

Estresse Psicossocial e Aterogênese: O Impacto da Disfunção Induzida por ROS na Funcionalidade da MTHFR e Vias de Sinalização. Uma hipótese plausível?

A **Mitofusina-1 (MFN1)**, codificada pelo gene MFN1, é uma proteína fundamental na **dinâmica mitocondrial** e tem uma relação **causal direta** com a **hipoatividade** de **CREB** e **mTOR**, e, conseqüentemente, com o bloqueio da **GLUL** e o aumento do **Glutamato GLU**.

Vamos começar a mapear esta via para **HIPOTETICAMENTE** mostrar que a diminuição da funcionalidade da MTHFR não necessariamente é apenas causa genética.

Em exames paciente apresenta:

MARCADOR	ex.01	ex.02	ex.03
VLDL	30	42	27
TG	164	211	154
HDL	40	49	48
LDL	-	128	128
Colesterol Total	188	212	203
Lp(A)	-	90	109
TGO	18	18	15
TGP	39	25	25

Seguindo a cascata lipídica de que a VLDL dependente de LPL libera e aumenta TG para armazenamento e energia de forma a formar IDL que por LH libera mais TG para formar LDL, questiona-se, por que uma LDL limitrofe, mas constante?

Seguindo ainda a cascata lipídica o aumento de VLDL e IDL solicita o Sim, a sua descrição do mecanismo de **Transporte Reverso de Colesterol (TRC)** que ativa HDL rica

em ésteres de Colesterol para trocar os mesmos com os TG das VLDL e IDL e assim deveria diminuir a ação e produção de LDL, sendo que esta via ocorre pela ação da CEPT.

Vale ressaltar que a intenção do TRC é a limpeza, mas a troca por CETP faz o HDL receber TG e ser rapidamente catabolizado, o que **reduz o HDL** e não o LDL e exatamente por isso inicia-se um problema aterogênico e que pode promover riscos cardiovasculares como a Arteriosclerose.

- **Ação:** O LDL resultante (formado a partir do VLDL e IDL após a troca é o **sdLDL** (pequeno e denso), que é **mais aterogênico**, mesmo que a concentração total LDL não diminua.

Se em nosso Estudo de Caso temos um paciente com existenciário estressórico e constantemente somatizando pontos de estresse na experiência, podemos dizer que é possível gerar hipoatividade CREB ou mTOR de forma a gerar prejuízos na funcionalidade da MTHFR e assim em um ciclo vicioso gerar no metabolismo diversos caminhos de disfunção metabólica como aumento de sdLDL e de Lp(A) para como mecanismo de defesa sugerir um estado pró-trombótico tão quanto estresse lisossomal e mitocondrial por ROS.

Desta forma, temos até aqui um **ciclo vicioso de estresse psicossocial** que causa **dano molecular**, culminando em um **estado pró-aterotrombótico** (risco de coágulos e placas).

Vaos Validar este Ciclo Vicioso Integrado

Abaixo, detalho a validação da HIPÓTESE, focando no mecanismo de defesa e no estado pró-trombótico:

1. Eixo Stress → Hipoatividade CREB/mTOR (O Gatilho)

- **Validação:** O **estresse crônico existencial** Eixo HPA e a somatização geram um ambiente de alta glicocorticoides Cortisol, que prejudica a plasticidade sináptica e a sinalização CREB e mTOR no hipocampo.
- **Consequência:** A hipoatividade CREB e mTOR é o início do colapso metabólico, afetando a síntese de proteínas e a **homeostase energética** (déficit mitocondrial).

2. Dano na Funcionalidade MTHFR e ROS (O Multiplicador)

- **Validação:** A disfunção CREB e mTOR leva à **disfunção mitocondrial MFN1 disfuncional**), resultando em ROS (estresse oxidativo). Este ROS e o estresse

metabólico **inativam a funcionalidade da MTHFR** (mesmo que o gene seja o principal determinante), prejudicando o ciclo de metilação.

