

# A IMPORTÂNCIA DA APOPTOSE NA ESQUIZOFRENIA: MAIS UM ENIGMA?

Filipe Arantes-Gonçalves\* e J. Soares-Fortunato\*\*

## **Resumo**

*A apoptose começa a ser estudada cada vez mais em relação à Psiquiatria e à Saúde Mental. Após terem realizado breves revisões sobre a apoptose e a neuropatologia da esquizofrenia, os autores procuram explicar de que forma é que existe uma associação entre apoptose e esquizofrenia através de situações tais como o neurodesenvolvimento, stress oxidativo, cancro e anti-psicóticos. Na conclusão do artigo, os autores demarcam o seu ponto de vista sobre toda esta problemática.*

**Palavras-chave:** *Apoptose; Esquizofrenia; Neuropatologia; Neurodesenvolvimento; Stress oxidativo; Cancro; Anti-psicóticos.*

## **APROXIMAÇÃO AO CONCEITO DE APOPTOSE**

A apoptose, ou morte celular programada, é um mecanismo altamente regulado e geneticamente controlado que conduz à morte da célula sem que ocorra qualquer resposta inflamatória<sup>(1)</sup>. Este processo é essencial para um correcto desenvolvimento embrionário e manutenção da homeostasia dos tecidos através do controle do número de células e do tamanho dos tecidos<sup>(1,2)</sup>. Por isso mesmo, processos como a diferenciação ou divisão celulares não dispensam a apoptose<sup>(2)</sup>. De facto, todas as nossas células nucleadas dispõem de mecanismos extremamente sofisticados que lhes permitem cometer o ‘suicídio celular’ em resposta a estímulos fisiológicos, patológicos e oxidativos<sup>(3)</sup>. Relativamente à sua componente fisiológica, podemos dar como exemplo os tecidos cutâneo e intestinal que são sede de ‘turn-over celular’ bastante rápido. Quanto à sua vertente patológica, podemos referir que apoptose em excesso pode determinar doenças degenerativas agudas ou crónicas, imunodeficiência e infertilidade enquanto que apoptose em defeito pode contribuir para o cancro ou auto-imunidade<sup>(2)</sup>.

\* Aluno da Faculdade de Medicina do Porto.

\*\* Regente de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto.

Existem quatro grandes pressupostos na morte celular programada:

- os seus componentes proteicos estão expressos em todas as células animais nucleadas;
- a sua execução parece envolver uma cascata proteolítica (caspases);
- a sua activação é controlada por uma família de proteínas intracelulares reguladoras (família Bcl-2);
- a sua activação durante o desenvolvimento pode ser regulada transcricionalmente<sup>(1)</sup>.

No processo em questão, existem três grandes vias que levam à morte celular: via dos receptores de morte, via mitocondrial e uma terceira via muito recente a “via do *stress* citotóxico”.

## VIA DOS RECEPTORES DE MORTE

Nesta via apoptótica, existe ligação de receptores de morte da membrana celular, pelos seus ligandos, a moléculas de adaptação proteica e procaspases<sup>(1)</sup>. Estes quatro elementos celulares constituem o apoptossoma que é um complexo que tem por função activar as caspases iniciadoras do processo<sup>(1)</sup>. Em seguida, a caspase iniciadora activada cliva e activa as caspases de execução da morte celular, as quais, provocam degradação de DNA, condensação da cromatina e vesiculação da membrana<sup>(1,2)</sup>. Os principais receptores de morte são: o FAS, TNF-R1, DR3, DR4 e DR5<sup>(1)</sup>. A caspase iniciadora, normalmente envolvida nesta via, é a caspase-8<sup>(1)</sup>. Esta, possui, na sua constituição molecular, os chamados domínios DED que são imprescindíveis para iniciar o processo<sup>(4)</sup>. As caspases de execução são as

caspases 3,6 e 7<sup>(1)</sup>. As moléculas de adaptação proteica, bem como, os diferentes ligandos variam consoante o tipo de receptor<sup>(1)</sup>. Apenas para concretizar com um exemplo, no caso do receptor FAS acontece o seguinte: o receptor de morte FAS, através do seu ligando (FAS-L), recruta uma molécula de adaptação proteica (FADD) e a procaspase-8<sup>(2)</sup>. Esta, depois de activada em caspase-8 activa as caspases de execução 3,6 e 7<sup>(2)</sup>. O apoptossoma é, então, formado por FAS, FAS-L, FADD e procaspase-8<sup>(2)</sup>.

