

# O gene *NEK1* e sua associação com a doença de Stephen Hawking

**Kamilla de Faria Santos<sup>1</sup>, Rômulo Morais Azevedo<sup>2</sup>, Letícia Ferreira Campos<sup>3</sup>,  
Angela Adamski da Silva Reis<sup>4</sup>, Rodrigo da Silva Santos<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas,  
Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Faculdade de Farmácia,  
Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>3</sup> Bacharel em Biotecnologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública,  
Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>4</sup> Professora de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>5</sup> Professor de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiás, GO, Brasil

Autor para correspondência - rdssantos@gmail.com

**Palavras-chave:** doença do neurônio motor, ELA, NEK1, neurogenética, medicina de precisão

**Patogênese:** é o modo ou mecanismo pelo qual se originam as doenças. O estudo dos mecanismos celulares, bioquímicos e teciduais associados à doença é que deve ser descrito como sendo a patologia.

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, rara e fatal, que leva à atrofia dos músculos comprometendo a capacidade funcional e motora dos acometidos. A doença ganhou destaque após o diagnóstico do famoso físico Stephen Hawking, já falecido, que foi acometido pela síndrome. A síndrome também ficou conhecida por meio das redes sociais com o chamado “Desafio do Balde de Gelo” que visava o financiamento de pesquisas genéticas sobre a doença. Diversos estudos estão sendo realizados, buscando relacionar alterações genéticas à **patogênese** da ELA. Vários genes, como *SOD1*, *C9ORF72*, *VAPB*, *FUS* e *NEK1* já foram identificados e relacionados com tal esclerose. O foco desse artigo é o gene *NEK1* e sua possível associação com o desenvolvimento da ELA, pois é um dos genes mais recentemente descritos como associados à doença e um elemento-chave nas primeiras vias de reparação de danos no DNA.

## ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também conhecida como “Doença de Lou Gehrig” ou “Doença de Charcot”, é considerada o tipo mais frequente de doença do **neurônio motor**. Esse tipo de enfermidade causa lesões que comprometem as células do cérebro e da medula espinhal, responsáveis por enviar impulsos elétricos (“mensagens”) para os músculos de contração voluntária. Quando esse grupo de células é acometido e se degenera, como acontece na ELA, o indivíduo sofre uma paralisia muscular progressiva, que compromete sua capacidade funcional e motora. Trata-se de uma doença silenciosa e de rápido avanço e acredita-se que, quando surgem os primeiros sintomas, mais de 80% dos neurônios já tenham sido afetados.

Cerca de 90% dos casos de ELA são classificados como esporádicos (ELAS), que ocorrem isolados na família e sem uma causa definida, e 10% representam casos em que há recorrência familiar da doença. Quando **hereditária**, é denominada ELAF. A sobrevivência média dos pacientes com ELA é de aproximadamente 3 a 5 anos após o início dos sintomas, que surgem geralmente após os 57 anos, apesar de se observar que 4 a 6% dos pacientes portadores da doença têm idade inferior a 40 anos. Portanto, a ELA é uma doença progressiva com alto índice de mortalidade, devido à falta de conhecimento sobre sua **etiologia** e diagnóstico precoce bem como de tratamento efetivo.

Os principais sintomas relatados são fraqueza e tremores musculares, perda da fala e da capacidade de deglutir, além da insuficiência respiratória, sendo essa a principal causa de morte pela doença. Em sua maioria, os indivíduos afetados pela doença não perdem as funções cognitivas e sensoriais, visto que os neurônios responsáveis por essas capacidades não são afetados.

A história do brilhante físico e cientista Stephen Hawking, cuja obra está relacionada ao estudo da teoria da relatividade, confirma a integridade dos neurônios reguladores das funções cognitivas em portadores da doença.

Hawking foi diagnosticado com ELA aos 21 anos, apresentando, provavelmente, a forma esporádica e juvenil da doença e nunca foi divulgado publicamente qual seria o gene associado ao seu caso. No entanto, superou notavelmente a expectativa de vida prevista para a doença. O filme “A Teoria de Tudo” (*The Theory of Everything*) lançado em janeiro de 2015, conta a história do cientista, reforça o seu reconhecimento mundial, assim como divulga a doença, retratando a vida dos pacientes. O filme destaca que, mesmo com dificuldades, o afetado pela síndrome pode continuar a desenvolver trabalho intelectual.