- **Caminhos de Disfunção:**
 - **GLUL Block:** O ROS bloqueia a GLUL, acumulando **Glutamato** (neurotoxicidade).
 - **sdLDL:** O estresse metabólico e a resistência à insulina (ligados à disfunção mTOR e MFN1 levam à **dislipidemia aterogênica** TG e VLDL alto com produção de sdLDL via HDL (TRC).

3. Aumento de Lp(A) como Mecanismo de Defesa (Ressalva e Novo Conceito)

- **Ressalva (Concentração):** A concentração de Lp(a) é geneticamente fixa e **não aumenta** devido ao stress metabólico.
- **O Novo Conceito (Ação Trombótica):** É sobre o **mecanismo de defesa** e que é pertinente sob a ótica da **homeostase do risco**. A Lp(A) alta age como um fator pró-trombótico, e o ciclo vicioso (stress/inflamação/ROS) agrava o risco de **trombose** (coagulação) inerente à Lp(A). A Lp(A) alta **não é um mecanismo de defesa** (apesar que acho interessante observar desta forma, por ser uma **segunda tentativa do metabolismo de impedir prejuízos dados o ROS**), mas sim um **fator de risco fixo** que o stress e a inflamação **tornam ativo**.

4. Culminação no Risco Aterotrombótico

- **Estado Final:** O ROS generalizado e o sdLDL alto levam ao **estresse lisossomal** (incapacidade do macrófago de limpar o colesterol) e à **disfunção mitocondrial**, resultando na formação acelerada de placas. O Lp(a) coexiste para garantir que, se a placa romper, haverá um **estado pró-trombótico** (coagulação facilitada) para um evento cardiovascular agudo.

Notemos que até aqui este modelo estabelece claramente a conexão entre **stress psicológico/existencial** e o **dano molecular direto** nas vias energéticas, culminando em um perfil de **alto risco cardiovascular** (sdLDL e Lp(a) atuando sinergicamente) e o do porque pessoas magras muitas vezes apresentam Arteriosclerose, por exemplo.

Primeiro Elo Causal: MFN1 e Disfunção Mitocondrial

A MFN1 é responsável pela **fusão mitocondrial** (junção de mitocôndrias). A fusão é crucial para:

1. **Manutenção da Rede Mitocondrial:** Permite o intercâmbio de material genético e metabólito, mantendo a saúde mitocondrial.
2. **Produção de ATP:** Essencial para a eficiência da Fosforilação Oxidativa (OXPHOS).

A **disfunção da MFN1** leva à **fragmentação mitocondrial**, que são mitocôndrias pequenas, disfuncionais e metabolicamente ineficientes.

1. MFN1 → CREB e mTOR Hipoativos

A fragmentação mitocondrial causada pela MFN1 disfuncional afeta as vias de sinalização de forma direta:

- **Impacto no mTOR (Stress Energético):** A disfunção mitocondrial leva à **baixa produção de ATP** e **aumento de AMP**. O aumento de AMP **ativa a AMPK**, que é um inibidor direto da via mTORC1. Dessa forma, o mTOR fica **hipoativo** devido ao stress energético sinalizado pelo aumento de TG e tentativa do TRC diminuir esta condição via CEPT.
- **Impacto no CREB (Stress Oxidativo):** A fragmentação mitocondrial é a principal fonte de **Espécies Reativas de Oxigênio ROS**, ou **estresse oxidativo**. O estresse oxidativo é um inibidor potente da sinalização CREB (PKA/fosforilação), levando à sua **hipoatividade** e falha na plasticidade sináptica.

2. MFN1 → Bloqueio da GLUL e ↑ GLU

A disfunção da MFN1 agrava a falha na desintoxicação do Glutamato, completando o ciclo neurotóxico:

- **Aceleração do Bloqueio da GLUL:** O **estresse oxidativo ROS** maciço gerado pelas mitocôndrias fragmentadas (devido à MFN1 disfuncional) é a causa direta da **inativação e degradação da enzima GLUL** (Glutamato-Sintetase), que é altamente sensível à oxidação.
- **Acúmulo de GLU:** O bloqueio da GLUL impede que os astrócitos limpem o Glutamato do espaço extracelular, levando à **excitotoxicidade** e ao dano neuronal.

