

# O gene C4 e a susceptibilidade a esquizofrenia: um contexto baseado na obra “Uma Mente Brilhante”

**Jêssica Barletto de Sousa Barros<sup>1</sup>, Sarah Luana Ferreira dos Santos<sup>2</sup>,  
Angela Adamski da Silva Reis<sup>3</sup>, Rodrigo da Silva Santos<sup>4</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 Institucional de Iniciação Científica (PIBIC), Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>3</sup> DBBM-Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>4</sup> LEdoC-Colegiado de Ciências da Natureza, Universidade Federal de Goiás (UFG), Cidade de Goiás, GO, Brasil

Autor para correspondência - rdssantos@gmail.com

**Palavras-chave:** esquizofrenia, C4, imunogenética, complexo de histocompatibilidade, sistema complemento

Sabe-se que a esquizofrenia possui origem multifatorial na qual fatores ambientais e genéticos influenciam diretamente o seu desenvolvimento. Nesse contexto, estudos recentes demonstram que existe uma forte associação entre o gene *C4* e a susceptibilidade à esquizofrenia. O gene *C4* localiza-se no braço curto do cromossomo 6 (p21.3), na região do Complexo Principal de Histo-compatibilidade III. Esse é responsável por produzir duas proteínas distintas (*C4A* e *C4B*), que são componentes do sistema complemento, um elemento da resposta imune inata que atua no reconhecimento e eliminação de patógenos. Além disso, é conhecido que no cérebro o gene *C4* possui função neuronal, e que alterações em sua sequência estão relacionadas à destruição de células cerebrais e redução do córtex cerebral, aspectos importantes no contexto da doença.

## CONTEXTO HISTÓRICO DA ESQUIZOFRENIA

O termo esquizofrenia surgiu em 1911 e foi usado para caracterizar pacientes que não respondiam emotivamente ou que passavam por processo de “branco de memória”. Depois da denominação desse termo, a doença passou a ser associada a casos de dupla personalidade e, hoje, é definida como um distúrbio neurológico, crônico e altamente incapacitante, que acomete 1% da população mundial. A esquizofrenia pode surgir repentinamente ou de maneira gradual e, normalmente, manifesta-se na adolescência ou no início da vida adulta, uma vez que nesse período ocorre o desenvolvimento cerebral. Estudos ainda sugerem que as mulheres estão mais propensas a desenvolver a doença, em virtude do efeito do **estrógeno** no cérebro, mas ainda não existem fatos que comprovem essa correlação.

A esquizofrenia pode ser classificada em diferentes subgrupos, sendo eles: **paranoide, hebefrênica, catatônica, residual, simples e indiferenciada**. Dependendo do subtipo e do indivíduo, as características podem variar desde a presença de alucinações auditivas, distúrbios psicomotores e cognitivos, raciocínio abstrato, alterações na linguagem e emoções, sobretudo referente à apatia e motivação. Tais fatores promovem frequentemente o isolamento social do paciente, o que desencadeia princípios favoráveis para que a doença mental progrida.

A cura para a esquizofrenia ainda não foi descoberta, desse modo, o tratamento baseia-se no uso de medicamentos e psicoterapia. Apesar do tratamento farmacológico ser bem eficiente, os pacientes relatam grande desconforto no seu uso, sobretudo porque descrevem o aparecimento de delírios mais intensos e perturbadores nessa condição. A psicoterapia, por sua vez, consiste na abordagem combinada de terapia e tratamento medicamentoso. Nessa, o indivíduo normalmente passa por um processo de aceitação da doença e, posteriormente, de reintegração social por meio da socioterapia, que abrange grupos de apoio, familiares e amigos. Todo o tratamento deve ser realizado de maneira delicada, para que o paciente não se sinta emo-

cionalmente atingido e assim provoque autolesões, desenvolva fobias ou cometa suicídio.