Diversos fatores estão sendo associados à patogênese da ELA, levando a crer em uma etiologia complexa e multifatorial da doença, são eles: transporte axonal ineficiente, **excitotoxicidade** pelo glutamato, alteração mitocondrial, estresse oxidativo, exposição à **xenobióticos**, **mutações** genéticas, entre outros. O estudo desses fenômenos biológicos permite relacionar o desenvolvimento da ELA a fatores ambientais e genéticos.

Pesquisas genéticas e moleculares foram realizadas, principalmente a partir dos anos 90, para identificar possíveis genes associados à patogênese da ELA. Em 1993, cientistas com o apoio do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame (NINDS) relacionaram a mutação no gene *SOD1* com casos de ELAF, em uma porcentagem de 12-20% dos casos. O *SOD1* codifica a enzima superóxido dismutase, participante dos processos de detoxificação celular, atuando principalmente na transformação do íon superóxido em água + peróxido de hidrogênio.

A partir dessas pesquisas, dezenas de mutações foram identificadas, em vários genes diferentes, que foram relacionadas à doença, cada uma contribuindo para o conhecimento sobre possíveis mecanismos fisiopatológicos da ELA. Em 2004, um grupo de geneticistas brasileiros, pioneiros no estudo da ELA no país, liderado pela Dra. Mayana Zatz, coordenadora do Centro de Estudos do Genoma Humano e de Células-Tronco (CEGH-CEL) da Universidade de São Paulo (USP), associaram mutações no gene *VAPB* ao desenvolvimento da doença. Esse gene codifica a proteína *VAPB* (*Vesicle-associated membrane*

**Neurônio motor** - Célula especializada do sistema nervoso, responsável por transmitir impulsos elétricos do Sistema Nervoso Central para desencadear a atividade muscular, entre outros processos.

**Excitotoxicidade** - Processo patológico por meio do qual ocorre a morte ou o dano às células nervosas por estimulação excessiva de neurotransmissores, como o glutamato.

**Xenobióticos** - São compostos químicos exógenos estranhos ao organismo humano.

**Mutações** - Processo que provoca alterações na sequência de nucleotídeos do DNA.

**Hereditariedade** - transmissão entre as gerações de características genéticas de uma espécie.

**Etiologia** - causas e origens de um determinado fenômeno.



Koca Vehbi / Shutterstock.com

*protein-associated protein B/C*), assim denominada pela sua ligação a uma proteína encontrada na membrana de vesículas secretoras.

Em 2011, outra descoberta significativa foi realizada, por pesquisadores que encontraram um defeito no gene *C9ORF72*, atuante no processamento de RNA, em pacientes portadores de ELA e de demência fronto temporal (DFT), fornecendo evidências de um possível mecanismo de origem semelhante entre os dois distúrbios. Os defeitos no gene *C9ORF72* foram relacionados a 25-40% dos casos de ELAF e a uma pequena fração dos casos de ELAS.

Inicialmente, os estudos concentraram-se no estudo das mutações do gene *SOD1*, tornando-se este o gene mais extensivamente investigado, porém, os estudos têm avançado na pesquisa de mutações nos genes *VAPB*, *C9ORF72*, *TARDP*, *FUS*, *PFN1*, *TUBA4A*, *UBQLN2*, *KIF5A*, *NEK1*, dentre outros. Em 2014, os pesquisadores do Projeto MinE, financiado pela *Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (ALS Association)*, sequenciaram o genoma de mais de 15 mil pacientes com ELA e publicaram em 2016 um estudo associando o gene *NEK1* à patogênese da doença.

