

INFLUÊNCIA GENÉTICA NA DEGENERAÇÃO DO DISCO INTERVERTEBRAL

GENETIC INFLUENCE ON INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION

NÍVEA DULCE TEDESCHI CONFORTI FROES¹, FRANCINE TERESA BRIONI NUNES², WILSON FÁBIO NEGRELLI³

RESUMO

As doenças que afetam o sistema músculo-esquelético acometem centenas de milhões de pessoas no mundo e estão entre as causas mais comuns de invalidez e sofrimento crônico. A doença vertebral degenerativa constitui uma exacerbação do processo de envelhecimento, podendo estar envolvidos os fatores genéticos, ambientais ou lesões traumáticas, deformidades e doenças preexistentes. Muito se tem discutido sobre os múltiplos fatores envolvidos na degeneração discal, mas sua etiologia permanece indeterminada. Contudo, atualmente a participação da genética parece muito mais forte do que se suspeitava anteriormente. Neste artigo, é abordada a participação de alguns genes no processo discogênico, bem como o que isso representa para o melhor entendimento da etiopatogênese da doença e na melhora de seu tratamento.

Descritores: Polimorfismo; Disco intervertebral; Predisposição genética.

SUMMARY

Disorders affecting musculoskeletal system affect hundreds of millions individuals worldwide and are one of the most common causes of disability and chronic suffering. The degenerative vertebral disease is an exacerbation of the aging process, and genetic and environmental factors, as well as traumatic injuries, deformities and pre-existent diseases may be involved. Much has been discussed about the many factors involved on disc degeneration, but its etiology remains unclear. Nevertheless, today, the role played by genetics seems to be much more relevant than it was previously suspected. In this article, the participation and role of some genes in the disc degeneration process are addressed for a better understanding of this disease's etiopathogenesis and how to improve its treatment.

Keywords: Genetic polymorphism; Intervertebral disc degeneration; Predisposing genes.

INTRODUÇÃO

O conhecimento atual das doenças degenerativas sugere uma etiopatogênese multifatorial, onde a genética desempenha um papel primário, orquestrando os eventos patológicos, além de determinar marcantes diferenças no fenótipo da doença de paciente para paciente. Os genes podem atuar como fatores de suscetibilidade e predisposição, aumentando os riscos de desenvolvimento da doença, ou podem atuar como fatores reguladores, modulando a magnitude e severidade do processo patogênico, bem como a resposta ao tratamento com drogas⁽¹⁾.

As doenças que afetam o sistema músculo-esquelético acometem centenas de milhões de pessoas no mundo e estão entre as causas mais comuns de invalidez e sofrimento crônico. Essas condições figuram como as principais responsáveis pela liderança no número de incapacidade em pessoas com menos de 45 anos, resultando em perdas econômicas superiores a 90 bilhões de dólares, por ano, nos Estados Unidos⁽²⁾.

O disco intervertebral permanece como sendo de grande interesse, uma vez que sua degeneração pode influenciar uma variedade de estruturas e processos que, acredita-se serem participativos na origem da dor. Do mesmo modo, o disco serve como foco de numerosos tratamentos de intervenção, sejam eles conservadores ou cirúrgicos para os sintomas relacionados à coluna⁽³⁾.

O disco intervertebral contém uma abundante matriz extra-celular de proteoglicanos e colágeno. A camada externa, o anel fibroso, consiste principalmente, de colágeno I, enquanto a estrutura interna do disco denominada núcleo pulposo, é constituída de cerca de 50% de proteoglicanos, principalmente o agrecan e 20% de colá-

geno II. Ambos contêm pequenas quantidades de colágeno IX⁽⁴⁾. As definições da doença articular degenerativa não são uniformes devido a falta de total compreensão desse fenômeno. Conceitualmente, a degeneração do disco é produto da degradação, ao longo da vida, combinada com a remodelação sincronizada do disco e vértebras adjacentes, incluindo adaptação simultânea das estruturas discais à mudanças de peso corpóreo e cicatrização das lesões ocasionais, com formação de tecido cicatricial⁽⁵⁾.