Em 2001, o longa-metragem “Uma Mente Brilhante” baseado no livro de Sylvia Nasar, surpreendeu o público pela vida de superações de John Nash. Ele foi considerado um gênio da matemática, e após os 30 anos apresentou uma doença mental sem cura, que o impossibilitava de discernir o real do irreal. Assim, foi diagnosticado com esquizofrenia paranoide e viveu até 2015, quando faleceu com sua esposa em um acidente automobilístico. John Nash deixou um legado excepcional por comprovar que é possível ter uma vida longa, mesmo com a presença de uma doença mental avassaladora, como a esquizofrenia. E ainda apesar de suas limitações, foi considerado um gênio da matemática, sendo até os dias atuais admirado por vários seguidores. Dessa forma, o filme tornou-se motivacional e inspirador para diversas pessoas, principalmente para os portadores de transtornos psiquiátricos.

## ASPECTOS AMBIENTAIS E GENÉTICOS ASSOCIADOS À ESQUIZOFRENIA

Considera-se que a esquizofrenia seja causada por múltiplos fatores, incluindo ambientais e genéticos. Nos fatores ambientais incluem-se as infecções pré-natais, complicações obstétricas, traumas infantis (**asfixia/hipóxia neonatal**), uso de drogas, tabagismo, e outras condições que podem se enquadrar nessa classe. Esses fatores podem interferir nos processos de desenvolvimento e maturação cerebral, ocasionando pequenas, porém importantes alterações cerebrais que resultam na desconexão entre os neurônios.

Além disso, baseado no fato de que alguns membros da mesma família apresentavam esquizofrenia, alguns estudos passaram a investigar fatores genéticos como causa desta patologia. Assim, as evidências científicas demonstraram que alguns genes envolvidos com a regulação neuronal promovem susceptibilidade à esquizofrenia. Todavia, os estudos referentes à genética molecular desta doença ainda são iniciais, e por isso necessitam de maior elucidação.

**Estrógeno** - hormônio sexual feminino importante no processo de maturação de ovócitos e na caracterização sexual secundária.

### Esquizofrenia paranoide

- tipo mais comum de esquizofrenia, que se caracteriza por alucinações, delírios, alterações emocionais e na fala. Normalmente se desenvolve em idade mais avançada do que os outros tipos.

### Esquizofrenia hebefrênica

- caracterizada por pensamentos e comportamentos desorganizados, contudo com rápidas alucinações e delírios. Essa geralmente se desenvolve na idade entre os 15 e 25 anos.

### Esquizofrenia catatônica

- considerada como o tipo mais raro, a esquizofrenia catatônica caracteriza-se por movimentos e fala que variam de uma intensa agitação a uma extrema quietude.

### Esquizofrenia residual

- tipo de esquizofrenia que apresenta histórico de manifestações anteriores de doenças mentais.

### Esquizofrenia simples

- apesar de não apresentar delírios, alucinações ou outras alterações, esse tipo se caracteriza por sintomas negativos como isolamento e perda de afetividade.

### Esquizofrenia indiferenciada

- possui características relacionadas aos outros tipos, como paranóica, hebefrênica ou catatônica, contudo não se enquadra completamente em nenhuma dessas classificações.

**Asfixia** - dificuldade respiratória que propicia a falta de oxigenação no organismo.

**Hipóxia** - baixa concentração de oxigênio nos tecidos corporais.

## A ESQUIZOFRENIA E A GENÉTICA

### Sistema imunológico

- trata-se de um conjunto de células e uma cascata de reações que possuem a finalidade de proteger o organismo humano contra o ataque de microrganismos.

### Inserção retroviral

**endôgena** - integração de um retrovírus endógeno no genoma humano. Os retrovírus consistem em um grupo de vírus de RNA, encontrados na maioria das espécies de vertebrados. A marca diferenciada desses vírus é a sua forma de replicação, que consiste na sua transcrição reversa (RNA transcrito para DNA) e posterior integração no genoma do hospedeiro.

### Contração do neuropil -

constrição de uma região do sistema nervoso central, rica em neurônios e células da glia.