Em 2018, o mesmo grupo identificou um novo gene possivelmente relacionado com o

desenvolvimento da ELA, o *KIF5A*. A atuação do *KIF5A* ocorre dentro dos neurônios, como parte de um complexo, realizando o transporte de proteínas e organelas intracelulares, incluindo as mitocôndrias. A mutação neste gene faz com que a proteína *KIF5A* seja incompleta, o que causa a falha no mecanismo de transporte. Assim, as pesquisas sugerem uma possível relação da doença com diversos defeitos celulares, a depender de mutações genéticas, com a morte do neurônio motor, incluindo o processamento de RNA, a reciclagem de proteínas, alterações estruturais nos neurônios motores, bem como processos inflamatórios e lesões no DNA. Destaca-se assim, a relevância de estudos genéticos e moleculares que buscam biomarcadores de susceptibilidade à ELA e visam contribuir para a melhora do diagnóstico e do desenvolvimento de possíveis terapias personalizadas e de precisão.

## NOVAS DESCOBERTAS: GENE *NEK1* E SUA POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM A ELA

A relevância da ELA motivou uma campanha que ficou conhecida como o “Desafio do balde de gelo” (*Ice Bucket Challenge*), difundida pelas principais redes sociais, nas quais várias personalidades eram desafiadas a jogar um balde de água gelada sobre a cabeça. Essa campanha conscientizava as pessoas sobre a doença e pedia doações à *ALS Association*, uma associação norte-americana que financia estudos sobre ELA e representa pessoas com esta e com outros tipos de doenças neuromotoras degenerativas.

A campanha arrecadou dinheiro suficiente para ajudar a financiar uma nova e grande pesquisa anteriormente mencionada, o Projeto MinE. Tal projeto foi desenvolvido por mais de 80 pesquisadores em 11 países e sequenciou o genoma de mais de 15 mil pessoas com ELA em outubro de 2014, identificando mais um gene relacionado à doença, o *NEK1*. O resultado da pesquisa foi publicado pela revista *Nature Genetics* em 2016.

O gene *NEK1* (*never in mitosis gene A-related kinase 1*), gene A da quinase 1 relacionada ao **NIMA**, localizado no braço longo do

**NIMA** – do inglês *never in mitosis gene a* (Nunca em mitose). Gene que codifica uma quinase que controla o início da mitose no momento da verificação dos danos ao DNA, que ocorre na passagem da fase G2 para a mitose. A proteína quinase, codificada pelo gene mutado, possui uma substituição de serina por treonina, o que acarreta na parada do ciclo celular, não permitindo que as células entrem em mitose.

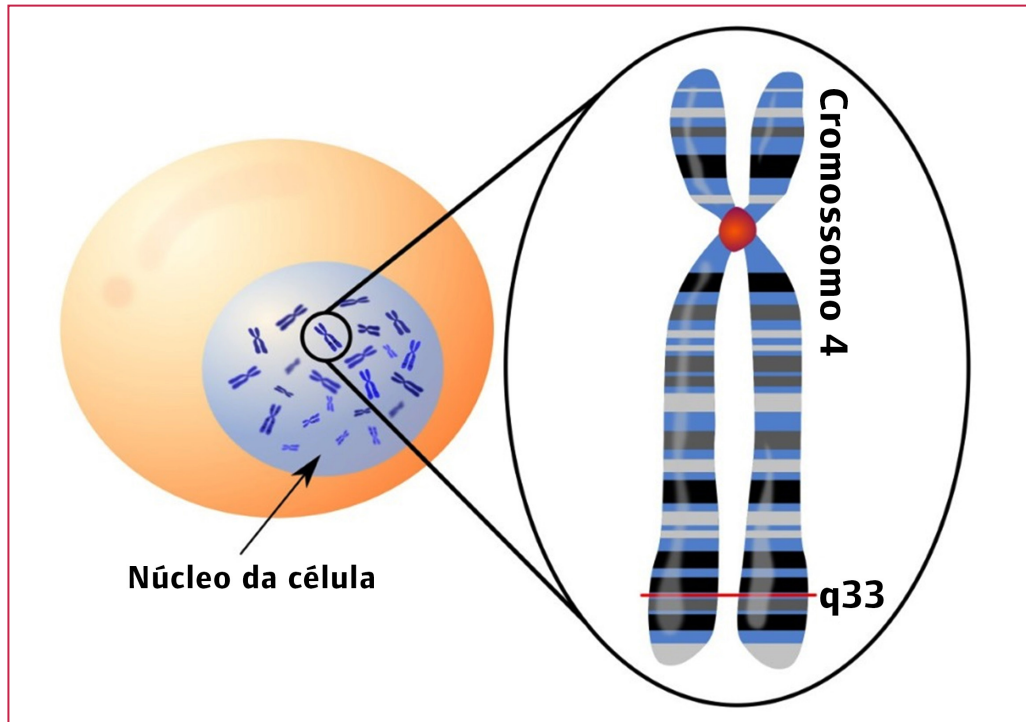
**Mitose** - é o processo de divisão celular pelo qual uma célula eucarionte dá origem a duas células-filhas cromossômica e geneticamente idênticas, em sequência ordenada de etapas.

