz, nessa altura em que fui ao Canadá, foi em 1992. A doença, como já sabem , se leram a tese da professora Paula Coutinho, foi identificada inicialmente na década de 70, mais precisamente em 72. Havia duas descrições em revistas médicas. Essas duas descrições correspondiam a duas famílias com uma doença neurodegenerativa, e que tinham em comum o facto de serem originárias dos Açores.

E essas descrições não foram feitas por pessoas de cá?

Essas descrições iniciais foram de médicos americanos ... mas essas duas doenças, essas duas famílias , quando foram descritas, foram descritas como se fossem duas patologias diferentes. Houve uma equipa que descreveu uma família e uma outra equipa que descreveu independentemente a outra família no mesmo ano ... em 1972. Estas famílias tinham de “especial” o facto de serem descendentes de açorianos. Uma das

famílias foi a família Machado que era originária,...descendia de um indivíduo natural da Bretanha, aqui em S. Miguel, e outra família era a família Thomas que descendia de um indivíduo de nome José Tomás, nascido no século XIX, na ilha das Flores.

Em 1976 houve outra descrição de uma equipa chefiada pelo médico e investigador Rosen Rosenberg Nessa terceira descrição, ele supostamente identifica outra doença.

Para além daquelas duas doenças?...

Sim, para além das duas doenças que tinham sido descritas em 1972. E ele descreve noutra revista científica essa família. Novamente uma família originária dos Açores, concretamente das Flores... a família Joseph, descendente de António Jacinto Bastiana que seria um indivíduo natural da ilha das Flores.

A descrição inicial da doença foi feita, como já perceberam, por investigadores estrangeiros. Mas foi, no entanto, uma investigadora portuguesa, a Doutora Paula Coutinho, ou melhor, dois investigadores, a Doutora Paula Coutinho e o Professor Corino de Andrade (o Professor Corino de Andrade é uma pessoa muito importante na Neurologia em Portugal, tendo dinamizado o estudo da doença dos *pezinhos* em Portugal – polineuropatia amiloidótica familiar.

- e, portanto, a professora Paula Coutinho e o Professor Corino Andrade acabam por estudar a fundo as famílias açorianas, fazendo uma descrição detalhada da sua clínica. Para além disso, identificam outras famílias no continente português, alargando a distribuição da doença que se pensava, até essa altura, ser só açoriana. A professora Paula Coutinho acaba por demonstrar nos seus trabalhos que a doença não é só açoriana, e que para além disso ... bom o que ela acaba por observar são grandes famílias e ver nessas grandes famílias doentes com uma clínica, ou seja, com aspecto igual ao que descreveu o primeiro investigador em 72; depois na mesma família doentes iguais aos descritos pelo 2º investigador e depois na mesma família, doentes com sintomas descritos pelo 3º investigador. E, portanto, ela faz uma coisa importantíssima na doença de Machado-joseph que é a sua unificação.

Todas essas descrições de famílias e doentes eram feitas em que termos?

Em termos de clínica, até aqui nós só estamos a falar de clínica, de sintomatologia, e isso é um dos problemas importantes da Machado-Joseph. A Machado-Joseph é uma doença “complicada”, uma vez que envolve vários sistemas neurológicos. A descoberta da base genética da doença ajudou bastante a resolver essa complexidade.

Na doença Machado-Joseph, como vocês sabem - qual é o principal sintoma? (Agora posso ser eu a entrevistar-vos?).

Grupo: AS pessoas manifestam um certo desequilíbrio....e atrofia muscular

O desequilíbrio é o sinal mais importante (chama-se à incoordenação motora “ataxia”. A atrofia também pode ser importante. Mas a primeira coisa é o desequilíbrio da marcha, e não só, é também a incoordenação dos movimentos. Isto porque é uma doença que afecta o cerebelo. E o cerebelo é o nosso órgão de coordenação motora Vou dar um exemplo muito concreto: um dos testes que se faz em neurologia a esses doentes é um teste chamado “indicador à ponta do nariz (Levem o dedo vai à frente e depois à ponta do nariz. Percebem? Fechem lá os olhos e façam isso... façam isso com convicção,....

Grupo: isto é um teste que avalia o quê?

Este teste determina o que se chama de “dismetria”, ou seja, a incapacidade de medir, de avaliar distâncias. Um doente com Machado-Joseph tem geralmente dismetria faz? (É obvio que há outras situações onde as pessoas podem ter dismetria). Por exemplo ... com uns copitos. Não é? Por isso é se diz, quando alguém já bebeu um pouco a mais, que já não consegue fazer o ...

Grupo: Quatro!