### Córtex pré-frontal - região

do cérebro que se localiza na parte frontal da cabeça.

### Técnica de imuno-

**histoquímica** - análise da presença de proteínas localizadas nas células dos tecidos por meio da interação antígeno/anticorpo.

Como mencionado anteriormente, é conhecido que a esquizofrenia possui origem multifatorial, sendo portanto associada a fatores ambientais e genéticos. Recentemente foi descoberto que existe uma estreita associação entre a susceptibilidade e o desenvolvimento da esquizofrenia, com o gene *C4* (*Complemento C4*). Esse gene está localizado na região do **complexo de histocompatibilidade (MHC)** de classe III no cromossomo 6 (Figura 1). Além disso, apresenta um importante papel no **sistema imunológico**, podendo existir em quatro isoformas distintas: *C4A*-curto, *C4B*-curto, *C4A*-longo e *C4B*-longo. Essas isoformas podem se diferenciar pela presença ou ausência de uma **inserção retroviral endôgena** humana (HERV) no íntron 9, propiciando o aumento do tamanho do gene *C4* de 14 Kb para 21 Kb, contudo sem propiciar alteração proteica.

Assim, a função desse gene baseia-se na codificação de duas proteínas distintas (*C4A* e *C4B*), necessárias para o **sistema complemento**, componente imunológico do nosso organismo. As duas proteínas diferem apenas em 14 nucleotídeos e quatro aminoácidos.

O número de cópias gênicas de *C4A* e *C4B*, o tamanho do gene e a inserção de regiões HERV podem variar de indivíduo para indivíduo. Neste sentido, foi observado em dois grupos de indivíduos esquizofrênicos o número de cópias do gene *C4* com a contração/expansão do neuropil, que é uma região sináptica densa constituída de dendritos, axônios não mielinizados e filamentos da glia. Os resultados demonstraram que a variação do número de cópias dos genes *C4A* e *C4B* influenciam na **contração do neuropil** em regiões cerebrais intimamente associadas com a esquizofrenia. Além disso, cientistas avaliaram os níveis do RNA mensageiro (RNAm) de *C4A* e *C4B* no cérebro (**post-mortem**) de indivíduos portadores de esquizofrenia e indivíduos sem a doença, e foi constatado que o nível de *C4A* era 1,4 vez maior no primeiro grupo, predizendo, portanto, que a expressão de *C4A* está associada à doença.

A distribuição da proteína *C4* no cérebro humano, em regiões do **córtex pré-frontal** e do **hipocampo**, foi avaliada no estudo realizado por Sekar *et al.* (2016) por meio da **técnica de imuno-histoquímica**. Os resultados demonstraram uma maior detecção de *C4* no hipocampo, e a produção da proteína *C4* nos neurônios. Assim, para melhor caracterizar a produção neuronal de *C4*, foi realizado um cultivo de neurônios, e então, observou-se que os neurônios expressavam tanto o RNAm quanto a proteína *C4*, e que havia maior presença dessas moléculas nos dendritos, axônios e nas **sinapses** estruturais, indicando assim os locais de produção e deposição desse componente, bem como sua importante participação cerebral.

### Complexo de histocompatibilidade (MHC)

- grupo de genes responsáveis por codificar proteínas encontrados na superfície das células, e que são responsáveis por reconhecer o que é próprio e não próprio do organismo.

### Sistema complemento

- conjunto de proteínas plasmáticas ou séricas produzidas por hepatócitos e macrófagos. Dentre os componentes desse sistema estão uma variedade de proteínas, que variam de um a nove (*C1q*, *C1r*, *C1s*, *C4a*, *C4b*, *C2*, *C5*, *C6*, *C7*, *C8*, *C9*), a properdina e o fator B e D. Esses são importantes para a regulação da resposta dos anticorpos e para ativação dos fagócitos.