A degeneração do disco tem sido atribuída ao acúmulo de efeitos ambientais, primariamente agressões e traumas, hábitos de vida, tabagismo, aterosclerose, acrescidas das mudanças que ocorrem com o envelhecimento. Achados recentes, no entanto demonstram que esses efeitos influenciam modestamente a degeneração discal, o que reforça a importância da participação dos fatores genéticos nesse processo^(3,5).

O Papel da Genética na Degeneração Discal

Há muitas variações nos relatos sobre a prevalência de degeneração da coluna vertebral, que não podem ser inteiramente explicadas pelo envelhecimento ou outros fatores identificáveis de risco. As pesquisas conduzidas na última década proporcionaram o melhor entendimento da degeneração discal e sua etiologia e com isso, tornou-se clara a participação da genética, cujo papel na degeneração do disco passou a ser mais forte do que se suspeitava anteriormente^(3,5). O componente genético tem sido determinado nos estudos de gêmeos e agregação de famílias^(6,7,8,9,10), bem como na detecção de polimorfismos genéticos relacionados no seu aparecimento^(4,11,12,13,14).

Trabalho realizado no Laboratório de Epidemiologia Molecular- Universidade Estadual Paulista-UNESP, Campus de São José do Rio Preto.

Endereço para correspondência: Rua Cristóvão Colombo, 2265- Jardim Nazareth - CEP 15054-000 São José do Rio Preto- São Paulo - e-mail: nfroes@ibilce.unesp.br

1. Mestre e Doutora em Genética pela Universidade Estadual Paulista, UNESP; Pós- Doutorado pela Universidade do Texas, Departamento de Medicina Preventiva, Galveston, EUA.
2. Mestre em Genética pela Universidade Estadual Paulista, UNESP. Laboratório de Epidemiologia Molecular- Universidade Estadual Paulista-UNESP, Câmpus de São José do Rio Preto. São Paulo
3. Médico Ortopedista e Traumatologista - Chefe do Setor de Coluna do Hospital Geral da Vila Penteado- São Paulo

Trabalho recebido em: 27/04/05 aprovado em 07/07/05

Embora, os estudos clínicos tenham proporcionado esclarecimentos na prevalência e condução de tratamento, atribui-se aos recentes avanços nos mecanismos moleculares, o melhor entendimento de como mutações genéticas podem contribuir no desenvolvimento das discopatias⁽¹⁰⁾.

O primeiro passo nos estudos de epidemiologia genética é determinar se ocorre agregação familiar ou não da condição ou doença de interesse, sugerindo a influência genética. Duas das primeiras análises sistemáticas de agregação familiar enfocando a degeneração do disco intervertebral foram conduzidas em pares de gêmeos monozigóticos^(8,15). Resultados desses estudos demonstraram agregação familiar significativa, com relação à extensão e localização da discopatia.

Estudo conduzido em pacientes adultos portadores de degeneração do disco intervertebral demonstrou que esses indivíduos apresentavam probabilidade duas vezes maior de história familiar da doença, estando as mulheres mais freqüentemente afetadas, em comparação aos homens⁽⁹⁾. Tais resultados são corroborados por outros⁽¹⁶⁾, que relatam a significativa presença da doença naqueles, cujos parentes próximos sofreram intervenção cirúrgica para hérnia de disco. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos expostos à atividade de risco, como carregadores de peso, motociclistas ou tarefas com equipamentos de vibração ou que exigem prolongada postura sentada. Estudos epidemiológicos realizados anteriormente^(17,19) igualmente confirmam uma prevalência maior de doença discogênica em membros imediatos de famílias com tal diagnóstico, quando comparados aos controles.

