



Quando
o **TIMO**
não
vai bem

Cópia extra de gene prejudica o amadurecimento das células de defesa na síndrome de Down

TEXTO **Ricardo Zorzetto e Francisco Bicudo**

ILUSTRAÇÃO **Mariana Coan**

Começa-se a conhecer melhor a razão por que as pessoas com síndrome de Down, que atinge uma em cada 700 crianças, são mais suscetíveis a desenvolver doenças autoimunes do que o restante da população.

Nelas, um sofisticado mecanismo que ensina as células de defesa a reconhecer e combater o que é estranho ao organismo encontra-se desregulado, mostraram pesquisadores brasileiros em um estudo publicado em setembro no *Journal of Immunology*. A consequência desse desequilíbrio é que as células que deveriam proteger o corpo passam a atacá-lo, levando ao desenvolvimento de enfermidades autoimunes como o diabetes tipo 1, o hipotireoidismo ou a doença celíaca.

A pediatra Magda Carneiro-Sampaio e sua equipe no Instituto da Criança (ICr) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) verificaram que algo não andava bem com o amadurecimento das células de defesa das crianças com síndrome de Down quando puderam comparar a atividade do timo delas com a do timo de crianças sem o problema. Órgão pequeno e achatado em forma de borboleta, o timo se situa no tórax, atrás do osso esterno e à frente do coração, e funciona como uma escola de treinamento de guerra. É ali que um grupo especial de células de defesa – os linfócitos T, responsáveis por orquestrar o combate a infecções e a eliminação de células doentes – aprende a distinguir o que integra o próprio corpo e deve ser preservado daquilo que vem de um organismo estranho e deve ser exterminado.

Quando o timo funciona bem, os linfócitos que passam por esse treinamento e se mostram capazes de reconhecer e atacar as células do próprio organismo são destruídos ali mesmo – a morte é o destino de 95% a 97% dos linfócitos T. Só saem do timo para a circulação sanguínea e a linfática os 3% a 5% restantes dos linfócitos, que demonstram ter a habilidade de identificar e atacar apenas os agentes infecciosos, os compostos estranhos ao corpo ou as células defeituosas. Na síndrome de Down, porém, esse rigoroso sistema de preparo e seleção celular encontra-se desbalanceado.

O desajuste no amadurecimento dos linfócitos só começou a ficar evidente nos últimos anos, quando o grupo de Magda usou técnicas de biologia molecular para estudar o timo de 60 crianças (14 com síndrome de Down e 46 sem) com idade entre 4 meses e 12 anos. Todas elas haviam passado por uma cirurgia para corrigir defeitos cardíacos graves que exigiu a retirada do

IMUNOLOGIA

PEDIATRIA

Treinamento de guerra

Timo prepara células de defesa para identificar agentes infecciosos e compostos estranhos ao corpo

Multiplicação

Precursoras dos linfócitos, células-tronco vindas do fígado e da medula dos ossos penetram no timo e começam a se multiplicar

Amadurecimento

No timo, os linfócitos aprendem a identificar o que é estranho ao organismo e deve ser destruído. Uma seleção rigorosa elimina os linfócitos (*em preto*) defeituosos ou capazes de atacar o próprio corpo

Vigilância

Apenas de 3% a 5% dos linfócitos gerados no timo (linfócitos T) vão para a corrente sanguínea. Eles se espalham pelo corpo e permanecem prontos para combater agentes infecciosos e células doentes

timo. Ao comparar o funcionamento do timo, os pesquisadores constataram que, em média, esse órgão era menos ativo nas crianças com síndrome de Down do que naquelas sem o problema (*ver infográfico acima*).

O geneticista Carlos Alberto Moreira Filho e a psiquiatra e especialista em bioinformática Helena Brentani avaliaram o nível de ativação de quase 22 mil genes nas células do timo e verificaram que cerca de 400 desses genes, muitos deles responsáveis pela multiplicação celular e pelo amadurecimento das células de defesa, se encontravam menos ativos nas crianças com Down. Um em especial chamou a atenção. É o gene *autoimmune regulator* (AIRE). Esse gene codifica a produção de uma proteína essencial para a seleção apropriada dos linfócitos T. Sem essa proteína, os linfócitos nocivos ao próprio organismo não são exterminados no timo, como deveriam, e se espalham pelo corpo.