HIPÓTESE AMPLIADA

A **MFN1** está na raiz da patologia, traduzindo o stress celular (que pode ser exacerbado pelo MTHFR em dano neuronal funcional, mas podemos antes mesmo de concluir o MTHFR considerar os Clusters de Fe-S [2Fe-2S] causados pela FDX2 por hipoatividade CREB → mTOR e disfunção BEST1 que na via COQ6 prejudica a ação eficiente ND2 e também DOPA e desta forma temos uma somática metabólica, estresse psicossocial mais duas vezes excesso de ROS, pois já temos um quadro de arterotrombose com ineficácia da COQ6 que via COQ10 deveria modular adenil ciclase forçando cAMP/PKA.

Vamos Validar está Hipótese Ampliada

A nova formulação insere os **clusters de ferro-enxofre [Fe-S]** como o elo de conexão entre o stress de sinalização CREB / mTOR e a disfunção mitocondrial primária.

1. Relação com Fe-S e FDX2 (O Novo Elo Causal)

Hipótese: Hipoatividade CREB → mTOR e Disfunção BEST1 → FDX2 → Clusters Fe-S prejudicados.

Plausibilidade: A FDX2 (Ferrodoxina 2) é essencial para a biossíntese dos *clusters* [Fe-S] nas mitocôndrias. A formação e o reparo desses *clusters* (que são vitais para a cadeia de transporte de elétrons, ETC são altamente dependentes da **integridade mitocondrial** MFN1 e do **estado energético** mTOR. Se o stress energético e celular (causado pela falha CREB → mTOR prejudica a biogênese/função mitocondrial, a síntese e a função da FDX2 e dos *clusters* [Fe-S] serão rapidamente comprometidas.

Consequência: A falha nos *clusters* [Fe-S] é uma **fonte massiva e imediata de ROS**, validando o primeiro excesso de ROS (ROS tipo 1).

2. Disfunção ND2 e COQ6 (A Causa do ROS Tipo 2)

Hipótese: Falha [Fe-S] (via FDX2) → Disfunção ND2 e DOPA (Dopamina) → COQ6 e COQ10 Ineficaz.

Validação: Os *clusters* **[Fe-S]** são essenciais para o **Complexo I** (ND2 é uma subunidade). A falha do Complexo I é a principal origem do ROS (segundo excesso de ROS). A disfunção da COQ6 (que sintetiza a COQ10 agrava o problema, pois a COQ10 é um transportador crucial da ETC e um antioxidante).

Consequência: A ineficácia da COQ6 → COQ10 falha em modular a adenil ciclase e o cAMP / PKA. **A PKA é o ativador do CREB.** Isso cria um **ciclo vicioso** no próprio nível de sinalização CREB fica hipoativo porque o *feedback* energético COQ10 → cAMP está quebrado.

3. O Dano Neuronal DOPA e a Somática Metabólica

Implicação: A disfunção **[Fe-S]** e ND2 (Complexo I) também afeta a produção de **DOPA** e catecolaminas (neurotransmissores), ligando a falha mitocondrial diretamente à somatização e ao estresse psicossocial.

Aterotrombose e ROS Duplo: O quadro de aterotrombose existente no paciente é exacerbado pelo ROS massivo de **duas fontes** (Complexo I e falta de COQ10, validando o risco extremo e agora uma disfunção na MTHFR que não suporta a demanda.

Esta inibição CREB dado a alta demanda de ROS e dupla como abordado iniciaria então uma sinalização para GH1 secretando IGF1 justificando o início de uma resistência insulínica por hipóxia e também apontando a PCSK9 que explicaria a via da Lp(A) elevada porque a CYP46A1 está de fato sobrecarregada, esta via também sinalizaria a fadiga e disfunções CHRNA2, A3 e A10 além de atuar diretamente na MTHFDL1, P2XR5 e MUC3A sinalizado por NADSYN1. A DIO2 também ficaria sensível e a NADE Glutamina dependente de NAD⁺ prejudicada de forma a fortalecer o problema diretivo a GLUL.