A agregação familiar sugere que o disco intervertebral desses indivíduos possua aspectos singulares. A expressão desses fatores hereditários conduz a alterações na estrutura ou meio bioquímico do disco, tornando-o mais suscetível à lesão e subsequente herniação. Esse processo é passível de atuar em sinergia com outros fatores, como, por exemplo, carregar peso na posição ereta, mas atividades específicas, tanto ocupacionais como esportivas, não parecem ter tanto efeito. Em outras palavras, a progressão natural da degeneração discal, geneticamente determinada, é modificada em certo grau, por fatores de comportamento e ambientais⁽⁵⁾.

Do mesmo modo, o fator genético contribui para a degeneração discal em adolescentes⁽¹⁹⁾, sendo que a história familiar de herniação efetiva-se como fator de risco para a doença em questão, em indivíduos menores de 21 anos. Similarmente, a realização da cirurgia em membros da família tem implicação significativa na evolução da doença em adolescentes⁽²⁰⁾.

Um outro estudo interessante⁽²¹⁾ distinguiu duas fontes de similaridade familiar, ou seja, os fatores biológicos (genéticos) e social (herança cultural), envolvendo 86 pares de gêmeos monozigóticos e 154 pares dizigóticos. Da mesma maneira, o componente genético foi substancial na presença de degeneração discal.

Genes Agrecan e Receptor da Vitamina D na Degeneração Discal

Gene Agrecan

O gene agrecan é o maior gene estrutural da cartilagem, expresso em altos níveis somente nesse tecido. O agrecan é composto de dois tipos de elementos estruturais, um núcleo central expandido e três domínios globulares, flanqueadores⁽²²⁾.

O agrecan codifica para uma proteína do núcleo proteoglicano, com uma extensão do domínio central que carrega a glicosaminoglicana, flanqueada pelos domínios globulares em cada extremidade. A região central consiste de longas extensões de repetições de aminoácidos, que servem como sítios de ligação para as glicosaminoglicanas, tais como a condroitina e sulfato de queratan; os domínios globulares terminais interagem com outros componentes da cartilagem. O exame do DNA genômico de uma população de indivíduos não relacionados, mostrou que o bloco de seqüências repetidas existe em uma forma alélica múltipla, que difere pelo número variável de repetições em tandem (VNTR) nesse sítio codificador, em cada alelo. Esse polimorfismo parece restrito à espécie humana e resulta na produção de diferentes comprimentos

de proteínas com núcleo agrecan, carregando números diversos de sítios de ligação potencial para o sulfato de condroitina⁽¹¹⁾.

Como visto anteriormente, o disco intervertebral consiste, principalmente de proteoglicanos e colágenos, sendo o primeiro, responsável pela função de "suportar a carga" do disco. Desse modo, presume-se que os genes que codificam para os proteoglicanos atuem de modo significativo na degeneração discal. A partir do conhecimento da existência dos VNTR, sabe-se que esse polimorfismo resulta em proteínas com diferentes comprimentos do núcleo agrecan, o que pode levar a mudanças nas propriedades funcionais da cartilagem.

Assim sendo, o gene agrecan foi escolhido como candidato marcador da associação entre o polimorfismo do gene e a doença do disco⁽¹³⁾ em estudo, onde foram recrutadas 64 mulheres jovens, com e sem problemas nas costas e mais 15 casos de pacientes submetidos à cirurgia da coluna lombar. Foram excluídos os participantes envolvidos com trabalho físico pesado, bem como os fumantes. O grau de degeneração foi determinado de acordo com a classificação de Schneiderman, ou seja, grau 1 (normal), 2 (intermediário, intensidade de sinal heterogêneo diminuída), 3 (marcado, perda difusa de sinal), 4 (ausente, sinal anulado). A herniação do disco foi avaliada pelo critério de MacNab como sendo normal ou dos tipos protrusão, extrusão e seqüestro do disco herniado. O estudo revelou que os indivíduos portadores de degeneração discal grave e em múltiplos níveis possuíam o gene agrecan com curta extensão nos números de repetição em tandem (VNTR). Esses achados sugerem que tais indivíduos apresentam um risco significativo de degeneração discal, mesmo em idade jovem.