**Post-mortem** - após à morte.

**Hipocampo** - estrutura que se localiza nos lobos temporais do cérebro e que está relacionada com a memória.

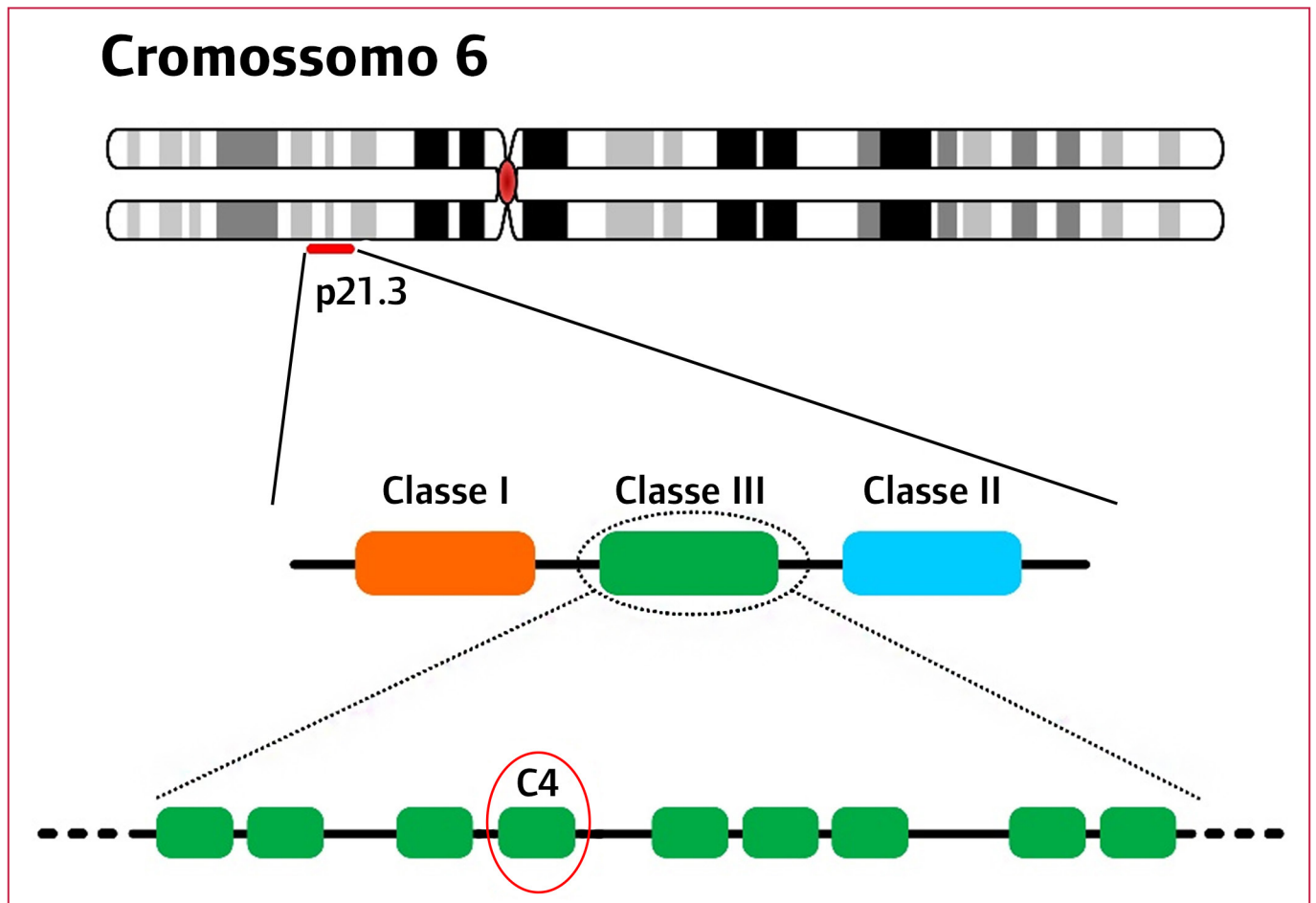
**Sinapses** - regiões localizadas entre a terminação de um neurônio e a membrana de outro neurônio, responsáveis pela propagação do impulso nervoso.

