Pesquisa Bipolar: Avanços em Neurociências e Genética

Novas e excitantes descobertas no campo da neurociência prepararam o caminho para uma melhor compreensão da doença bipolar e do cérebro.

Por Elizabeth Forbes

Pode o uso de óculos escuros que bloqueiam a "luz azul" provocar um episódio maníaco? As alergias estão ligadas aos padrões de humor sazonais? A idade de um pai influencia se os seus filhos desenvolverão a doença bipolar?

Ou para ser mais técnico: qual o papel que o gene ANK3 desempenha em fatores de risco para a doença bipolar? Os circuitos cerebrais disparam de forma diferente em pessoas com e sem bipolar quando tomam decisões rápidas? O envio de impulsos elétricos através do couro cabeludo - um processo conhecido como estimulação magnética transcraniana - melhora os déficits na memória funcional e na função executiva?

Esses são apenas uma pequena parte dos quebra-cabeças que os pesquisadores estão a tentar resolver hoje em dia. Para ter uma ideia de quantos cientistas estão a tentar identificar os porquês e comos da doença bipolar, pense nisto: a revista Bipolar Disorders recebe mais de 300 artigos à procura de publicação por ano, de acordo com o co-editor K.N. Roy Chengappa, MD, professor de psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade de Pittsburgh.

E isso não inclui publicações que vão para revistas com uma abordagem mais ampla, como *Psychiatric Research*, ou publicações como Molecular Psychiatry que são dedicadas a uma área especializada, ou ainda revistas estrangeiras como Acta Psychiatrica Scandinavica.

Organizar descobertas específicas sobre a bipolar na última década necessitaria de uma enciclopédia. No entanto, surgem certas tendências. Por um lado, Chengappa diz que estudos clínicos sobre terapias complementares como o ioga e mindfulness eram praticamente inexistentes há 10 anos. E ele viu o número de textos enviados relacionados com a neurociência e a genética aproximadamente triplicar naquela época.

Até agora, não há uma resposta definitiva para o que provoca a doença bipolar, e muito menos sobre como evitar que a doença apareça. A ciência não consegue explicar porque algumas pessoas respondem aos tratamentos padrão e outras não. Na última década, no entanto, a reflexão sobre a bipolar cresceu exponencialmente e vários desenvolvimentos são muito promissores para o futuro.

'Um cérebro'

Não menos importante é o ênfase da abordagem "*um cérebro*", que encoraja a colaboração em todas as disciplinas, reconhecendo que uma série de distúrbios baseados no cérebro partilham raízes comuns. A Brain Canada, uma organização para pesquisa na área das neurociências, explica-o desta forma: "*Olhar para o cérebro como um sistema pode levar a avanços que terão impacto em múltiplas condições*".

O ex-representante dos EUA, Patrick Kennedy, colocou em destaque essa ideia quando ele lançou a coligação One Mind em 2011. Ele modelou o compromisso sobre a "corrida pelo espaço" que começou quando o seu tio, o Presidente John F. Kennedy, pediu que a América colocasse um homem na lua dentro de uma década. O jovem Kennedy tem um objetivo duplo: primeiro, mobilizar recursos e, em segundo lugar, agilizar processos para partilhar e aproveitar o trabalho que está a ser feito.

Governos, fundações e instituições em todo o mundo movem-se na mesma direção. O Projeto do Cérebro Humano, estabelecido na Europa em 2013, integra 23 organizações em 13 países, num esforço para simular o cérebro completo num supercomputador dentro de uma década. A iniciativa BRAIN, também lançada em 2013, coloca a força do governo dos EUA numa tentativa ambiciosa de mapear cada neurónio, no que foi apelidado de Human Connectome.

A Iniciativa BRAIN - um acrónimo inteligente para a Brain Research through Advancing innovative Neurotechnologies, procura acelerar o desenvolvimento dos melhores métodos para "*ver*" o que se passa no nosso cérebro.

"*Muitas das ações no cérebro são eletroquímicas e movem-se muito, muito rapidamente, e pequenas mudanças eletroquímicas podem ser difíceis de detectar*", explica Stephen M. Strakowski, MD, autor de The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics.

Strakowski fundou o prestigiado programa de pesquisa bipolar na Faculdade de Medicina da Universidade de Cincinnati, onde é professor de engenharia biomédica, psicologia e um terceiro departamento que reflete perspectivas de cruzamento para o futuro: psiquiatria e neurociência comportamental.