## VIA MITOCONDRIAL

Esta via, começa com a libertação do citocromo c da mitocôndria para o citoplasma da célula<sup>(3,5)</sup>. Depois, há a ligação deste com uma molécula citoplasmática que é a Apaf-1<sup>(3,5)</sup>. Estas duas moléculas ligadas constituem o apoptossoma desta via, o qual permite recrutar a procaspase-9<sup>(3,5)</sup>. Esta, é clivada e activada em caspase-9, a qual contém, no seu interior, domínios CARD que iniciam o processo<sup>(4)</sup>. A caspase-9 vai, em seguida, activar as caspases de execução 3,6 e 7<sup>(3,5)</sup>. Importa aqui mencionar que existem moléculas como os IAPs que são inibidores directos das caspases que, por sua vez, são inibidos por proteínas mitocondriais como o SMAC/DIABLO ou Omi/HtrA2<sup>(3)</sup>. Por último, importa referir os últimos avanços nesta via. Assim sendo, existe uma molécula que é o ProT que inibe a activação da caspase-3 através do bloqueio da formação do apoptossoma<sup>(6)</sup>. O PHAP, pelo contrário, acelera a actividade do apoptossoma para promover a activação da caspase-9<sup>(6)</sup>. O PETCM promove a activação da

caspace-3 através da inibição do ProT que deixa de inibir o apoptossoma, permitindo que o PHAP estimule a actividade do apoptossoma<sup>(6)</sup>.

## VIA DO STRESS CITOTÓXICO

Neste novo modelo, as caspases que existem no estado latente da célula animal nucleada, são activadas por situações de *stress* celular, tais como, lesão de DNA e falta de suporte metabólico<sup>(7)</sup>. Então, essas situações de *stress* celular induzem a activação da caspase-2 que vai permeabilizar a mitocôndria, libertar o citocromo c e iniciar a apoptose<sup>(7,8)</sup>. Vários estudos provam que a activação da caspase-2 precede a permeabilização da mitocôndria<sup>(7)</sup>. Mostram mesmo que a caspase-2 é necessária neste tipo de apoptose induzida pela lesão do DNA<sup>(7)</sup>. Por outro lado, a caspase-2 também é fundamental na deslocação do membro pró-apoptótico Bax para a mitocôndria, com consequente libertação de elementos como citocromo c, SMAC/DIABLO e AIF<sup>(7)</sup>. Contudo, outros dados parecem permitir concluir que nalgumas linhas celulares onde falta Apaf-1 e caspase-9, a apoptose desenvolve-se normalmente através da caspase-2<sup>(7)</sup>. De facto, na ausência de Apaf-1 e caspase-9, o processo apoptótico é apenas diminuído na sua velocidade de execução, o que permite concluir que o apoptossoma da via mitocondrial não é essencial na activação da apoptose mas representa um componente capaz de amplificar a cascata de caspases<sup>(9)</sup>. Logo, a apoptose induzida por situações de *stress* parece ser a principal via apoptótica, na qual a mitocôndria tem função amplificadora e não iniciado-

ra ou reguladora<sup>(8)</sup>. Ou seja, na apoptose induzida por agentes de *stress* como as citocinas, as vias moleculares começam com a activação da caspase-2, a qual usa a mitocôndria para amplificar a actividade total das caspases na célula<sup>(8)</sup>.

## A FAMÍLIA Bcl-2

Tal como já havíamos dito, a apoptose é um mecanismo altamente regulado. E, a prová-lo, temos a família Bcl-2 que é a responsável por essa regulação. Esta família é constituída por um conjunto de proteínas que são muito semelhantes entre si pois todos os membros têm um a quatro domínios conservados-BH1, BH2, BH3 e BH4<sup>(1,2)</sup>. Existem membros pró-apoptóticos como o Bax e o Bid, entre outros, e existem membros anti-apoptóticos como, por exemplo, a Bcl-2 e a Bcl-XL<sup>(1)</sup>. De entre as várias funções desta família destacam-se:

- formação de poros, através dos quais o citocromo c e outras proteínas intermembranares podem sair;
- heterodimerização entre membros pró-apoptóticos e anti-apoptóticos. A dimerização é conseguida quando um domínio de BH3 de uma molécula se liga a uma estrutura hidrofóbica formada por domínios BH1, BH2 e BH3 de membros de outra família. Por causa de forças estruturais, tanto os homodímeros como os heterodímeros são moléculas assimétricas;
- regulação directa das caspases, através de moléculas de adaptação, tal como no *C. elegans*. Apesar de o homólogo de CED-4 (Apaf-1) não ser

- um alvo da família Bcl-2, outras proteínas como a BAR, Bap31 do retículo endoplasmático e Aven foram descritas nos mamíferos;
- interação com outras proteínas mitocondriais como VDAC e ANT tanto para formar um poro para a saída do citocromo c como para controlar a homeostasia da mitocôndria;
  - oligomerização para formar um canal fraco e selectivo<sup>(1,2)</sup>.

## NEUROATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

As bases neuropatológicas da esquizofrenia abrangem o sistema límbico, gânglios da base, cerebelo, tálamo, ventrículos e córtex cerebral<sup>(10)</sup>. Essas alterações tendem a ser mais proeminentes no hemisfério esquerdo<sup>(11)</sup>, o que pode ser provado pela menor intensidade de sinais que os doentes apresentam ao nível do corpo caloso, sendo esta alteração compatível com a desconexão interhemisférica da doença<sup>(12)</sup>. Em todas as regiões enumeradas, à excepção do tálamo em que não há alteração e dos ventrículos onde há alargamento<sup>(10-18)</sup>, existem reduções do volume cerebral como consequência da densidade diminuída dos neurónios, dendrites e sinapses<sup>(10)</sup>. Os estudos mostram que os cérebros destes doentes são mais pequenos e mais leves quando comparados com os respectivos controlos<sup>(11)</sup>. Estas modificações são apontadas como explicação para a distorção na interpretação da realidade externa que acontece no doente esquizofrénico<sup>(13)</sup>. A hipótese mais referida para explicar estas reduções é uma desregulação na migração dos neu-

rónios durante o neurodesenvolvimento<sup>(13)</sup>. No que concerne ao sistema límbico, os estudos *post-mortem* evidenciam reduções ao nível do hipocampo, amígdala, substância cinzenta peri-aqueductal e córtex entorrinal<sup>(13)</sup>. Relativamente ao hipocampo, registou-se redução no hipocampo esquerdo, giro para-hipocampal, giro fusiforme do lobo temporal e alargamento das fissuras hipocampais<sup>(11,12,14)</sup>. Quanto ao lobo temporal, verifica-se que quanto maior é a gravidade da psicose, menor o volume da região anterior do giro temporal superior e quanto maior a severidade dos sintomas negativos, maior o volume da região posterior do giro temporal superior<sup>(12)</sup>. Ao nível do tálamo, encontramos os seguintes achados:

- metabolismo da glicose alterado como resposta à activação cognitiva;
- não há diferenças de volume;
- existência de uma pequena área de activação no tálamo anterior esquerdo<sup>(15)</sup>.

Estes achados funcionais podem ser consequência da falta de actividade aferente fronto-talâmica normal que pode resultar de actividade frontal diminuída ou alterações nas conexões fronto-estriato-talâmicas<sup>(15)</sup>. Também já foram documentadas reduções no tamanho do córtex pré-frontal que é responsável pela maior parte das nossas funções superiores como a integração de informação de outras áreas corticais, regulação da memória explícita, atenção e expressão emocional<sup>(13)</sup>. Uma possível causa desta redução pode ser o défice de perfusão sanguínea encontrado nos lobos frontais destes doentes<sup>(13)</sup>. Outro dado interessante, é o aumento de fluxo sanguíneo na área de Broca em pacientes esquizofrénicos durante a experiência de

alucinações auditivas<sup>(13)</sup>. Pode-se especular que este tipo de alucinações possa ter relação com a regulação da linguagem pois, como é sabido, uma lesão na área de Broca pode provocar afasia<sup>(13)</sup>. Por outro lado, o índice de girificação, avaliador do grau de pregueamento cortical, está aumentado em 7% no córtex pré-frontal direito dos indivíduos do sexo masculino<sup>(14)</sup>. No que respeita à “working memory”, esta está afectada na esquizofrenia, provavelmente devido a uma disfunção focal do córtex pré-frontal dorso-lateral que afecta toda uma rede neuronal<sup>(14)</sup>. O que quer dizer que apesar de a causa ser focal, o resultado final é a repercussão dessa causa sobre todo um circuito neuronal<sup>(14)</sup>.

Na verdade, continua por se descobrir até que ponto as diferentes alterações neuropatológicas enumeradas são resultado de um processo patológico neurodegenerativo, do desenvolvimento precoce ou uma perturbação progressiva da neurogénese<sup>(16,17,18)</sup>. Vários investigadores realçam o facto de o alargamento dos ventrículos e a redução no volume cortical serem o resultado de um processo degenerativo<sup>(16,17,18)</sup>. No entanto, há trabalhos que mostram que estas alterações estão presentes de forma muito precoce nos primeiros episódios da doença, ou até em adolescentes e jovens adultos saudáveis com predisposição para a doença<sup>(16,17)</sup>. Quanto à gliose, nos trabalhos mais antigos indicavam que na esquizofrenia era referida; mas nos artigos mais recentes esta não se confirma. A explicação avançada para esta controvérsia reside no facto de os estudos mais antigos se reportarem a doentes esquizofrénicos que apresentavam, ao mesmo tempo, demência. Por isso, os resultados positivos para a