Além disso, o nível de RNA mensageiro de C4A foi avaliado em **células mononucleares do sangue periférico (PBMCs)** de indivíduos com esquizofrenia. Os achados comprovaram que a expressão de C4A estava totalmente correlacionada com a doença,

e que ainda, maiores níveis de C4A propiciavam o aumento da severidade da esquizofrenia, com uma maior manifestação da sintomatologia, especialmente no que se refere aos delírios.

### **Célula mononuclear do sangue periférico (PBMC)**

- termo proveniente do inglês *Peripheral Blood Mononuclear Cell*, que corresponde a células do sistema imune que possuem o núcleo arredondado, como linfócitos, monócitos e macrófagos.



**Figura 1.** Localização do gene C4 no genoma humano. Este gene se encontra no braço curto do cromossomo 6 (p21.3), na região do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Esta região é composta por três grandes agrupamentos (classes I, II e III) de genes. A classe III, na qual o gene C4 está inserido é mostrada em detalhe (cada um dos blocos verdes representa um diferente gene da classe III).

Há ainda, relatos de estudos que identificaram alterações na sequência de DNA do gene C4 em portadores de esquizofrenia. Essas alterações foram correlacionadas com a destruição de células cerebrais, o que ocasiona uma perda na massa cinzenta do cérebro e, conseqüentemente, reduz o córtex cerebral sem morte celular. Assim, embora os processos patogênicos concernentes à esquizofrenia ainda sejam desconhecidos, sabe-se que essa envolve a redução das estruturas sinápticas nos neurônios e a perda excessiva de massa cinzenta. Corroborando com esses achados, a análise de cérebros de adolescentes e indi-

víduos no início da fase adulta com esquizofrenia, indicou a redução na quantidade de sinapses, sugerindo a alteração desse processo no contexto da doença.

Assim, os níveis aumentados de RNAm e proteína C4 na esquizofrenia, a expressão do gene C4 nas sinapses e a diminuição da quantidade de sinapses na doença, em conjunto, indicam que o componente C4 poderia juntamente com outros elementos do sistema complemento promover a “poda” (eliminação) sináptica cerebral, um processo bem característico da doença.

**Resposta imune inata** - é

a imunidade que o indivíduo possui desde o nascimento, sem a necessidade de ser desenvolvida ao longo da vida.

**Patógeno** - agente que

pode provocar doenças, como fungos, bactérias e vírus.

**IgG (Imunoglobulina G)**

- trata-se de um anticorpo que o organismo produz mais tardiamente em uma infecção. A IgG pode permanecer no organismo durante um longo período de tempo, devido ao mecanismo de memória do sistema imunológico, sendo, portanto utilizada para proteção de futuras infecções.

**IgM (Imunoglobulina M)**

- são anticorpos produzidos na fase aguda da doença infecciosa, podendo permanecer no organismo por um período de tempo de 3 a 6 meses, após a infecção.

**Knockout (nocaute)** -

bloqueio ou inativação da expressão de um gene no organismo por meio de técnicas genéticas.

## INFLUÊNCIA DA IMUNOLOGIA

De acordo com os estudos e resultados descritos anteriormente, há uma associação entre os níveis de expressão do gene *C4A* e *C4B* (principalmente, os níveis relacionados ao *C4A*) com o desenvolvimento gradativo do distúrbio mental esquizofrênico (Figura 2). O *C4* é um componente do sistema complemento, um elemento da **resposta imune inata**, que possui a função de reconhecer e eliminar **patógenos**. Além disso, no cérebro possui função neuronal.