Ele diz que a ressonância magnética - o trabalho de pesquisa de neurociência humana - tornou-se imensamente mais rápido e sofisticado, muito mais acessível e também mais confortável para os participantes do estudo nos últimos 10 anos. Mas grandes avanços tecnológicos são necessários "*para identificar certos tipos de neurotransmissores ou certos tipos de estruturas cerebrais que estão além da nossa capacidade de medição atual*".

Jeffrey Borenstein, MD, presidente e CEO da Brain & Behavior Research Foundation e editor-chefe da Psychiatric News, cita o brilhante exemplo de optogenética. Esta tecnologia abriu novas áreas de pesquisa depois de ter sido introduzida em 2005, pois permite aos cientistas ligar o comportamento de um animal à atividade de neurónios selecionados.

A optogenética envolve o tratamento de células cerebrais com uma proteína sensível à luz para que elas respondam a estímulos de laser. Atualmente é usado apenas em modelos animais (ratos, girinos e outros). As suas aplicações para a pesquisa na doença bipolar estão em estágios iniciais, mas até agora a optogenética permitiu aos neurocientistas explorar a relação entre comportamento maníaco e o relógio interno do corpo.

Fazendo uma conexão

Enquanto um conjunto anterior de pesquisas de neurociência se focam em sinapses individuais, como a ação dos receptores de serotonina, a abordagem "*um cérebro*" engloba uma visão maior dos circuitos cerebrais. A palavra-chave aqui é "*conectividade*" , como no Journal Brain Connectivity, que estreou em abril de 2011 para cobrir este crescente campo.

A "*conectividade estrutural*" examina como o cérebro está ligado. (Daí o Projeto Human Connectome mapear todos os nossos neurónios, assim como o Projeto Genoma Humano mapeou o nosso DNA.) "*Conectividade funcional*", por outro lado, questiona como as redes no cérebro trabalham juntas para gerar os nossos pensamentos, emoções e ações, quer sejam ou não diretamente ligados.

"*É uma maneira totalmente diferente de olhar para o cérebro*", diz Amit Anand, MD, um pesquisador pioneiro em conectividade e perturbações de humor que agora se encontra no Cleveland Clinic Lerner College of Medicine.

Sabe-se que, nas pessoas deprimidas, o fluxo sanguíneo diminui no sofisticado córtex pré-frontal, que lida com o planeamento e o controlo, e aumenta o sistema límbico relativamente primitivo, a base da emoção, motivação e memória. À medida que a compreensão do processamento do cérebro avança, Anand explica: "*as pessoas começaram a pensar que não é tanto a ativação decrescente ou crescente de uma área do cérebro, mas a conectividade das áreas cortical e límbica que pode ser o problema*".

Pode ajudar pensar no cérebro como "*uma série de processadores paralelos que funcionam em conjunto*", diz Strakowski, cada um manipulando um aspecto do trabalho em questão. Por exemplo, lendo as batidas nos circuitos do cérebro para processar sons, reconhecendo formas e categorizando o seu significado, sem mencionar o complicado funcionamento da nossa memória.

Strakowski diz que a compreensão científica de funções relativamente simples, como a visão, é bastante avançada. "*Para comportamentos mais complexos que são interrompidos na doença bipolar, como o controlo emocional, a ciência da rede ainda está em desenvolvimento*", diz ele.

Pode ser que os sintomas de humor da bipolar surjam quando as conexões estruturais nas redes emocionais do cérebro não estão devidamente conectadas, e os circuitos faltam quando a rede é ativada. Outra área de interesse é algo chamado de rede de modo padrão. Acontece que o cérebro está incrivelmente ocupado quando não estamos a fazer nada. Os sistemas neurais falam entre si sempre, ocupados na organização, processamento, e vigilância das demandas do mundo exterior. Esta atividade de linha de base é a rede de modo padrão (DMN), também referida como "*conectividade de estado de repouso*".

Estudos encontraram interrupções na conectividade de estado de repouso em pessoas com a doença bipolar.
A questão agora é o que fazer com essa informação. A equipa de Anand iniciou um estudo de longo prazo para ver se o mapeamento da conectividade cerebral pode ser usado para prever quais os jovens com sintomas depressivos que vão continuar a desenvolver a bipolar. Outros pesquisadores estão a adaptar os princípios do biofeedback para ver se as pessoas podem influenciar o seu estado de espírito com base em informações em tempo real da ressonância magnética funcional, do estado de repouso.