gliose podem ser considerados como falsos-positivos<sup>(16)</sup>. Relativamente à hipótese de perturbação progressiva da neurogénese, os defensores da mesma consideram que o alargamento dos ventrículos e a redução de volume cortical podem ser explicadas através do conceito de apoptose<sup>(16,17,18)</sup>. Outro conceito que tem vindo a ganhar importância neste contexto é o de corte/desbaste (“pruning”) neuronal que seria o responsável pela desconexão entre as diferentes redes neuronais do cérebro esquizofrénico<sup>(16)</sup>. Um dos seus argumentos a favor é a diminuição de produtos de sinapse encontrada na esquizofrenia<sup>(16)</sup>. Em resumo, tentaríamos apenas numa frase ilustrar o estado actual de conhecimentos e investigação na neuropatologia da esquizofrenia: “a esquizofrenia é o cemitério dos neuropatologistas”<sup>(17,18)</sup>.

## **APOPTOSE, ESQUIZOFRENIA E NEURODESENVOLVIMENTO**

Os estudos *post-mortem* evidenciam níveis diminuídos de Bcl-2 na área 21 de Brodman (giro temporal medial), a qual está implicada em manifestações da esquizofrenia, tais como as alucinações auditivas. A este facto, também se associa diminuição de volume de substância cinzenta nesta região cortical, bem como, noutras regiões como as áreas corticais temporal e frontal e substância cinzenta cortical total<sup>(19)</sup>. Com base nestes achados, realizou-se um estudo, no qual foram comparados cérebros de pacientes esquizofrénicos com os de outras patologias psiquiátricas e não psiquiátricas. Determinou-se a razão Bax/Bcl-2 na área 21 de Brodman, a qual se encontrava 50% mais elevada nos

pacientes com esquizofrenia, comparativamente aos pacientes não psiquiátricos. Estes resultados sugerem que as células corticais são vulneráveis à apoptose nesta doença<sup>(19)</sup>. Contudo, ao determinar-se os níveis de caspase-3, concluiu-se que estes eram semelhantes e baixos em todos os grupos. Estes resultados parecem contradizer os anteriores, na medida em que indicam que a apoptose não está activa na área 21 de Brodman. Várias hipóteses se levantam para explicar esta aparente contradição:

- a apoptose pode acontecer, apenas, nas fases iniciais da doença e, por isso, os seus marcadores não seriam “visíveis” nos estudos *post-mortem*;
- uma elevada razão Bax/Bcl-2 pode diminuir a viabilidade neuronal na ausência de caspase-3 e/ou envolver outras caspases de execução;
- a caspase-3 baixa poderá, eventualmente, relacionar-se com um grupo de neurónios do córtex cingulado que apresenta poucos fragmentos de DNA “single-stranded”;
- especula-se que a apoptose tenha implicações na patogénese da esquizofrenia, ao nível das sinapses, processo que é denominado de apoptose sináptica. Então, se a perda de sinapses, nesta doença, for mediada por proteínas apoptóticas, e, se essa perda for episódica e não contínua podemos presumir que os níveis de caspase-3 podem estar aumentados, apenas episodicamente para depois regressarem ao nível basal<sup>(19)</sup>. A primeira e a quarta hipóteses, apontam para uma possível hipótese desenvolvimental, na qual estímulos nocivos, pró-apoptóticos, tais como a

isquemia, hipóxia e citocinas pró-inflamatórias aumentariam o risco de esquizofrenia através da desregulação da apoptose perinatal como consequência destes estímulos precoces adversos. Está já provado que ao nível do sistema nervoso é na infância que a apoptose ocorre em maior quantidade<sup>(19)</sup>.

