



# Tônus sob medida

## Ativação de gene transforma células-tronco em células musculares

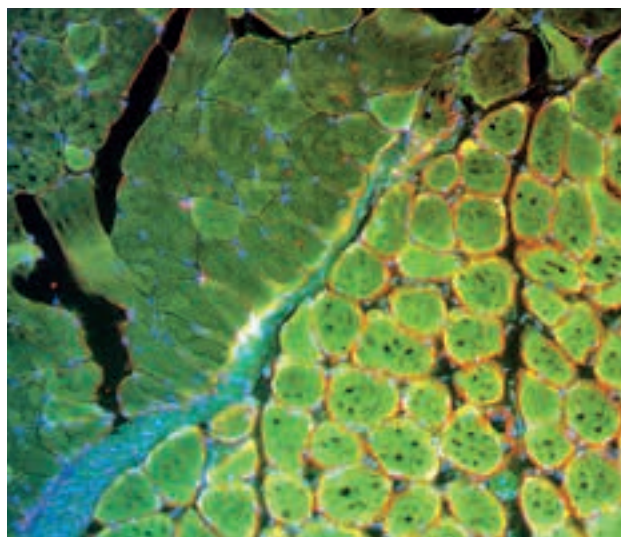
MARIA GUIMARÃES

**R**esultados recentes dão novo sopro de esperança às pessoas com distrofia muscular de Duchenne, doença degenerativa fatal que provoca a perda progressiva da força muscular a partir da infância. A bioquímica brasileira Rita Perlingeiro, radicada no Centro Médico Sudoeste da Universidade do Texas, Estados Unidos, conseguiu produzir células musculares a partir de células-tronco embrionárias de camundongos e incorporá-las à musculatura de animais portadores da mutação genética que causa a doença. Os resultados estão na edição de janeiro da revista *Nature Medicine*.

Células-tronco embrionárias têm a capacidade de produzir qualquer tipo de tecido do organismo, mas, segundo Rita, em meio de cultura elas geram poucas células musculares. “Falta o ambiente, os fatores de regulação que no embrião levam à produção desse tecido”, explica. Daí a necessidade de estimular as células-tronco a se transformarem em células musculares. Rita conseguiu a façanha usando o antibiótico doxiciclina, que ativa o gene PAX3. “Já se falava em congressos que esse gene induz a produção de células musculares. Ela foi a primeira a demonstrar”, diz Mayana Zatz, do Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo. “Mas ainda se está longe da aplicação clínica”, avisa.

O modelo mais comum em pesquisa sobre distrofia são camundongos geneticamente modificados para não produzir a proteína distrofina, cuja falta provoca o mau funciona-

mento muscular característico da doença. Mas, ao injetar nesses roedores células-tronco modificadas para produzir distrofina, muitas vezes surgiam tumores. Isso aconteceu, segundo Rita, porque nem todas as células-tronco haviam recebido o estímulo para se transformarem em células de músculo e no meio de cultura havia células não-especializadas. “Poucas células



Célula integrada a músculo produz distrofina (vermelho)

indiferenciadas já são suficientes para causar tumores”, explica a bioquímica.

Rita, então, desenvolveu um modo de reconhecer as células musculares e pescá-las no meio de cultura. O passo seguinte foi injetar essas células, marcadas com uma proteína verde que facilita sua localização na corrente sanguínea dos camundongos. Até Rita se surpreendeu com o resultado: “Mesmo injetadas em uma veia, e não diretamente nos músculos afetados, as células só se fixaram nos músculos, mas não em outros tecidos”. Até o quarto mês após o tratamento não haviam aparecido tumores.

Melhor. As células funcionaram como células de músculo: produziram distrofina e melhoraram a força muscular. Uma limitação do estudo é que camundongos modificados são modelos parciais para estudar a distrofia de Duchenne. Diferentemente dos seres humanos, esses roedores não perdem mobilidade com a deficiência de distrofina. “Só olhando, não se vê diferença

entre os camundongos doentes e os normais”, diz Rita. Para verificar se as células que se incorporaram aos músculos estavam de fato desempenhando a função de células musculares, Rita usou um aparelho que mede a capacidade de contração dos músculos – na ausência de distrofina, os músculos não têm o tônus normal. “Os animais tratados não ficaram como os saudáveis, mas melhoraram muito em comparação com os que não receberam o transplante”, conta.

Faltam ainda muitos passos para que essa conquista chegue à clínica: testar exaustivamente para garantir que

as células só se incorporem ao músculo lesionado; verificar se, após incorporar-se ao músculo, elas se multiplicam e originam musculatura funcional; testar a técnica em cães, modelo importante para o estudo da distrofia muscular por apresentarem sintomas parecidos com os dos seres humanos; obter o mesmo efeito com células-tronco embrionárias humanas. E, por fim, se possível, usar novas técnicas de manipulação de células-tronco adultas – para evitar os problemas éticos ligados ao uso de embriões. É uma longa caminhada, mas não falta fôlego. ■