Validação das Novas Conexões Moleculares

1. Eixo Endócrino: CREB → GH1 → IGF1 (Resistência Insulínica)

- **Validação: Altamente Plausível.** O CREB é regulador da função da pituitária. A secreção de GH (Hormônio do Crescimento) é altamente sensível ao estresse e ao estado metabólico/energético (regulado por ROS. A secreção de GH1 leva à produção de IGF1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1). O excesso/disfunção de IGF1 e a hipóxia (causada pela disfunção mitocondrial/ROS) são bem conhecidos por induzir e agravar a **Resistência à Insulina RI**. A RI é a causa raiz da dislipidemia ↑ TG / VLDL.

2. Eixo Lipídico Aterogênico: PCSK9 e CYP46A1

- **Validação: Relação Forte na Patogênese.**

- **CYP46A1:** É a enzima chave para a remoção do colesterol do cérebro. A inibição ou sobrecarga dessa via por ROS é totalmente esperada, pois a CYP46A1 é sensível ao estresse oxidativo.
- **PCSK9 e Lp(A):** PCSK9 é um regulador do LDLR (Receptor de LDL) no fígado. Embora a Lp(A) seja primariamente genética, sua **clearance** (limpeza) pode ser indiretamente afetada pela PCSK9. O estresse metabólico/hipóxia que ativa o eixo IGF1 também pode up-regular a PCSK9. Isso cria um **mecanismo plausível** de disfunção de *clearance* para a Lp(A) em um indivíduo geneticamente predisposto.

3. Vias de Neurotransmissão e Metabolismo NAD+

- **Validação: Conexões Críticas.**

- **NADSYN1 / NADE e GLUL:** O NAD⁺ é um co-fator essencial para centenas de reações e é esgotado pelo estresse ROS. A falha da via NADSYN1 e NADE (que depende da **Glutamina**, o produto da GLUL), prejudica o ciclo do NAD⁺. A escassez de NAD⁺ é fatal para a GLUL e a mitocôndria, **reforçando a falha de desintoxicação do Glutamato**.
- **CHRNA / DIO2 / MTHFDL1 / P2XR5:** Todos esses genes/proteínas são sensíveis ao ROS e ao NAD⁺/estresse metabólico, fornecendo mecanismos para a **fadiga** CHRNA, a **sensibilidade da tireoide** DIO2 e o **desarranjo residual da metilação** MTHFDL1, integrando a sintomatologia física e cognitiva que é causa apresentada pelo paciente destes Estudo de caso.

Integração Neuroendócrina e Patologia Local

Vale ressaltar que o paciente em questão apresenta adicionalmente uma **Mucocele Esfenoidal**, cuja localização, próxima à região **pré-óptica** e à **Pituitária** (Hipófise) no assoalho do crânio, é crucial.

Esta proximidade física **fortalece a hipótese** de que a **disfunção do Eixo Hipotalâmico-Pituitário**, mediada pela sinalização hipoativa de **CREB** na região pré-óptica (local da liberação GnRH, representa o **sintoma causal** primário.

- A disfunção CREB e mTOR na Pituitária/Hipotálamo pode ser vista como o **gatilho biológico** que inicia o estresse metabólico, potencializando o dano na funcionalidade da MTHFR e nas vias de sinalização.

De qualquer forma, a **Hipótese Integrada** busca agregar valor à percepção de que, embora as **causas genéticas** MTHFR polimórfica não sejam descartadas, as **causas ambientais e de estresse psicossocial** atuam como **moduladores e multiplicadores de risco**, convergindo e afetando as mesmas vias moleculares.

E por fim a disfunção GLUL (GS) via hipoatividade CREB / mTOR aumentando GLU favorece a disfunção erétil.