**Ciliogênese** - Formação de cílios e flagelos.

cromossomo 4 (4q33) nos seres humanos, contem 38 éxons e 219,35 kb (Figura 1). Representa um dos 11 membros da família de NIMA-quinases altamente conservadas, e que codificam proteínas multifuncionais com variações de 123 a 1286 aminoácidos, envolvidas na regulação e progressão do ciclo celular, **mitose**, **ciliogênese**, permeabilidade da membrana mitocondrial e no reparo ao dano na dupla fita de DNA. Consequentemente, células que não possuem *NEK1* não conseguem reparar DNA, levando a quebras nos **cromossomos** e à instabilidade no **genoma**.

**Cromossomos** - Cada um dos cromossomos é formado por uma única e longa molécula de DNA que contem vários genes; os cromossomos são os responsáveis por carregar a informação genética que as células e os organismos necessitam para seu crescimento, desenvolvimento e reprodução.

**Genoma** - é a sequência de nucleotídeos de DNA correspondente a um lote haploide de cromossomos de um organismo.



**Figura 1.** Representação esquemática da posição do gene *NEK1*, localizado no braço longo do cromossomo 4 humano, região 3, banda 3.

**Quinases** - termo que se refere a todas as enzimas que realizam a transferência do grupamento fosfato de um substrato doador, em geral ATP (adenosina trifosfato), para um substrato receptor, como pequenas moléculas, lipídeos ou proteínas. Essa transferência é fundamental em muitos aspectos do metabolismo, da regulação gênica e da transmissão de sinais na célula.

**Fenótipo** - É o conjunto de características do indivíduo resultante da interação do **genótipo** com o meio ambiente.

**Genótipo** - (conjunto de genes recebidos do pai e da mãe).

Estudos mostram que a mutação ou o silenciamento do gene *NEK1* induzem a defeitos no **fuso mitótico**, segregação anormal dos cromossomos, parada da mitose e **apoptose** celular. Além disso, os danos causados ao DNA podem se acumular e causar morte celular neuronal. Em suma, proteínas **quinases**, como as NEKs, são guardiãs da integridade genômica.

Mutações em genes relacionados ao reparo de DNA causam **fenótipos** neurológicos de início precoce e evidências sugerem que o reparo ineficiente do DNA pode favorecer a **neurodegeneração** e o envelhecimento cerebral em geral. Dessa forma, foram observados altos níveis de danos oxidativos e quebras no DNA em casos de ELA, doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

As mutações relacionadas à ELA ocorrem em diversos genes, principalmente os envolvidos na manutenção da estabilidade do genoma e nos mecanismos de reparo do DNA. Como exemplo, temos mutações em genes como *FUS* e *C9ORF72*, já associados à ELA e que causam danos aumentados no DNA, sendo o último o mais frequentemente associado à doença.

**Fuso mitótico** - É uma estrutura das células eucariotas que orienta a correta divisão dos cromossomos no processo de mitose.

**Apoptose** - É uma forma de morte celular programada.

**Neurodegeneração** - Perda progressiva da estrutura ou funcionamento dos neurônios, incluindo a morte dessas células.

Portanto, nota-se a relação da mutação de perda de função em *NEK1* com a susceptibilidade a ELA, sendo tal gene um elemento-chave nas primeiras vias de reparação de danos no DNA, bem como na alteração da via de reparo já ter sido associada com a fatal neurodegeneração. Adicionalmente, o gene *NEK1* demonstrou interagir com outras proteínas de importância potencial, incluindo algumas previamente associadas à ELA, como a ALS2 e VAPB. No reparo do dano ao DNA, mostrou interagir com o gene *C21ORF2*, também relacionado recentemente ao risco de tal esclerose.