O sistema complemento pode ser ativado por três vias principais: clássica, alternativa e via das lectinas ligadoras de manose. A via clássica se inicia pela interação do componente *C1q* a duas moléculas de **IgG** (imunoglobulina G) ou a apenas uma de **IgM** (imunoglobulina M), formando assim um imunocomplexo. Em seguida, essa interação ativa as proteases R (*C1r*) e S (*C1s*) que, junto com a *C1q* constituem o complexo proteico *C1*. Por sua vez, essas proteases R e S clivarão os componentes *C2* e *C4*, propiciando a formação de *C3*. Posteriormente, ocorre a quebra de *C3*, culminando na formação de *C3b*, um elemento que se liga à superfície dos patógenos e possibilita a realização da atividade fagocitária.

A via das lectinas é semelhante à via clássica, uma vez que ambas as vias propiciam a clivagem de *C4* e *C2*, com a ativação resultante de *C3b*. Apesar disso, essa via se difere pelo estímulo de iniciação, o qual se dá pela identificação da presença da manose, carboidrato presente na superfície dos microrganismos, pela lectina ligadora de manose (MBL). A MBL é constituída por uma estrutura que varia de duas a seis “cabeças”, formando um complexo com serinas proteases (MASP).

A via alternativa se inicia com a hidrólise natural do componente *C3*, formando *C3* ( $H_2O$ ). Posteriormente a uma série de reações, outros componentes do complemento (*C6*, *C7*, *C8* e *C9*) interagirão entre si, propiciando a formação do MAC (complexo de ataque à membrana), que ocasiona a lise por osmose da célula-alvo, promovendo assim a eliminação do agente infeccioso. Vale salien-

tar que a via das lectinas ligadoras de manose também resulta na produção final do MAC.

Dessa forma, conclui-se que se o componente *C4* apresentar níveis normais no organismo, sem quaisquer alterações no seu funcionamento, a proteína *C3* também estará com um nível sérico estável e sem disregulações. Neste sentido, em linhas gerais, é evidente que algumas alterações que ocorrem no sistema imunológico são pertinentes a fisiopatologia da esquizofrenia, e por isso mais estudos são necessários para elucidar esse contexto.

A expressão aumentada de *C4A* na esquizofrenia, a identificação de *C4* nas sinapses, a descrição de participação de outras proteínas do sistema complemento na “poda” sináptica e relatos prévios da redução da quantidade de sinapses em esquizofrênicos, em conjunto, reforçam que o componente *C4* poderia atuar juntamente com outros elementos do sistema complemento na promoção da eliminação das sinapses.