Ponto de inflexão

A intersecção entre a tecnologia e a descoberta também pode ser vista na pesquisa de genética focada na bipolar. Por um lado, o "*tamanho da amostra*" dos participantes do estudo parece estar a atingir uma massa crítica, em parte porque o custo do mapeamento do DNA de um indivíduo tornou-se relativamente barato nos últimos 10 anos - caindo de mais de US $ 1 bilhão para os primeiros genomas para menos de US $ 1.000.
E, como neurocientistas, os investigadores de genética em todo o mundo estão a colaborar para alavancar o conhecimento de laboratórios individuais.
O Consórcio de Genómica Psiquiátrica, fundado em 2007, permite que pesquisadores de mais de 80 instituições em mais de 25 países partilhem dados genéticos de mais de 170 mil participantes do estudo. A Coesão de Psiquiatria Genómica (GPC), formada no ano seguinte, envolve uma dúzia de instituições académicas, os Institutos Nacionais de Saúde e quase 40 mil participantes na busca de respostas específicas à bipolar e à esquizofrenia.
Essa base de dados também oferece diversidade étnica relativamente incomum, com cerca de 6.000 afro-americanos e 8.000 pessoas de ascendência latina na mistura com caucasianos oriundos de várias partes da Europa.
"*Compreender como os riscos ocorrem em diferentes populações é muito, muito importante*", observa Carlos Pato, MD, PhD, uma das forças motrizes do GPC. "*Nós não queremos concentrar-nos num grupo de pessoas e não entender como ajudar cada um dos nossos pacientes*".
Antes que o sequenciamento do DNA se tornasse tão acessível, os investigadores de genética concentraram-se em populações isoladas e / ou homogéneas. Isso facilitou a identificação de variantes de genes que apareceram apenas em famílias com altas taxas de doença psiquiátrica bipolar ou outra. Quando Pato e a sua esposa, Michele Pato, MD - ambos professores da Faculdade de Medicina Keck da Universidade da Califórnia do Sul - se associaram a um estudo genético em curso há 25 anos, eles voltaram-se para comunidades autónomas de ilhéus portugueses.
Uma coisa que os pesquisadores aprenderam à medida que a base de dados cresce é onde não procurar respostas para o que causa a doença bipolar. "*Se houvesse um gene que causasse a doença, teríamos encontrado com o tamanho da amostra agora*", diz Melvin G. McInnis, MD, diretor dos Programas de Pesquisa Bipolar Prechter da Universidade de Michigan. "*Não há uma resolução milagrosa. Portanto, estamos à procura de muitos genes, cada um com um efeito muito pequeno na influência da susceptibilidade* ".
Até agora, mais de 20 genes estão na lista de potenciais candidatos - embora seja conhecido o papel que eles desempenham. Além disso, parece que alguns dos genes "*para a bipolar*" podem ser fatores em outros distúrbios baseados no cérebro, como a depressão, esquizofrenia, e até o autismo. É possível que haja genes associados a sintomas particulares, de modo que "*a perturbação do sono na mania possa ser partilhada com a perturbação do sono noutras doenças*", diz Carlos Pato. "*Os genes podem não saber que seu trabalho é criar um diagnóstico que nós, pobres médicos podem usar*", acrescenta com um humor irónico.
Para tornar as coisas ainda mais complicadas, os cientistas ampliaram o seu alcance de investigação para uma camada adicional de "*controladores*" ou moduladores que determinam se um determinado gene está ligado ou desligado.