Por isso, a esquizofrenia parece apresentar uma fisiopatologia diferente das doenças neurodegenerativas clássicas, nas quais a caspase-3 *post-mortem* está elevada<sup>(19)</sup>. Também noutro estudo com o mesmo propósito e metodologia semelhante, determinou-se um decréscimo de Bcl-2 de 25% nos cérebros esquizofrénicos. Porém este estudo vai mais longe que o anterior, ao concluir que a Bcl-2 tem maior expressão em indivíduos tratados com antipsicóticos relativamente aos não tratados com esses fármacos<sup>(20)</sup>. Estes dados significam que Bcl-2 diminuída indica vulnerabilidade ao estímulo pró-apoptótico e à atrofia neuronal, as quais podem ser provadas no presente estudo pela diminuição de N-acetilaspártato (marcador de atrofia e vulnerabilidade neuronal). Também os dados referentes ao estudo com neuroimagem são favoráveis à intervenção da apoptose na esquizofrenia pois a inflamação está ausente<sup>(19,20)</sup>. Mais uma vez, é enfatizada a questão de a apoptose se dar em grande quantidade, precocemente na infância. Neste período a Bcl-2 terá de estar, obrigatoriamente, diminuída. Também sabemos através de provas científicas que a Bcl-2 vai aumentando com a idade, o que poderá estar relacionado com uma das suas funções apoptose-independente que promove a ramificação dendrítica e regeneração de neuró-

nios lesionados<sup>(20)</sup>. Ora, se estas vantagens da Bcl-2 estão mais diminuídas na infância precoce porque a expressão de Bcl-2 também o está; então neste período do desenvolvimento existe maior vulnerabilidade aos estímulos nocivos já enunciados, os quais poderão desregular a apoptose e, deste modo, aumentar o risco de esquizofrenia. Noutro estudo com o objectivo de avaliar a hipótese neurodesenvolvimental, partiu-se da hipótese de os neurónios dopaminérgicos da substância negra dependerem do seu órgão-alvo que é o estriado. A sustentar esta hipótese está o facto de uma lesão do estriado que provoque escassez de neurónios, durante o desenvolvimento precoce, induzir apoptose na substância negra<sup>(21)</sup>. Nesse sentido, os investigadores utilizaram um composto químico capaz de lesionar o estriado de ratos, a neurotoxina 6-hidroxidopamina. Os resultados vieram de encontro ao esperado: houve indução da apoptose na substância negra. A apoptose revelou-se intensa nos primeiros dias de desenvolvimento mas a partir de uma dada altura começa a diminuir até desaparecer completamente<sup>(21)</sup>. Os autores propuseram duas explicações possíveis:

- a apoptose induzida na substância negra pode ser consequência do efeito tóxico directo a partir do órgão-alvo, ou seja, os efeitos tóxicos atingiriam não só o órgão-alvo mas também a substância negra, o que pressupõe que os neurónios mais imaturos não conseguiriam resistir ao efeito tóxico directo e, então morriam por apoptose, enquanto que os mais maduros resistiam;
- a apoptose provocada na substância negra seria consequência da lesão do

órgão-alvo no sentido de que a substância negra deixaria de poder contactar com o seu órgão-alvo para obter suporte trófico<sup>(21)</sup>.

Esta última explicação parece ser a mais viável, indicando a existência de um período crítico, precoce e estreito de dependência do órgão-alvo. Alterações na regulação desta dependência influenciam a maturidade e o número dos neurónios dopaminérgicos adultos<sup>(21)</sup>.

## **APOPTOSE, ESQUIZOFRENIA E STRESS OXIDATIVO**

Num estudo realizado para testar o envolvimento da apoptose na patogénese da esquizofrenia e doença bipolar, concluiu-se que existe uma redução de 71% da fragmentação de DNA no córtex cingulado anterior nos doentes esquizofrénicos relativamente aos indivíduos normais ou com doença bipolar<sup>(22)</sup>. Considerando dados relativos à densidade nuclear e presença de vesiculações (ambos deficitários), podemos inferir que existe a possibilidade de haver mecanismos reparadores de DNA que, deste modo, bloqueariam a cascata apoptótica<sup>(22)</sup>. Contudo, se as células não possuírem as enzimas reparadoras de DNA, os fragmentos persistem no interior dos neurónios e as células seguem a via apoptótica<sup>(23)</sup>. Trata-se de um mecanismo que permite remover células que contêm no seu interior fragmentos de DNA, porque se tornam potenciais células pré-cancerígenas<sup>(24)</sup>. Dito desta forma, parece que a redução da fragmentação de DNA é um processo adaptativo das vias de sinalização oxidativa e mitocondrial associadas à apoptose pois na fal-