Sim, sim o quatro, que é outra prova de Neurologia chamada “calcanhar ao joelho” ... E o calcanhar ao joelho mostra se a pessoa é capaz de avaliar a distância que vai do chão ao seu joelho. Um doente com Machado-Joseph não é capaz de fazer isso.

Grupo: É por isso que as pessoas quando manifestam os primeiros sintomas podem ser confundidas com Bêbedas?

Exactamente. Aliás, isso é um problema social grave. Mas, mais grave ainda é, por exemplo nos E.U.A, porque temos de admitir que a nossa sociedade é uma sociedade de alguma maneira permissiva ao álcool. Se virem um bêbedo caído na rua, não vêm a autoridade intervir, apanhá-lo e pô-lo na cadeia. Para nós drogas são drogas e o álcool parece que é outra coisa completamente diferente. Nos E.U.A. as coisas não são bem assim, e estes doentes podem ter de, por exemplo, andar com um cartão que permite identificá-las. (O cartão de identificação pode dizer: “*I am not drunk, I have Machado-Joseph disease* “.)

Grupo: O que significa que, mesmo que não queiram têm de divulgar o facto de serem doentes.

M.L. Mas eventualmente nos E.U.A. o alcoolismo ainda é uma marca mais.... mais... estigmatizante, não sei... talvez por ser mais da responsabilidade da pessoa ... Portanto, voltando aos sintomas da DMJ, esse desequilíbrio produz uma marcha que nós chamamos de “base alargada”, muito diferente, por exemplo, da marcha que se verifica em pessoas que têm uma outra doença que às vezes é confundida com a Machado-Joseph que é a doença de Parkinson.

Grupo: Tínhamos essa pergunta para mais tarde. Que era: Se há alguma relação entre a DMJ e a doença de Parkinson?

M.L. Não. O que se passa é que alguns doentes desenvolvem um quadro clínico, com uma componente que tem por vezes sinais com a mesma origem a nível do sistema nervoso da doença de Parkinson.

Na Machado-Joseph os doentes têm sempre a tal incoordenação de movimentos, o desequilíbrio da marcha e depois tem uma coisa que é a limitação dos movimentos dos olhos

Grupo: Ah, os olhos ficam muito abertos.....

Têm os olhos como que “saltados” porque há retracção palpebral: a pálpebra é como que puxada para trás, os olhos são... são...

Grupo: “Esubalhados”?

Isso, “esbugalhados”. A Doutora Paula Coutinho ficou perplexa porque ela nunca tinha ouvido esse termo. No Continente não se diz, pelo menos não é comum. Nem este nem o termo **discreto**, com o significado que nós lhe atribuímos.

Quando ela ia trabalhar junto das famílias e tentar recolher a informação familiar, ela perguntava : ”mas como é que a pessoa está?” ... se conseguia falar, se tinha as faculdades intelectuais, ... e as famílias respondiam sempre “que eram muito discretos”. Para significar que estavam lúcidos e muito conscientes.

Portanto, desequilíbrio e limitação dos movimentos oculares são os principais sintomas, apesar da M.J., como já vimos, ser uma doença muito variável. Quem vê um doente não vê de modo algum todos os outros.

Grupo: Daí a importância dos trabalhos da Drª Paula Coutinho e do Dr Corino na unificação destes sintomas...

M.L. -Claro! E fizeram-no da melhor maneira porque viram muitos doentes, e viram vários doentes dentro da mesma família.

Sabem que quando trabalhamos em genética humana, um dos grandes problemas é que não podemos fazer cruzamentos experimentais.

Grupo: - Pois...

M.L. - Fantástico, vocês já ouviram falar disso! ... e como não se pode fazer cruzamentos experimentais somos obrigados a estudar os cruzamentos que já existem, estudando os pedigrees. Só que uma coisa é um pedigree pequeno com um pai, uma mãe e três filhos, ou com 10 indivíduos, ou 20, e outra coisa completamente diferente é um pedigree de uma família com 200 ou mais indivíduos, como alguns pedigrees que temos da DMJ

Grupo: Só para recapitular - Em 76 é feita a unificação da diferente sintomatologia remetendo-a para a mesma doença, não é? E a diferença na idade de início da doença, a que se deve?