A patologista Maria Irma Seixas Duarte e a biomédica Flávia Afonso Lima observaram que havia duas vezes mais células com o gene AIRE ativo no timo das crianças sem Down do que no daquelas com a síndrome. Em média, 155 células por milímetro quadrado expressavam o AIRE no timo das crianças do primeiro grupo e apenas 70 no daquelas do segundo. “O baixo nível de expressão do

gene AIRE permite compreender por que as doenças autoimunes são mais frequentes em quem tem síndrome de Down”, conta Magda.

O padrão de acionamento dos genes nas células do timo ajuda também a explicar os sinais clínicos observados em crianças com Down, a anomalia cromossômica mais comum em seres humanos, causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21 no núcleo das células. Desde muito cedo na vida, boa parte das pessoas com Down apresenta problemas autoimunes desencadeados pelo ataque das células de defesa a órgãos específicos. O risco de desenvolver hipotireoidismo, diabetes tipo 1 ou doença celíaca é respectivamente 4 vezes, 6 vezes e de 10 a 40 vezes maior entre as crianças com síndrome de Down do que no restante da população. Há quase três décadas também se sabe que o timo dessas crianças é menor do que o daquelas sem a anomalia cromossômica.

Ante os resultados de agora, Magda e sua equipe propõem uma reinterpretção da origem dos problemas autoimunes frequentes na síndrome de Down. “As enfermidades autoimunes que essas crianças apresentam são decorrentes de uma imunodeficiência primária, e não secundária como se classifica atualmente”, afirma.

O que essa reavaliação significa? Em primeiro lugar, que a causa das doenças autoimunes nas pessoas com Down é di-

ferente do que se pensava. “A origem do mau funcionamento do sistema de defesa delas é genética e aparece durante a formação do embrião”, conta Magda. Até então, a explicação mais aceita pelos especialistas era que esses problemas autoimunes decorriam da degeneração do timo causada pelo envelhecimento precoce. Em segundo lugar, que essas crianças podem não estar recebendo medicação adequada.

A fim de aprimorar o tratamento dessas crianças, a equipe de Magda e a do pediatra Zan Mustacchi iniciaram em dezembro no Hospital Infantil Darcy Vargas, em São Paulo, a triagem daquelas que têm síndrome de Down e apresentam infecções recorrentes mesmo depois de vacinadas contra doenças virais e bacterianas. Eles pretendem verificar se essa suscetibilidade maior a infecções – elas

O PROJETO

Autoimunidade na criança: investigação das bases moleculares e celulares da autoimunidade de início precoce – nº 2008/58238-4

MODALIDADE
Projeto Temático

COORDENADORA
Magda Carneiro-Sampaio – FMUSP

INVESTIMENTO
R\$ 1.470.770,68 (FAPESP)



Ataque

Alterações no funcionamento do timo prejudicam o processo de seleção e deixam escapar linfócitos T que atacam órgãos como a tireoide, causando doenças autoimunes

podem agravar os problemas cardíacos, frequentes nas crianças com Down – também decorre do mau funcionamento do timo. “Se for confirmado, poderemos programar uma vacinação complementar na tentativa de melhorar a resposta imunológica dessas crianças e, em certos casos, indicar o uso preventivo de antivirais e antibióticos para aquelas com cardiopatia congênita”, diz Zan.

A nos atrás o grupo do Instituto da Criança decidiu investigar a atividade do timo na síndrome de Down porque o padrão de problemas imunológicos apresentados por essas crianças lembrava o de outra enfermidade rara associada à disfunção desse órgão: a poliendocrinopatia autoimune tipo 1 (APECED). Comum em italianos da Sardenha, finlandeses e judeus iranianos, essa poliendocrinopatia, também se caracteriza pela atividade anormal do timo. Em ambas, linfócitos que deveriam ser destruídos escapam à seleção e atacam o próprio corpo por causa da atividade anormal do gene AIRE, que se encontra no cromossomo 21.