Toque pessoal

À medida que a ciência agrupa meticulosamente os prováveis atores genéticos na bipolar, os investigadores já têm o olho num prémio maior: a medicina personalizada. Dado que a doença bipolar ocorre em famílias, qual é a probabilidade de desenvolver a doença se tiver parentes próximos com um diagnóstico? E se você tem bipolar, quais os tratamentos que funcionam melhor no seu caso específico?
"*A genética não é sobre o destino, é sobre o risco", diz Michele Pato. "Quanto melhor entendemos o seu risco, mais podemos fazer para ajudar e talvez até antecipar algumas das consequências graves e a longo prazo da doença, porque nós a diagnosticamos cedo*".
Pato observa que, embora gémeos idênticos partilhem mais de 99% do seu DNA, não é um dado que ambos (ou nenhum deles) desenvolverão uma doença como bipolar. "Porque as suas experiências na vida e tudo a que elas estão expostas não será idêntico ", e a expressão dos genes acaba sendo diferente nos dois gémeos", explica ela.
As doenças psiquiátricas geralmente surgem no final da adolescência e na idade adulta jovem. Embora o risco varie de família para família, apenas 20% das crianças em geral que tenham um pai com bipolar desenvolverão uma doença mental diagnosticável mais tarde na vida. Descobrir que adolescentes serão afetados e porquê, e o que seria mais útil para mantê-los bem, tornou-se uma área vital na pesquisa e na prática clínica.
Anne Duffy, MD, MSc, FRCPC, diz que este tipo de questões "*não estavam muito no radar das pessoas*" há uma década.
"*As pessoas estão a entender, estamos a estudar a doença num estágio final. Se queremos ser capazes de desenvolver novos alvos de tratamento e evitar as consequências das doenças, precisamos olhar para os estágios iniciais do desenvolvimento da doença* ", diz ela.
Duffy começou a seguir crianças de pais com doença bipolar em meados da década de 1990 em Ottawa, sede para o que ela diz ser agora o maior e mais longo estudo de alto risco no mundo. Ela expandiu o seu trabalho para o Registo Bipolar Marítimo em Nova Scotia e, mais recentemente, para Alberta, onde está na faculdade da Escola de Medicina Cumming da Universidade de Calgary.
"*A genética não é sobre o destino, trata-se de riscos. Quanto melhor entendamos o seu risco, mais podemos fazer para ajudá-lo... O que estamos a tentar fazer é uma melhor previsão do risco, uma melhor intervenção precoce e uma melhor compreensão das vias geneticamente sensíveis que levam os jovens a uma doença*", explica. "*Precisamos entender o que protege aqueles em risco familiar e que fatores determinam a doença*".
Assim, há a necessidade de criar um índice de risco - uma lista de verificação de indicadores biológicos, neurológicos e psicológicos que sinalizem essas bandeiras vermelhas. Uma grande emocionalidade, a tendência a ruminar, ansiedade infantil e episódios depressivos elevariam o nível de risco de alguém, diz Duffy.
A nível pessoal, ter um indicador de risco individual permitiria que as pessoas com histórico familiar de bipolar pudessem fazer escolhas mais informadas. Saber que o uso de drogas é um gatilho comprovado para doenças psiquiátricas pode influenciar o adolescente no sentido de ficar longe do consumo de erva.
"*O que eu digo às crianças é que, se eu for de uma família onde várias pessoas morreram de cancro de pulmão, os meus amigos podem estar a fumar, mas eu não o vou fazer*", explica Duffy.
Do ponto de vista clínico, identificar os principais fatores de risco ajudaria a distinguir os adolescentes que enfrentam o que pode ser chamado de desafios psicológicos "diários" daqueles que devem ser direcionados para intervenções mais intensivas.
"*Se eu tiver uma história familiar de cancro de mama, e falar disso ao meu médico, vou ser referenciada a uma clínica para pacientes com alto risco. Na psiquiatria, não fazemos isso* ", observa Duffy.
Ela vê esperança em esforços como a Pesquisa Transformacional em Parceria de Saúde Mental Adolescente em Quebec e o Orygen Youth Health Clinical Program na Austrália, que estão a assumir o desafio de "*traduzir a pesquisa em vias de cuidados clínicos baseadas em evidências*".