M-L. – Em 1977-1978. Em 1976 faz-se a descrição da terceira família. E a seguir a esta descrição é que é feita a unificação, e essa sim é que é feita por investigadores portugueses, o que é importante. A Professora Paula Coutinho, na minha perspectiva, continua a ser a autoridade máxima em termos de clínica da DMJ. A DMJ é como já aqui referi uma doença que tem uma grande heterogeneidade clínica, ou seja, nem todos os doentes são iguais,. A questão da idade de início, é um dos factores que varia. Esta doença é uma doença com manifestação tardia (manifesta-se em média pelos quarenta anos). No entanto existem extremos 6/7 anos e 70 anos. Quanto mais precoce é a doença, mais grave é a sintomatologia, e menor a sobrevida (tempo que a pessoa vive depois de ter os sintomas da doença)...

Eu conheci uma senhora das Flores com 75 anos que tinha DMJ e fazia o seu *crochet*, fazia praticamente a sua vida normal: tinha algumas dificuldades na marcha, mas fazia uma vida muito normal.

Grupo: Há alguma indicação que essa gravidade tenha a ver com homozigotia?

M.L. - Há. Sabemos que alguns casos infantis que existem são filhos de casais onde ambos são afectados, e portanto, correspondem a indivíduos onde o gene se encontra em dupla dose, o que é um bocadinho “contra” o princípio que conhecemos da herança

dominante. Dizemos que na herança dominante basta um alelo para a doença se manifestar. Efectivamente basta uma dose para ela se manifestar, mas a severidade e a expressão da doença, no caso da DMJ é dependente da dose do gene. Se tiver em dupla dose é mais grave e isso acontece na maior parte dos casos que são conhecidos. Há outros que ainda é preciso perceber bem o que acontece.

Grupo: Quando é que esse gene foi localizado no cromossoma 14?

M.L. - Este gene está então no cromossoma 14 no braço longo. Foi uma descoberta de uma equipa japonesa feita em 1993.

Apesar dos japoneses terem relativamente poucas famílias para estudar conseguiram fazer os chamados estudos de ligação em que se observa numa família uma série de marcadores genéticos para perceber até que ponto esses marcadores estão associados ao gene que é responsável pela patologia.

Grupo: - Isso tem a ver com os haplótipos?

M.L. -

Quando se tenta localizar inicialmente os genes, uma abordagem que se consegue fazer são os chamados *estudos de ligação*. O que se vai fazer nesses casos é estudar um conjunto grande de marcadores, e vai-se tentar perceber até que ponto esses marcadores são transmitidos ao mesmo tempo que o gene da doença, (é este mais ou menos o conceito geral). É preciso ter famílias informativas com vários elementos afectados e não afectados para se conseguir perceber como se transmitem esses marcadores, e se o gene que nós estamos à procura está associado àqueles marcadores que nós estamos a estudar.

Foram os investigadores japoneses que conseguiram perceber todo o conjunto dos autossomas que nós temos (já sabiam pelos pedigrees que era um gene localizado num autossoma) e conseguiram ver em que autossoma estaria localizado o gene da DMJ.

Depois em 94 há uma outra equipa de japoneses que consegue então saber, para além da localização cromossómica, exactamente como é esse gene, portanto que tipo de mutação era essa, que alteração ocorre nesse gene relativamente ao normal e como provoca a doença, ou seja, como se expressa.

Grupo: Tínhamos começado com o seu percurso: não havia nada descrito naquela altura. Os primeiros investigadores estavam na América e tinham relacionado a doença com ascendentes daqui.

M.L.- A tese da Dr^o Paula Coutinho é de 92, eu penso que se pode dizer que em 92 havia uma belíssima base de trabalho sobre epidemiologia, portanto de onde é que essas famílias vinham, mas mais que tudo havia um belíssimo trabalho de base feito sobre clínica, como é que estes doentes eram qual era a sua idade média de início, como é que essa idade era nos homens e nas mulheres e por aí fora,....

P.G. Mas com a tal abordagem genealógica que não é muito comum em Portugal.

M.L. - Comecei o meu trabalho pelos doentes que conhecia na altura, e que me tinham sido referenciados pela Doutora Paula Coutinho e por colegas de investigação do Hospital de Ponta Delgada. A primeira fase são genealogias orais, ou seja, vai-se perguntar: então o seu pai é de onde, e a sua mãe? Quem na sua família tinha a doença, etc... horas e horas de trabalho Até chegar às pessoas mais antigas da família, das quais ninguém se

lembra...Nessa altura, recorre-se aos dados constantes de registos paroquiais para conseguir recuar o mais possível no tempo.

Grupo:- Começou mesmo com as famílias da Bretanha?