O mecanismo pelo qual o gene agrecan encurtado está relacionado ao aparecimento precoce dessa doença parece razoável, uma vez que o núcleo da proteína agrecan está modificado com cadeias glicosaminoglicanas, incluindo o sulfato de queratan e de condroitina. A alta pressão osmótica do agrecan é atribuída, principalmente, à natureza polieletrólítica dessas cadeias de glicosaminoglicano. Desse modo, o encurtamento dessas cadeias confere uma menor capacidade do disco em conter a água, resultando na antecipação do processo degenerativo.

Gene Receptor da Vitamina D

A vitamina D regula a homeostase de cálcio e a mineralização óssea e sua ação é mediada pelo receptor da vitamina D (VDR) que pertence à família de receptores de hormônios esteróides, ativados aos fatores de transcrição⁽²³⁾.

A forma hormonal da vitamina D (1,25 dihidroxi vitamina D3) é necessária para o processo de mineralização do osso, absorção de cálcio do intestino, controle do cálcio, homeostase de fósforo e regulação do hormônio paratiróideo. Os receptores da vitamina D são polipeptídeos intracelulares que se ligam, especificamente, com a 1,25 dihidroxi vitamina D3 e interagem com núcleos de células alvo para produzirem uma variedade de efeitos biológicos. O gene VDR contém muitos polimorfismos intragênicos associados com a densidade óssea e a formação do osteófito. No polimorfismo Fok I, ocorre a transição de timina por citosina (ATG para ACG) no primeiro dos dois sítios potenciais de iniciação no exon II. Indivíduos com o alelo C (designados por F) iniciam a transcrição no segundo sítio ATG e não possuem os três aminoácidos NH2-terminal em toda a extensão da proteína VDR, ou seja, a proteína é mais curta em três aminoácidos. A ausência do sítio polimórfico FokI indica que a tradução da proteína foi iniciada no primeiro sítio ATG e, portanto, os indivíduos portadores desse genótipo (ff) sintetizam a proteína em toda sua extensão de 427 aminoácidos. Essa diferença estrutural pode afetar a função de VDR e consequentemente influenciar a remodelação e a densidade mineral óssea. Há evidências sugerindo que o alelo f mais longo pode ser menos ativo, atuando com eficiência reduzida⁽¹²⁾.

Além do metabolismo mineral, esse gene promove a ação de outros genes expressos nos tecidos conectivos. Por exemplo, a síntese de osteocalcina, a proteína não colagenosa mais abundante no osso, é induzida pela forma hormonal da vitamina D, através do

elemento responsivo específico da vitamina D no gene promotor da osteocalcina. Devido a essa atividade na função reguladora nos passos metabólicos da vitamina D, os mecanismos pelos quais a presença de variações polimórficas afeta o osso, a cartilagem e a degeneração do disco podem resultar em variações na expressão tanto de componentes estruturais comuns do tecido conectivo ou de proteínas específicas do tecido⁽²³⁾.

Estudos recentes demonstram que alelos específicos do VDR estão associados com a degeneração discal, o que suporta a existência de determinantes genéticos nessa doença^(3,14).

Partindo do conhecimento de que o osso e a cartilagem são compostos, em parte, dos mesmos tecidos conectivos dos discos intervertebrais, foi estudada a associação dos polimorfismos do VDR com a degeneração discal, determinada pela medição quantitativa da intensidade do sinal e determinação qualitativa da intensidade do sinal, protrusão e altura do disco, em imagens de ressonância magnética⁽³⁾. Os participantes desse estudo foram selecionados, a partir de uma população de gêmeos finlandeses, nação que possui todos os pares de gêmeos nascidos antes de 1958 e vivos em 1975.