Bloco celular

A Medicina personalizada também visa eliminar o processo de tentativa e erro por que tantas pessoas com bipolar passam para encontrar a medicação mais eficaz. Em vez de ter que tentar uma receita após a outra e experimentar combinações, Michele Pato diz: "Não seria bom se pudéssemos fazer um teste genético e dizer:" *Você vai dar-se melhor com isso…* "?
O Santo Graal para os pesquisadores está em encontrar biomarcadores que irão prever como o seu corpo irá responder a este ou a esse composto. A caça representa uma camada de pesquisa genética que explica o que os genes estão a fazer no nível celular e "*abre uma janela para a biologia do cérebro*", como o MicInnis do Prechter coloca.
Um exemplo proeminente é o cálcio, que desempenha um papel importante em muitas funções celulares. Grupos em todo o mundo a investigar o seu papel em perturbações do humor bipolares e outros quadros. McInnis e uma equipa interdisciplinar da Universidade de Michigan têm explorado a atividade de um "*gene de cálcio*", usando as células da pele de pessoas com bipolar através de um processo que, em última análise, produz células nervosas. Isso permite que os cientistas estudem como os íones de cálcio influenciam a maneira como as células nervosas, especificamente nos neurónios, comunicam entre si.
O mecanismo inflamatório tem sido implicado em doenças cardiovasculares, obesidade, doenças auto-imunes, e as pessoas com bipolar têm estas em taxas muito mais altas que a população em geral.
O cálcio é uma das "*enormes quantidades de moléculas que estão a ser analisadas*", explica McInnis. Ele diz que estudar as proteínas no cérebro, como elementos estruturais e funcionais, tem "*uma história rica e um futuro excitante*".
A serotonina, a dopamina e vários outros neurotransmissores implicados em perturbações do humor entram na classe de proteínas conhecidas como aminas. Os pesquisadores de humor também ficaram intrigados com moléculas na categoria de aminoácidos, incluindo glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico).
Depois, existem citocinas, proteínas que regulam diversas respostas inflamatórias. As citocinas ocupam-se como parte da reação do corpo ao stress, e o stress crónico ao longo do tempo produz desgaste em tecidos, células e nervos (incluindo os neurónios no cérebro).
Nos últimos cinco anos, os cientistas começaram a prestar mais atenção ao processo inflamatório como um factor na doença bipolar. Na verdade, pesquisadores da Austrália e de outros países começam a verificar se a aspirina e outros antioxidantes seriam úteis como um tratamento adicional para o bipolar. Tal como acontece com tantas áreas de pesquisa, no entanto, precisaremos de algum tempo antes de qualquer conclusão se traduzir em cuidados clínicos.
"*Gostaria de dizer agora que cada paciente bipolar deve tomar um anti-inflamatório?",* Pergunta Mark Frye, MD, presidente do departamento de psicologia e psiquiatria da Mayo Clinic em Rochester, Minnesota. Em uma palavra, não, pelo menos, não até que esteja comprovado que os benefícios superam o potencial de danos, uma vez que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides, como o ibuprofeno, podem ter efeitos colaterais a longo prazo.
Frye é um co-autor num artigo de 2012 intitulado "*A perturbação bipolar pode ser vista como uma doença inflamatória multi-sistémica?*" A resposta: praticamente. Em outras palavras, os sintomas de humor bipolares podem ser apenas uma manifestação de um processo de inflamação subjacente que também contribui para o que são chamados de condições médicas "*comórbidas*". "*O mecanismo inflamatório tem sido implicado em doenças cardiovasculares, obesidade, doenças auto-imunes como diabetes*", diz Frye. "*Nós sabemos que as pessoas com bipolar têm estas em taxas muito mais altas do que a população em geral*".
A descoberta das vias biológicas comuns às doenças bipolares e cardíacas, por exemplo, pode representar biomarcadores úteis que irão acelerar um diagnóstico preciso e melhorarão o tratamento individualizado.

O que vem a seguir

Do ponto de vista de um pesquisador, a nossa compreensão atual da doença bipolar é paralela ao estado da pesquisa de doenças infecciosas há 40 anos ou ciência oncológica há 20 anos.
Descobrir que as bactérias causam febre e outros sintomas de infecção levaram finalmente a antibióticos. Existem exames de sangue que podem identificar que bactéria está a causar um caso de pneumonia. E Carlos Pato observa que a ciência agora pode distinguir os cancros com base no seu perfil genético *", e isso pode dizer-nos exatamente o que a quimioterapia deve tratar. Esse é o tipo de potencial* ".
Pato e outros no campo da pesquisa bipolar usam palavras como "*otimistas*" e "*entusiastas*" ao falar sobre os avanços alcançados. Por outro lado, os especialistas também enfatizam que a descoberta científica prossegue a um certo ritmo deliberado e incremental, o que significa que uma descoberta no laboratório de genética não se traduz de um momento para o outro em testes no consultório do médico.
"*Podemos apontar para algumas descobertas surpreendentes que podemos levar para casa e aplicar para tratar pacientes hoje? Não* ", diz Carlos Pato. "*Mas sentimo-nos como se estivéssemos muito mais perto de chegar lá? Sim*."