ML- Eu comecei com famílias de S. Miguel da Lomba da Maia porque existem dois pontos de concentração histórica da doença: uma zona que coincide com a zona citadina de Ponta Delgada, depois há uma zona na Bretanha, e há uma zona na Lomba da Maia onde residiam, também, alguns doentes. Portanto eu ultrapassei largamente o nível de informação que é preciso para ter um pedigree.. O meu objectivo era ver se aquelas famílias onde existia a DMJ partilhavam antecedentes comuns. Imaginem isto como uma estrutura em pirâmide eu estava, na altura, na base da pirâmide. Tinha um conjunto de famílias e queria perceber se elas todas descendiam de um casal , ou de um número de casais restritos que terão chegado aos Açores e transmitido depois o gene na população. Este tipo de trabalho é o que nós designamos por genética histórica.

Grupo: Isso leva depois ao conceito de fundador?

M.L.- Exacto. Se nós conseguirmos identificar um casal único, temos um casal fundador. Se identificarmos um conjunto restrito de indivíduos que unam as famílias todas, isso prova que houve um efeito fundador .

Grupo: A que fontes de informação recorreu?

M.L. A partir das genealogias orais utilizei informação constante basicamente de registos paroquiais . Nalguns casos cheguei até registos do séc. XVII.

Grupo: A que conclusões chegou?

M. L. Consegui relacionar um número considerável de famílias de S. Miguel com um conjunto de ancestrais comuns e relacionar um número considerável de famílias das Flores com um conjunto de ancestrais comuns. Partindo do princípio que acreditava que toda a pesquisa havia sido bastante cuidada propôs a hipótese da não relação, em termos de origem da mutação, entre as famílias de S. Miguel e as famílias das Flores.

Grupo: Hipótese que foi posteriormente confirmada

M.L. Sim. Na altura em que defendi a tese tinham sido obtidos, resultados de estudos moleculares que apontavam para a presença de dois eventos mutacionais diferentes, portanto dois “haplótipos” diferentes: um para cada uma das ilha já referidas, o que vinha apoiar o resultado do meu trabalho.

Grupo: Em que ponto está a investigação sobre esta doença?

M.L. Actualmente, o estudo da doença centra-se em perceber a instabilidade da mutação, relacionada com o comportamento do gene, que pode eventualmente estar condicionado por outros genes. Claro que o grande objectivo é descobrir como se poderá intervir em termos de terapia e de uma eventual cura.

A proteína codificada pelo gene da DMJ é denominada *ataxina 3*, e pensa-se que, devido à sua acumulação provoca os sintomas característicos da doença. Há muito a estudar acerca da manifestação tardia da doença bem como das possíveis interacções da proteína produzida pelo gene alterado com outras no organismo.

Grupo: Mas já se conhece a sequência deste gene mutante?

M.L. Sim. A mutação génica responsável pela doença é uma expansão ou repetição do triplete “ **CAG** “.Podemos sistematizar as situações possíveis do seguinte modo:

Possíveis situações	Nº de repetições aproximadamente	Classificação	Estabilidade
Não Portador	De 12 a 44	<i>Range Normal</i> ♣	Estável
Portador	De 61 a 87	<i>Range Patológico</i>	Pouco Estável

♣A este grupo pertencemos todos. Somos todos polimórficos dentro do intervalo normal.

Devido à pouca estabilidade do gene da DMJpodem ocorrer as seguintes situações na passagem do gene de uma geração à seguinte

- Contração (diminuição do nº de repetições);
- Expansão (aumento do nº de repetições).

Quanto maior for o número de repetições, maior é a possibilidade do portador vir a sofrer mais cedo da doença ,sendo o seu Quadro Clínico nessas situações mais severo.

Os doentes de cá dispõem, neste momento, de uma Associação (A Associação Atlântida de Apoio aos doentes de Machado-Joseph) que presta apoio, quer aos doentes, quer aos familiares, no sentido de ajudar a melhorar, tanto quanto possível, a sua qualidade de vida.

Grupo: Quanto ao teste preditivo? Como é feito? E a quem?

M.L. O teste de confirmação da DMJ é realizado no Hospital do Divino Espírito Santo. Consiste numa série de consultas, nomeadamente de Neurologia, de Psicologia, bem como de Genética Clínica. Portanto, não é uma simples análise ao sangue. O modelo seguido por nós para o Teste Preditivo segue as linhas gerais propostas no Programa Nacional de Teste Preditivo para a DMJ.

O grupo agradece a disponibilidade e o empenho da professora Manuela Lima quer pela cedência desta entrevista, quer pela sua posterior leitura e correcção.

Grupo de trabalho da Escola B 3/S Antero de Quental, Açores

Sara Serpa
Ana Beatriz Fraga
Mário Sousa
Maria Hirondina
A prof. Responsável Graça Rego Ponte