Os resultados mostraram que os dois polimorfismos intragênicos, detectados pelo Fok I e Taq I, separados por aproximadamente 35 kilobases no gene VDR, estão associados com os achados de degeneração no disco intervertebral. A avaliação quantitativa da intensidade do sinal em vértebras torácicas e lombares para o polimorfismo Taq I demonstrou o mais alto grau de degeneração nos discos intervertebrais T6-S1 de indivíduos com genótipo homocigoto recessivo (tt), grau intermediário para os portadores do genótipo heterocigoto (Tt) e a menor degeneração naqueles com genótipo homocigoto dominante (TT). Do mesmo modo, um padrão similar foi encontrado para o polimorfismo Fok I. Não foram encontradas associações entre os genótipos TaqI e os aspectos qualitativos avaliados. Contudo, o mesmo não ocorreu com os genótipos FokI, visto que os indivíduos FF apresentaram menor degeneração qualitativa na intensidade de sinal, protrusão e altura do disco, enquanto esses aspectos foram piores para os indivíduos Ff e ff.

Desse modo, o estudo provê evidências que substanciam a existência de determinantes genéticos na degeneração de disco intervertebral lombar. De modo não surpreendente, a associação foi mais forte, quando medidas de degeneração, mais sensíveis e de maior reprodutibilidade, foram usadas na definição do fenótipo. Esses achados enfatizam o significado da precisa determinação de fenótipos clínicos na investigação dessa complexa doença.

A associação entre o polimorfismo TaqI e a degeneração do disco lombar foi igualmente avaliada⁽¹⁴⁾, sendo que os achados reforçam o risco aumentado de degeneração grave e em múltiplos níveis, bem como a presença de herniação, em indivíduos jovens, portadores do genótipo mutante.

Outros genes importantes

O colágeno tipo IX é encontrado no núcleo e anel fibroso do disco, bem como na placas vertebrais terminais. Acredita-se que esse tipo de colágeno seja responsável pelo suporte mecânico dos tecidos, agindo como ponte entre as moléculas⁽²⁴⁾. O gene COL9A2 codifica para uma das cadeias polipeptídicas do colágeno IX, expresso no disco intervertebral. Uma variação na seqüência da cadeia [alfa]-2 do colágeno IX, identificada como alelo Trp2, foi associada com a herança dominante da doença lombar do disco⁽⁴⁾.

Do mesmo modo, as citocinas inflamatórias têm sido reconhecidas como participadoras do processo discogênico, em particular a interleucina-1, por induzir a atividade de enzimas que destroem os proteoglicanos e estar envolvida no processo da dor. Foi encontrada associação entre polimorfismos de interleucina-1 e aspectos de degeneração discal em imagens de ressonância magnética de trabalhadores finlandeses (operadores de máquinas, carpinteiros e escriturários). A presença desse polimorfismo esteve relacionada com um risco três vezes maior de abaulamento do disco e provavelmente interferiu no efeito que a carga de trabalho físico pode exercer sobre a doença⁽²⁵⁾.

Estudos de associação em epidemiologia genética dificilmente são replicáveis e devem sempre considerar a população estudada, em vista da variação étnica na ocorrência de polimorfismos específicos. No entanto, resultados promissores têm emergido nesses últimos anos. Assim sendo, a história familiar positiva pode fortalecer o diagnóstico clínico e prover, adicionalmente, meios eficazes de identificar indivíduos de alto risco, que podem beneficiar-se das estratégias preventivas, como o aconselhamento vocacional, modificações de atitudes no trabalho e de vida e promover a adoção de exercícios preventivos para o fortalecimento e educação postural.

É inquestionável a possibilidade de prevenção dessas doenças, como também o é a importância da pesquisa multidisciplinar, que emprega o uso de marcadores genéticos aliados ao acompanhamento clínico, como ferramentas precisas no melhor entendimento da etiologia da doença.