Na APECED alterações na estrutura desse gene, como a encontrada em 2007 pelo grupo de Magda em uma família de brasileiros descendentes de italianos, prejudicam a expressão do AIRE e a seleção dos linfócitos T. Na síndrome de Down trechos muito pequenos de material genético – os micro-RNAs, encontrados em abundância no cromossomo 21 – podem interferir na atividade do AIRE e de outros genes. “Pretendemos investigar o papel desses micro-RNAs na próxima etapa do trabalho”, conta Magda.

Ela e os pesquisadores da USP planejam ainda usar testes que permitam avaliar o tamanho e a atividade do timo para identificar, se possível antes mesmo do nascimento, essas e outras imunodeficiências primárias graves. Consideradas raras, essas enfermidades se manifestam muito cedo na vida e deixam as crianças mais suscetíveis a infecções ou a problemas autoimunes. Calcula-se que uma em cada 10 mil crianças apresente alguma forma de imunodeficiência grave (parte dos casos com alteração no timo), quase sempre fatal sem o tratamento correto.

Uma das imunodeficiências que os pesquisadores esperam detectar cedo é a síndrome de DiGeorge, que afeta uma em cada 4 mil crianças. Consequência da perda de um pedaço do cromossomo 22, essa síndrome causa defeitos no coração e na face e impede o desenvolvimento normal do timo. De 1% a 2% das crianças

Pesquisadores buscam condições técnicas para avaliar o timo no pré-natal

com a síndrome podem até mesmo nascer sem o timo, o que impede a formação do sistema imunológico e só é corrigido por meio do transplante do órgão. A equipe do ICr quer identificar ainda os casos de imunodeficiência combinada grave, que atinge 1 em cada 40 mil bebês.

Nos últimos anos alguns estados norte-americanos incluíram na triagem neonatal – o teste do pezinho – um exame que mede o número de linfócitos recém-liberados pelo timo, que funcionam como indicador no sangue da atividade do

órgão. Mas o teste genético ainda é caro para ser adotado pelo sistema público de países como o Brasil – seriam necessários a cada ano US\$ 2,4 milhões para aplicar o teste às 600 mil crianças que nascem no estado de São Paulo. Por esse motivo, o grupo da USP pensa em aproveitar a ultrassonografia do feto, feita durante a gestação, para avaliar o tamanho do timo. “Esse seria apenas um item a mais a ser verificado durante a avaliação de anomalias fetais por ultrassom”, diz Luiz Antonio Nunes de Oliveira, chefe do Serviço de Radiologia do ICr.

Como o timo é proporcionalmente grande no feto, é possível identificá-lo por meio desse exame de imagem. “Os casos em que o timo for menor que o normal ou não estiver visível seriam considerados suspeitos e os médicos poderiam solicitar um leucograma logo após o nascimento”, explica Oliveira. A obstetra Roseli Nomura, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, trabalha agora para descobrir as melhores condições técnicas para avaliar o timo por ultrassom no último exame pré-natal, sem aumentar muito a duração e o preço do exame.

Identificar mais cedo a atividade anormal do timo é importante para a sobrevivência do recém-nascido. As crianças com imunodeficiências graves, por exemplo, não devem receber a vacina

BCG, aplicada logo após o nascimento. Essa vacina anti-tuberculose é produzida com bacilos vivos, que podem causar uma infecção grave – e até fatal – nesses bebês. “Quanto antes se fizer o diagnóstico, mais cedo se pode programar a imunização mais adequada para a criança”, afirma a pediatra Cristina Jacob, chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do ICr. Nos casos de imunodeficiência combinada grave, o diagnóstico precoce permite o encaminhamento rápido da criança para o transplante de células hematopoiéticas, a única opção terapêutica possível por ora. ■

Artigo científico

LIMA, F. A. *et al.* Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down Syndrome. *The Journal of Immunology*. v. 187 (6), p. 3422-30. 15 set. 2011.