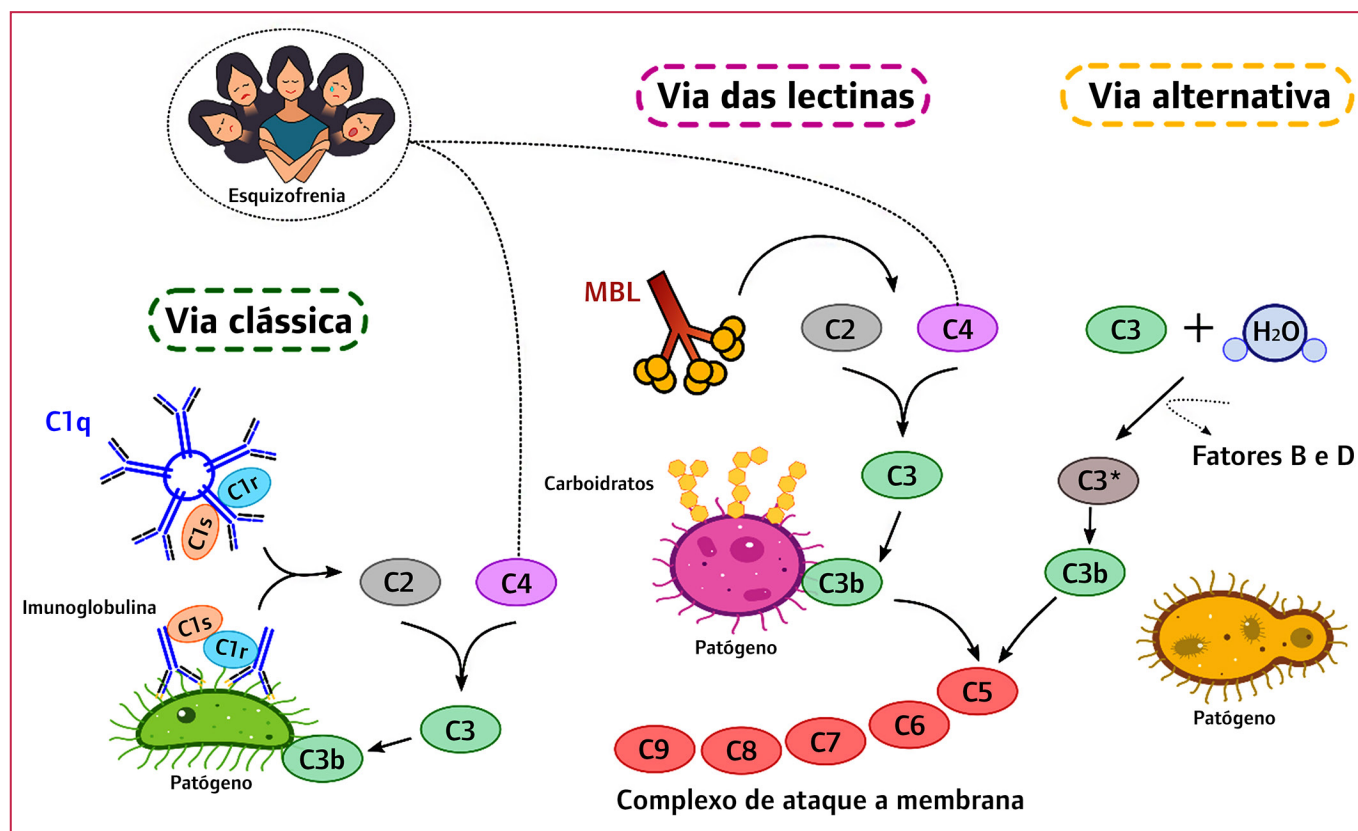
Os pesquisadores observaram que em camundongos em fase de desenvolvimento, a proteína *C3* possui, como alvo de ação, diversos subconjuntos de sinapses neuronais, podendo ainda promover a “poda” sináptica. Ainda, foi observado em camundongos **knockout** para o gene *C4*, uma menor expressão da proteína *C3*, e que esse processo promovia uma menor eliminação sináptica por *C3*, demonstrando assim a dependência de *C4*.

Dessa forma, os achados patológicos mais importantes na esquizofrenia estão relacionados à diminuição da substância cinzenta e a redução das sinapses. Como os componentes do complemento *C3* e *C4* estão relacionados à “poda” sináptica, esses podem promover um papel crucial no desenvolvimento da doença, e portanto são necessários mais estudos para melhor elucidar essa correlação.

Apesar dessas descobertas, a cura para a doença ainda não foi determinada, todavia, esse conhecimento poderá propiciar o desenvolvimento de pesquisas destinadas a tratamentos mais eficazes e específicos, que podem atuar na redução da “poda” sináptica na adolescência. Desse modo, a gravidade

da esquizofrenia poderá ter uma diminuição significativa, promovendo a prevenção do desenvolvimento grave da doença na vida

adulta, ou o desenvolvimento de métodos terapêuticos mais eficientes, dentro da medicina personalizada.



**Figura 2.** Esquema representando o papel da proteína C4 no sistema complemento e sua interação com a esquizofrenia. A via clássica se inicia pela interação do componente C1q a duas moléculas de IgG ou a apenas uma de IgM. Essa interação ativa C1r e C1s que clivam os componentes C2 e C4, propiciando a formação de C3. Em seguida, o C3 é clivado em C3b, capaz de se ligar ao patógeno e possibilitar a fagocitose. A via das lectinas atua de maneira semelhante, contudo é ativada pela MBL (lectina ligadora de manose) e resulta na produção final do MAC (complexo de ataque a membrana). A via alternativa, por sua vez, se inicia com a formação de C3 (H<sub>2</sub>O), promovendo também a síntese de C3b. Como consequência ocorre a ação de outros componentes do complemento (C6, C7, C8 e C9), que interagem entre si e promovem a formação final do MAC, que ocasiona a lise do agente infeccioso por osmose. C3\*: C3 em estado hidrolisado.