Assim, pesquisas que buscam biomarcadores para a susceptibilidade à ELA têm sido impulsionadas pela crescente compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à doença e espera-se um avanço na identificação de genes associados a tal patogênese. Contudo, são necessárias mais investigações para um melhor entendimento sobre os defeitos moleculares que levam precisamente à degeneração dos neurônios motores.

### AFINAL, O QUE SE SABE?

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurológica progressiva, caracterizada pela rápida degeneração dos neurônios motores, responsáveis pelo movimento voluntário. A compreensão, ainda limitada sobre sua etiologia, dificulta a definição de tratamentos efetivos e que tenham tido sua eficácia confirmada, fazendo com que os pesquisadores vejam então, com os estudos genéticos, uma promissora e potencialmente benéfica contribuição para a busca de uma terapêutica personalizada e mais eficaz.

Diversos genes foram associados à ELA, como *SOD1*, *FUS*, *VAPB*, *C9ORF72*, dentre outros, porém o presente trabalho destacou o papel do gene *NEK1*, recentemente associado à doença, que codifica uma proteína quinase envolvida na regulação do ciclo celular e no reparo ao dano no DNA. O produto do gene *NEK1* é um elemento-chave nas primeiras vias de reparação de danos no DNA, e a alteração dessa via já foi relacionada com a neurodegeneração. Esses fatos explicam como a mutação nesse gene pode ser associada ao desenvolvimento da ELA.

Sendo assim, destaca-se a importância e relevância de estudos genômicos que buscam identificar possíveis genes associados à ELA, pois eles podem contribuir para a melhoria e para o desenvolvimento de terapias, bem como para a precisão do diagnóstico e para a compreensão dos mecanismos complexos relacionados a essa doença.

### PARA SABER MAIS

CHEN, Y.; CHEN, C.F.; RILEY, D.J.; CHEN, P.L. Nek1 kinase functions in DNA damage response and checkpoint control through a pathway independent of ATM and ATR. *Cell Cycle*, v. 10, n. 4, p. 655–663, 2011.

COPPEDÈ, F.; MIGLIORE, L. DNA damage in neurodegenerative diseases. *Mutation Research*, v. 776, p. 84–97, 2015.

ESCARRABILL, J.; VIANELLO, A.; FARRERO, E.; AMBROSINO, N.; LLORENS, J.M.; VITACCA, M. Place of death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, v. 20, n. 4, p. 188–193, 2014.

HIGELIN, J.; CATANESE, A.; SEMELINK-SEDLACEK, L.L.; OEZTUERK, S.; LUTZ, A.K.; BAUSINGER, J.; BARBI, G.; SPEIT, G.; ANDERSEN, P.M.; LUDOLPH, A.C.; DEMESTRE, M.; BOECKERS, T.M. *NEK1* loss-of-function mutation induces DNA damage accumulation in ALS patient-derived motor neurons. *Stem Cell Research*, v. 30, p. 150-162, 2018.

KENNA, K.P. et al. *NEK1* variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, v. 48, n. 9, p. 1037-1042, 2016.

NICOLAS, A. et al. Genome-wide Analyses Identify *KIF5A* as a Novel ALS Gene. *Neuron*, v. 97, n. 6, p. 1268–1283, 2018.

NINDS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2013). *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet*. Disponível em: <<https://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/amyotrophic-lateral-sclerosis-als-fact-sheet#causes>>. Acesso em: 08/07/2019.

NISHIMURA, A.L.; MITNE-NETO, M.; SILVA, H.C.A.; RICHIERI-COSTA, A.; MIDDLETON, S.; CASCIO, D.; KOK, F.; OLIVEIRA, J.R.M.; GILLINGWATER, T.; WEBB, J.; SKEHEL, P.; ZATZ, M. A mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, v. 75, p. 822-831, 2004.

VAN RHEENEN, W. et al. Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, v.48, n. 9, p.1043-1048, 2016.