

EDITORIAL

Por quê devemos pesquisar novas terapias para o tratamento da epilepsia

Anna Maria Siebel

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Rio Grande, FURG, Rio Grande, RS

²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Rio Grande, FURG, Rio Grande, RS

A epilepsia, condição caracterizada pela ocorrência de crises epiléticas espontâneas e recorrentes, encontra-se entre as principais doenças neurológicas crônicas, afetando mais de 50 milhões de pessoas no mundo. Atualmente, a epilepsia é responsável por 0,5% da carga global de doenças (1).

A ocorrência de crises epiléticas recorrentes e imprevisíveis desencadeia diferentes comorbidades, físicas e psiquiátricas, nos pacientes (2, 3). Entre 30 e 40% das crianças com epilepsia apresentam deficit cognitivo. Em adultos, a depressão e a ansiedade estão entre as principais comorbidades (2, 3). Além disso, o risco de morte prematura em pessoas com epilepsia é até três vezes maior do que na população em geral. Isso ocorre devido a colapsos respiratórios e/ou cardiovasculares ocorrentes durante ou após crises convulsivas ou fatalidades decorrentes das crises, como afogamento ou traumatismo crânio encefálico (1).

A epilepsia é tratada principalmente através da administração de fármacos antiepiléticos, como carbamazepina e lamotrigina (3). Porém, apesar do grande número de fármacos existentes, em torno de 30% dos pacientes não responde a nenhum dos disponíveis [3]. Isso ocorre principalmente porque existem diversos fármacos antiepiléticos, porém seu mecanismo de ação é similar: modulação de canais iônicos dependentes de voltagem, potencialização da neurotransmissão inibitória gabaérgica e diminuição da neurotransmissão excitatória glutamatérgica (3). Assim, é indispensável a busca por alternativas que apresentem mecanismos de ação diferentes.

Produtos naturais, como os polifenóis curcumina e resveratrol, têm despertado atenção em pesquisas em epilepsia (4–6). Estes polifenóis diminuem a ocorrência e intensidade de crises tipo-epiléticas em diferentes modelos animais de epilepsia (4–6). Porém, apesar de seu potencial farmacológico, o uso clínico de produtos naturais tem sido limitado por sua baixa biodisponibilidade e baixa capacidade de atingir o sistema nervoso central (SNC) (7, 8).

Outra ferramenta que vem sendo investigada é a modulação de microRNAs. MicroRNAs são pequenos RNAs não codificantes que regulam os níveis de proteínas e, consequentemente, desempenham papéis importantes no funcionamento do SNC (9). Estudos mostram distúrbios nos níveis de diferentes microRNAs, como o microRNA-134 em pessoas com epilepsia (10). Assim, o silenciamento do microRNA-134 usando oligonucleotídeos antisense, denominados antagomirs, tem sido proposto como alternativa para diminuir a ocorrência e intensidade de crises epiléticas (9). Neste caso, o maior desafio é garantir que o antagomir administrado atinja seu alvo: microRNAs presentes no SNC. Grupos de pesquisa têm investido no desenvolvimento de antagomirs

de administração intranasal. Os resultados são promissores (11).

Conforme dito, os pacientes que apresentam epilepsia fármaco-resistente convivem com crises epilépticas recorrentes e imprevisíveis, que desencadeiam diferentes comorbidades físicas e psiquiátricas, o que têm grande impacto na sua qualidade de vida (1). Assim, pesquisadores têm investido esforços na busca de alternativas terapêuticas para estes pacientes. As pesquisas são extensas e focam em diferentes ferramentas, que contemplam produtos obtidos de espécies vegetais à modulação gênica. Considerando os impactos provocados pela epilepsia na qualidade de vida de tantas pessoas, é evidente a importância de investir esforços nessas pesquisas. Os resultados obtidos através destas pesquisas podem proporcionar melhora na qualidade de vida de milhares de pessoas.

Referências

1. World Health Organization (2020) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disorders*. 2018; 20:77–87.
3. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:18024.
4. Drion CM, van Scheppingen J, Arena A, Geijtenbeek KW, Kooijman L, van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Effects of rapamycin and curcumin on inflammation and oxidative stress in vitro and in vivo - in search of potential anti-epileptogenic strategies for temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):212.
5. Golechha M, Sarangal V, Bhatia J, Chaudhry U, Saluja D, Arya DS. Naringin ameliorates pentylenetetrazol-induced seizures and associated oxidative stress, inflammation, and cognitive impairment in rats: possible mechanisms of neuroprotection. *Epilepsy Behav*. 2014; 41:98-102.
6. Mishra V, Shuai B, Kodali M, Shetty GA, Hattiangady B, Rao X, Shetty AK. Resveratrol Treatment after Status Epilepticus Restrains Neurodegeneration and Abnormal Neurogenesis with Suppression of Oxidative Stress and Inflammation. *Sci Rep*. 2015; 5: 17807.
7. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54(1): 7-16.
8. Dhir A. Natural polyphenols in preclinical models of epilepsy. *Phytotherapy Research*. 2020; 34:1268–1281.
9. Campbell A, Morris G, Heller JP, Langa E, Brindley E, Worm J, Jensen MA, Miller MT, Henshall DC, Reschke CR. Antagomir-mediated suppression of microRNA-134 reduces kainic acid-induced seizures in immature mice. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 340.
10. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, McKiernan RC, Tanaka K, Mouri G, Sano T, O'Tuathaigh C, Waddington JL, Prenter S, Delanty N, Farrell MA, O'Brien DF, Conroy RM, Stallings RL, DeFelipe J, Henshall DC. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. *Nat Med*. 2012; 18(7):1087-94.
11. Zhou X, Chen J, Tao H, Cai Y, Huang L, Zhou H, Chen Y, Cui L, Zhong W, Li K. Intranasal Delivery of miR-155-5p Antagomir Alleviates Acute Seizures Likely by Inhibiting Hippocampal Inflammation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16:1295-1307.