ta das enzimas reparadoras, surge a apoptose a impedir que as células se tornem pré-cancerígenas<sup>(22,23)</sup>. Mas, esta sequência também pode ser encarada como uma dificuldade dos neurónios do córtex cingulado anterior em lidar com o *stress* oxidativo, pois a apoptose só surge porque faltam as enzimas reparadoras<sup>(22,23)</sup>. Por último, vamos referir um estudo em ratos que teve como objectivo determinar se a administração de M40403, um mimético da dismutase do superóxido (enzima que combate o *stress* oxidativo), previne a apoptose cortical induzida pela toma de fenciclidina<sup>(25)</sup>. A toma perinatal de fenciclidina, antagonista dos receptores NMDA, provoca muitos sinais e sintomas, assim como défices estruturais encontrados na esquizofrenia. Esses défices podem ser minorados com antipsicóticos, o que suporta a hipótese de o hipofuncionamento NMDA desempenhar algum papel na esquizofrenia<sup>(25)</sup>. Existe evidência de que os danos provocados por este fármaco podem ser prevenidos com administração prévia de olanzapina<sup>(25)</sup>. Nesse estudo, provou-se que a neurotoxicidade da fenciclidina induz apoptose cortical, evidenciada pela existência de fragmentação de DNA e redução da razão Bcl-XL/Bax<sup>(25)</sup>. O M40403 evitou a apoptose induzida pela fenciclidina, daí que no futuro possa ser utilizado em indivíduos com risco de esquizofrenia. Também num artigo de revisão sobre apoptose e doenças neuropsiquiátricas, é referido que a toxicidade dos radicais livres (*stress* oxidativo) pode ser uma via de ligação entre a apoptose e a patogénese das doenças mentais<sup>(26)</sup>.

## **APOPTOSE, ESQUIZOFRENIA E CANCRO**

O p53 trata-se de um gene supressor tumoral que é apelidado de “guardião do genoma humano” pois tem como função manter a estabilidade do genoma e da apoptose celular<sup>(27)</sup>. Na presença de agentes de *stress* celular (hipóxia e proteínas virais) o p53 passa do estado inactivo para o estado activo e aumenta a taxa de apoptose das células que contêm DNA danificado que são pré-cancerígenas, protegendo, assim, o desenvolvimento do cancro<sup>(24,27)</sup>. Acontece que os doentes esquizofrénicos têm uma baixa incidência de cancro, em particular, o do pulmão o que é um paradoxo pois estes doentes fumam com maior frequência e quantidade do que a generalidade da população<sup>(27)</sup>. Está já investigado que o aumento da expressão de p53 numa fase precoce do desenvolvimento pode causar lesão neuronal, o que desencadearia apoptose neuronal aumentada a qual, por sua vez, poderia justificar a elevada incidência de anomalias neuromotoras na esquizofrenia<sup>(24,27)</sup>. Também já foi demonstrada uma associação entre o polimorfismo do gene p53 no codão 72 (prolina ou arginina) e a incidência do cancro do pulmão<sup>(27)</sup>. A variante prolina assegura o dobro da sobrevivência da variante arginina<sup>(27)</sup>. Logo, se o p53 pode ser protector do cancro do pulmão e na esquizofrenia a incidência desta doença é baixa, então é possível que o p53 se expresse em grandes quantidades na esquizofrenia, protegendo estes doentes do cancro do pulmão<sup>(27)</sup>. Ou seja, se a resistência tumoral observada na esquizofrenia se relaciona com a apoptose, então é de prever que esta esteja aumentada

nesta doença<sup>(24)</sup>. Com o objectivo de testar essa mesma hipótese foi realizado um estudo que demonstrou não existir associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo do gene p53 e a esquizofrenia<sup>(27)</sup>. Este estudo foi realizado com uma amostra da população chinesa. Várias razões podem explicar o resultado obtido:

- variantes do polimorfismo ainda não detectadas podem ter interferido com os resultados;
- heterogeneidade fenotípica da esquizofrenia;
- a influência da etnia chinesa não exclui a possibilidade de existir associação estatisticamente significativa noutras etnias<sup>(27)</sup>. À excepção deste estudo, várias investigações têm sido feitas sobre as relações entre cancro e esquizofrenia. Contudo, estas últimas têm evidenciado carências metodológicas, tais como: fidedignidade insuficiente, ausência de verificação de ocultação e ausência de controlo da idade e sexo no grupo experimental e no grupo de controlo<sup>(24)</sup>. Chegou-se a propor que a medicação antipsicótica tinha efeito anti-tumoral, no entanto tal nunca foi provado<sup>(24)</sup>. Ainda faltam muitos estudos com maior poder de fidedignidade para descodificar com minúcia os actuais resultados contraditórios com as hipóteses levantadas.