Dessa maneira, a união de esforços flexibilizará as opções de efetivos programas de prevenção e diagnóstico, a detecção de fatores de risco e o delineamento de tratamentos, expandindo assim o alcance de cura. Deve-se ressaltar aqui, que no estágio atual, todas as modalidades de tratamentos das discopatias, inclusive a cirúrgica, não têm demonstrado resultados eficazes e definitivos. Assim, aliar o conhecimento da condição genética de indivíduos afetados com os achados clínicos auxiliará sobremaneira na prevenção dessas condições, bem como no estabelecimento de protocolos de tratamentos com medicação específica e individualizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Maimone D, Dominici R, Grimaldi LME. Pharmacogenomics of neurodegenerative diseases. Eur J Pharmacol. 2001; 413:11-29.
- 2- Shimer AL, Chadderdon RC, Gilbertson LG, Kang JD. Gene therapy approaches for intervertebral disc degeneration. Spine 2004; 29:2770-8.
- 3- Videman T, Leppavouri J, Kaprio J, Battie M, Koskenvuo M. Intra-genetic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration. Spine 1998; 23:2477-85.
- 4- Annunen S, Paasilta P, Lohiniva J, Perala M, Pihlajamaa T, Karppinen J et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. Science 1999; 285: 409-12.
- 5- Battie MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. Spine 2004; 29:2679-90.
- 6- Porter RW, Oakshott GHL. Familial aspects of disc protrusion. J Orthop Rheumatol 1988; 1:173-8.
- 7- Scapinelli R. Lumbar disc herniation in eight siblings with a positive familial history for disc disease. Acta Orthop Belg 1993; 59:371-6.
- 8- Battie MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K. Determinants of lumbar disc degeneration: a study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. Spine 1995; 20:2601-12.
- 9- Simmons ED Jr, Guntupallo M, Kowalski J M, Braun F, Seidel T. Familial predisposition for degenerative disc disease: a case-control study. Spine 1996; 21: 1527-9.
- 10- Marini J C. Genetic risk factors for lumbar disc disease. JAMA 2001; 285: 1-7.
- 11- Dodge K, Coulter S, MEEK L, Maslen K, Wood J. A human-specific polymorphism in the coding region of the aggrecan gene. Variable number of tandem repeats produce a range of core protein sizes in the general population. J Biol Chem 1997; 272:13974-9.
- 12- Harris S, Eccleshall T, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal american black and white women. J Bone Miner Res 1997; 12:1043-8.
- 13- Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. Spine 1999; 24: 2456-66.
- 14- Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. J Bone Joint Surg Am 2002; 84:2022-8.
- 15- Battie MC, Haynor DR, Fisher LD, Gill K, Gibbons LE, Videman T. Similarities in degenerative findings on magnetic resonance images of the lumbar spines of identical twins. J Bone Joint Surg Am 1995; 77:1662-70.
- 16- Richardson JK, Chung T, Schultz JS, Hurvitz E. A familial predisposition toward lumbar disc injury. Spine 1997; 22:1487-92.
- 17- Porter RW, Oakshott GHL. Familial aspects of disc protrusion. J Orthop Rheumatol 1988; 1: 173-8.
- 18- Postacchini F, Lami R, Pugliese O. Familial predisposition to discogenic low back pain: an epidemiologic and immunogenetic study. Spine 1988; 13:1403-6.
- 19- Matsui H, Terahata N, Tsuji H, Hirano N, Naruse Y. Familial predisposition and clustering for juvenile lumbar disc herniation. Spine 1992; 17:1323-8.
- 20- Matsui H, Kanamori M, Ishihara H, Yudoh K, Naruse Y, Tsuji H. Familial predisposition for lumbar degenerative disc disease: a case-control study. Spine 1998; 23:1029-34.
- 21- Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. Arthritis Rheum 1999; 42: 366-72.
- 22- Ala-Koko L. Genetic risk factors for lumbar disc disease. Ann Med 2002; 34: 42-47.
- 23- Zmuda J, Cauley J, Ferrell R. Vitamin D receptor variants and osteoporosis. Epidemiol Rev 2000; 22:203-17.
- 24- Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. Curr Opin Inter Med 2005; 4:324-30.
- 25- Soloviola S, Kouhia S, Leino-Arjas P, Ala-Koko L, Luoma K, Raininko R et al. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. Epidemiology 2004; 15:626-33.