

# O mistério de Ringo e Suflair

Cães assintomáticos podem ter genes que os protegem da distrofia muscular

MARCOS PIVETTA

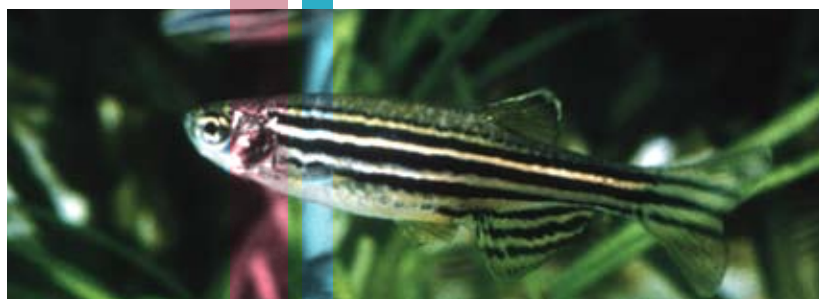
**H**á sete anos, o *golden retriever* Ringo intriga os pesquisadores do Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo (USP), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) financiados pela FAPESP. Ele tem uma mutação genética que o impede de produzir distrofina, proteína essencial para a manutenção da integridade dos músculos. O defeito deveria ter levado o cão a apresentar, desde muito cedo, os sinais clínicos clássicos de distrofia muscular, como dificuldade para andar e deglutir, e hoje provavelmente nem deveria estar mais vivo se tivesse desenvolvido a doença. Mas Ringo é sadio, praticamente normal. A mutação o fez no máximo puxar um pouco as patas traseiras. Quatro anos e meio atrás, teve um filhote, Suflair, que, como ele, herdou o mesmo defeito genético, mas também não manifesta a distrofia. Outros irmãos de Suflair não tiveram a mesma sorte: morreram dias após nascer ou acabaram desenvolvendo distrofia muscular de forma severa.

Ringo e Suflair são exceções à regra. Por isso têm sido alvo de vários estudos – e é de um desses trabalhos que saiu uma evidência de por que os músculos desses cachorros não sucumbiram à ausência de distrofina. Os animais parecem carregar genes ou mecanismos protetores que neutralizam total ou parcialmente os efeitos negativos da mutação causadora da doença. Num experimento feito em colaboração com o laboratório de Sergio Verjovski-Almeida, do Instituto de Química da USP, os pesquisadores viram que alguns genes dos cães assintomáticos eram menos expressos (ativados) que os dos animais doentes. “Nossa hipóte-

se é que a menor expressão desses genes pode conferir alguma forma de proteção aos cães e talvez ser importante para encontrarmos uma forma de combater a doença”, afirma a geneticista Mayana Zatz, coordenadora do centro. “Estamos quebrando um paradigma e mostrando que nem sempre a falta da proteína leva à distrofia.” Como ainda não publicaram um artigo científico sobre o estudo, os geneticistas da USP preferem não dar mais detalhes sobre a localização dos possíveis genes protetores.

As suspeitas de Mayana ganharam mais força quando sua equipe tomou contato com o trabalho da veterinária Diane Shelton, que chefia um laboratório na Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD) especializado no diagnóstico de doenças neuromusculares em animais domésticos. Desde 2008, a pesquisadora americana contabiliza nove casos de cães que não produzem distrofina, mas não apresentam sintoma algum da doença. Os cães assintomáticos, no entanto, não são da raça *golden retriever*. São todos labradores e – detalhe interessante – oriundos de dois criadores de New Hampshire e Massachusetts, estados vizinhos da costa leste americana, que compartilharam uma mesma fêmea para produzir a ninhada de cães. “Olhando para os cães, ninguém consegue dizer que eles têm distrofia”, diz Diane. “Acho que fatores modificadores desempenham algum papel para que esses cachorros sejam clinicamente normais.”

**Cães impuros** - A notícia da descoberta dos labradores assintomáticos caiu literalmente no colo da equipe brasileira. Há alguns meses, a bióloga Natássia Vieira, que faz doutorado sob orientação de Mayana e estuda o uso de células-tronco nas distrofias musculares, estava num seminário em Boston quando ouviu uma apresentação de Diane Shelton. Além de relatar a história dos cães americanos, a veterinária disse, em sua exposição, que iria entrar em contato com a “mãe” do Ringo, o *golden retriever* assintomático estudado há tempos na USP, para enviar amostras de DNA dos labradores. Nem foi preciso sair da sala para a parceria ter início. Diane foi imediatamente apresentada a Natássia, que estava na plateia, e alguns dias depois a brasileira recebeu



ZFIN/ OREGON ZEBRAFISH LABORATORIES

**Zebrafish:**  
modelo para  
testar genes  
que protegem  
contra as  
distrofias

as amostras antes de deixar Boston e voltar para o Brasil.

Comparar o DNA dos *golden retriever* e dos labradores assintomáticos pode acelerar o caminho para encontrar supostos mecanismos moleculares de proteção à distrofia muscular. A estratégia ganhou mais força ainda quando a equipe de Mayana deixou escapar um pequeno segredo da alcova canina. “Ringo e Suflair não são puros”, afirma Natássia. “Eles carregam material genético da raça labrador.” Um quarto do genoma de Ringo e um oitavo do de Suflair devem ser originários da outra raça. Mayana conta que ficou furiosa quando, anos atrás, descobriu que uma das *golden retriever*, portadora da mutação no gene da distrofina, havia sido cruzada com um labrador. Hoje

comemora o fato de ter sido agraciada com uma colônia de cães impuros: “A mistura com labrador pode ter livrado Ringo e Suflair de terem a doença”.

A procura por supostos genes capazes de compensar a falta de produção de distrofina e evitar a manifestação dos sintomas da doença levou a equipe da USP a estabelecer recentemente uma parceria internacional com um dos maiores especialistas no estudo das bases genéticas das distrofias musculares, Louis Kunkel, professor da Escola Médica de Harvard. Em 1987, Kunkel descobriu a causa da distrofia muscular de Duchenne: identificou no cromossomo X o gene da distrofina que, quando alvo de mutações, deixa de produzir sua respectiva proteína. “Se descobirmos que outro gene ou genes, além da distrofina, podem realmente modificar o quadro da doença em cachorros, esses genes e suas proteínas poderiam ser grandes alvos para terapias em humanos”, afirma Kunkel.

No laboratório do pesquisador americano, Natássia está usando o zebrafish, peixe adotado como modelo animal de doenças, para descobrir se os candidatos a gene protetor da distrofia muscular identificados em Ringo e Suflair atenuam ou até evitam os sintomas da doença. “Nossa ideia é fazer os supostos genes protetores se expressarem em peixes com distrofia da mesma forma que nos cachorros assintomáticos e ver qual é a repercussão clínica dessa abordagem”, diz Natássia. Se a estratégia funcionar, os pesquisadores provavelmente terão feito uma descoberta importante. Se não der resultados, será necessário estudar ainda mais Ringo, Suflair e seus “primos” labradores assintomáticos. De qualquer forma, a notícia de que músculos sem distrofina podem se manter funcionais é animadora. ■

## O PROJETO

Centro de Estudos do Genoma Humano - nº 1998/14254-2

### MODALIDADE

Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid)

### COORDENADORA

Mayana Zatz - Instituto de Biociências da USP

### INVESTIMENTO (ANUAL)

R\$ 1.600.000,00 e  
US\$ 980.000,00 (FAPESP)