## ESQUIZOFRENIA, ANTI-PSICÓTICOS E APOPTOSE

A clozapina provoca em 0,8% dos pacientes agranulocitose e em 3% neutropenia<sup>(28)</sup>. Este fármaco, em concentrações

terapêuticas, ao sofrer bioactivação, dá origem a um metabolito tóxico e reactivo que é o ião nitrénio, o qual, acarreta citotoxicidade e apoptose para os neutrófilos<sup>(28)</sup>. Por sua vez, a clozapina provoca apoptose dos neutrófilos apenas em concentrações supra-terapêuticas, embora a partir de um determinado valor de concentração comece a induzir necrose<sup>(28)</sup>. Os anti-oxidantes inibem a apoptose induzida pelo ião nitrénio mas não têm o mesmo efeito para as elevadas concentrações de clozapina, o que pressupõe a existência de um processo de *stress* oxidativo na apoptose induzida pelo ião nitrénio<sup>(28)</sup>. A dimetilclozapina induz apoptose dos neutrófilos de forma menos potente que a clozapina<sup>(28)</sup>. De qualquer das formas, podemos concluir que a clozapina e os seus derivados apenas aceleram o processo apoptótico que já estava previsto acontecer no neutrófilo, uma vez que esta célula, ao pertencer ao sistema hematopoiético apresenta uma renovação celular extremamente rápida (8-20h)<sup>(28)</sup>. Sabe-se que a Bcl-2 está muito baixa ou ausente nos neutrófilos maduros e *stem-cells*, favorecendo, deste modo, a morte celular. Nos monócitos e linfócitos está elevada o que justifica a sua maior sobrevivência<sup>(28)</sup>. Outro facto a ter em conta, é o balanço entre o Bax (pró-apoptótico) e o Mcl-1 (anti-apoptótico). Os níveis de Mcl-1 podem ser diminuídos pelas citocinas, as quais podem ser controladas pela clozapina. Assim sendo, a clozapina pode desviar o peso da balança a favor do Bax, ou, se quisermos, da morte celular<sup>(28)</sup>. O balanço entre elementos oxidantes e anti-oxidantes também não deverá ser esquecido. Nesse sentido, existe o exemplo do ramoxipride que ao quebrar o equilíbrio desses ele-

mentos a favor dos oxidantes, provoca anemia aplástica nas células precursoras da medula óssea<sup>(28)</sup>. Noutro artigo, é feita referência ao DMP406 que é um análogo da clozapina que, ao ser metabolizado, produz um metabolito que é uma imina capaz de provocar *stress* oxidativo em quantidades tais que induzem apoptose dos neutrófilos, hiperplasticidade da medula óssea, trombocitopenia e eritrofagocitose<sup>(29)</sup>. Por último, num estudo em que se comparou a capacidade de antipsicóticos típicos e atípicos em prevenir ou atenuar a apoptose e a fragmentação das células PC12 (células do rato de linhagem neuroendócrina) induzida pelo metabolito MPP<sup>+</sup>, constatou-se que a clozapina, olanzapina, quetiapina e a risperidona reduzem este mecanismo<sup>(30)</sup>. O haloperidol, pelo contrário, não apresentou estas características<sup>(30)</sup>. Concluiu-se, deste modo, que os antipsicóticos atípicos conseguem proteger as células PC12 dos efeitos neurotóxicos do MPP<sup>+</sup><sup>(30)</sup>.

## CONCLUSÃO

A descoberta da apoptose no nematelminta *C. elegans* há mais de 40 anos, deu-nos a possibilidade de especular que a mesma também poderia ocorrer nos mamíferos e, em particular, no ser humano. Essa possibilidade foi confirmada, em seres humanos, em 1993. Daí em diante foram efectuados diversos estudos com o objectivo de determinar as semelhanças da apoptose em dois seres vivos diferentes. Os resultados têm sido esclarecedores: as semelhanças são, inequivocamente, evidentes. Todas estas descobertas fazem-nos recordar a teoria do Neodarwinismo, o que mostra uma grande estabili-

dade no processo evolutivo. Quanto à neuropatologia da esquizofrenia queremos salientar que a investigação da mesma começou em 1900 e desde então, os avanços objectivos têm sido escassos, pelo que prevalece alguma especulação. Regressando à apoptose e, na sua possível relação com a esquizofrenia, diríamos que se trata de uma situação potencialmente possível, sobretudo se considerarmos que se encontraram algumas associações, sem que se tenham estabelecido bases sólidas. Quanto mais soubermos sobre o significado biológico da apoptose e sobre as suas vias moleculares na esquizofrenia, melhor poderemos actuar no tratamento da mesma através da melhoria na síntese de fármacos anti-psicóticos.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Professor Doutor Henrique de Almeida a pertinência e o alcance das suas sugestões, prestados na revisão deste artigo.