### O QUE APRENDEMOS?

A esquizofrenia ainda enfrenta diversos desafios em relação à melhora da qualidade de vida do paciente, por ter sido negligenciada por muitos anos e tratada como loucura. Os pacientes chegavam a ser internados a vida toda sem dispor de tratamentos adequados. Os portadores da doença apresentam diversos sintomas e por isso carecem de cuidados especiais. Dentre os “sintomas positivos” da doença estão alucinações, delírios e desorganização do pensamento, sendo os sintomas mais intensos somente apresentados em crises agudas, como é perceptível nos surtos psicóticos. Existem ainda os “sintomas negativos”, que estão relacionados à diminuição da expressão das emoções, como o desenvolvimento de apatia e isolamento social, e por isso o índice de suicídio entre esquizofrênicos é maior que os da população em geral.

Os médicos ainda classificam um terceiro grupo de sintomas, os “cognitivos”, que in-

cluem dificuldade de abstração, déficit de memória, comprometimento de linguagem e falhas no aprendizado. O indivíduo ainda apresenta delírios, os quais são ideias falsas, das quais o esquizofrênico tem a perfeita convicção de que são percepções reais. Essa é uma desordem psiquiátrica severa que necessita de estudos amplos na área da genética, uma vez que o reconhecimento do padrão gênico que ocorre na esquizofrenia pode contribuir de forma efetiva para o tratamento de uma doença que acomete um percentual cada vez maior de pessoas, sendo o C4 um gene promissor e pioneiro para impulsionar o desenvolvimento de novos biomarcadores associados à patologia.

Assim como John Nash foi um brilhante gênio da matemática, enfrentando inúmeras limitações que foram expostas no filme “Uma mente brilhante”, o avanço da ciência pode contribuir para que outros portadores exaltem seu potencial, sem obstáculos maiores, para alcançar o seu ideal.

**PARA SABER MAIS**

DHINDSA, R. S.; GOLDSTEIN, D. B. Schizophrenia: From genetics to physiology at last. *Nature*, v. 530, n. 7589, p. 162–163, 2016.

MELBOURNE, J. K.; ROSEN, C.; FEINER, B.; SHARMA, R. P. C4A mRNA expression in PBMCs predicts the presence and severity of delusions in schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophrenia Research*, v. 197, p. 321-327, 2018.

NIMGAONKAR, V. L.; PRASAD, K.M.; CHOWDARI, K.V.; SEVERANCE, E.G.; YOLKEN, R.H. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis. *Molecular Psychiatry*, v.22, n. 11, p. 1554–1561, 2017.

PINHEIRO, D. S.; SANTOS, R. S.; DE BRITO, R. B.; CRUZ, A. H. S.; GHEDINI, P. C.; REIS, A. A. S. GSTM1/GSTT1 double-null genotype increases risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One*, v. 12, p. e0183812, 2017.

PRASAD, K. M.; CHOWDARI, K. V.; D'AIUTO, L. A.; IYENGAR, S.; STANLEY, J. A.; NIMGAONKAR, V. L. Neupil contraction in relation to Complement C4 gene copy numbers in independent cohorts of adolescent-onset and young adult-onset schizophrenia patients—a pilot study. *Translational Psychiatry*, v. 8, n. 1, p. 134, 2018.

SEKAR, A.; BIALAS, A. R.; DE RIVERA, H.; DAVIS, A.; HAMMOND, T. R.; KAMITAKI, N. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, v. 530, n. 7589, p. 177-183, 2016.

John Forbes Nash Jr. – Por Peter Badger / Typos1 - OTFS submission by way of Jimmy Wales, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6977799>