## Abstract

*Apoptosis is beginning to be studied in relation to Psychiatry and Mental Health more and more. After doing short revisions about apoptosis and schizophrenia' neuropathology, the authors seek to explain association between apoptosis and schizophrenia through situations like neurodevelopment, oxidative stress, cancer and anti-psychotics. On the conclusion, the authors stress their own point of view on this subject.*

**Key-words:** *Apoptosis; Schizophrenia; Neuropathology; Neurodevelopment; Oxidative stress; Cancer; Anti-psychotics.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Arantes-Gonçalves F, Tavares M, Soares-Fortunato J. A apoptose. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa* 2004; Série III, 9(1): 13-18.
2. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: Critical control points. *Cell* 2004; 116: 205-219.
3. Nicholson DW, Thornberry NA. Life and Death Decisions. *Science* 2003; 299: 214-215 (in perspectives).
4. Yuan YH, Horvitz HR. A first Insight into the molecular mechanisms of apoptosis. *Cell* 2004; 116: 53-56.
5. Li P, Nijhawan D, Wang X. Mitochondrial activation of apoptosis. *Cell* 2004; 116: 57-59.
6. Jiang X, Kim HM, Shu H, Zhao Y, Zhang H, Kofron J *et al.* Distinctive roles of PHAP proteins and prothymosin – in a death regulatory pathway. *Science* 2003; 299: 223-226.
7. Kumar S, Vaux DL. A cinderella caspase takes center stage. *Science* 2002; 297: 1290-1291 (in perspectives).
8. Lassus P, Opitz-Araya X, Lazebnik H. Requirement for Caspase-2 in stress-induced apoptosis before mitochondrial permeabilization. *Science* 2002; 297: 1352-1354.
9. Marsden VS, O' Connor L, O' Reilly LA, Silk J, Metcalf D, Ekert PG *et al.* Apoptosis initiated by Bcl-2-regulated caspase activation independently of the cytochrome c/Apaf-1/caspase-9 apoptosome. *Nature* 2002; 419: 634-637 (Letters to Nature, 10 de Outubro).
10. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's-synopsis of psychiatry-behavioural sciences/clinical psychiatry*. Lipincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2003. 9ª edição.
11. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. *Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford. University Press. Oxford. 3ª edição.
12. Kim MS, Ha TH, Kwon JS. Neurological abnormalities in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Current Opinion in Psychiatry* 2004; 17(3): 215-220.
13. Herz M, Marder SR. *Schizophrenia-comprehensive treatment and management*. Lipincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2002.
14. Editorial. Distributed disturbances in brain structure and function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-2.
15. Editorial. Searching for the neuropathology of schizophrenia: Neuroimaging strategies and findings. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1133-1136.
16. Haan L, Bakker JM. Overview of neuropathological theories of schizophrenia: From degeneration to progressive development disorder. *Psychopathology* 2004; 37: 1-7.
17. Halliday GM. A review of the neuropathology of schizophrenia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2001; 28: 64-65.
18. Harrison PJ. On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: Neurodevelopmental, neurodegenerative, or both? *Neurodegeneration* 1995; 4: 1-12.
19. Jarskog LF, Selinger ES, Lieberman JA, Gilmore JH. Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia: high Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 109-115.
20. Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA. Cortical Bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48(7): 641-650.
21. Marti MJ, James CJ, Oo TF, Kelly WJ, Buke RE. Early Developmental destruction of terminals in the striatal target induces apoptosis in dopamine neurons of the substantia nigra. *The Journal of Neuroscience* 1997; 17: 2030-2039.
22. Benes FM, Walsh J, Bhattacharyya S, Sheth A, Berretta S. DNA fragmentation decreased in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(4): 359-364.
23. Benes FM. The role of apoptosis in neuronal pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry* 2004; 17(3): 189-190.
24. Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000; 41: 405-15.
25. Wang C, Mcinnis J, West JB, Bao J, Anastasio N, Guidry JA *et al.* Blockage of phencyclidine-induced cortical apoptosis and deficits in prepulse inhibition by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 266-271.
26. Margolis RL, Chuang DM, Post RM. Programmed cell death: implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1994; 35(12): 946-56.
27. Chiu HJ, Wang YC, Chen JY, Hong CJ, Tsai SJ. Association study of the p53-gene Pro72Arg polymorphism in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001; 105(3): 279-83.
28. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000; 58(1): 207-16.
29. Iverson S, Zahid N, Uetrecht JP. Predicting drug-induced apoptosis: characterizing neutrophil-generated metabolites of a model compound, DMP 406, and assessing to relevance of an in vitro apoptosis assay for identifying drugs that may cause agranulocytosis. *Chem Biol Interact* 2002; 142(1-2): 175-99.
30. Xu QH, Wei H, Gibson Z, XM K Li. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. Haloperidol to protect PC cells against MPP<sup>+</sup> - induced apoptosis. *Eur J Neurosci* 2003; 17(8): 1563-70.

