

Tratamento em dobro

Uso combinado de células-tronco e fator de crescimento reduz sintomas da doença em camundongos

Marcos Pivetta

O emprego de injeções periódicas de um tipo de célula-tronco humana adulta combinadas com doses diárias de um fator de crescimento pode ser uma alternativa promissora para o tratamento de distrofias musculares progressivas. Pesquisadores do Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo (USP) obtiveram resultados animadores com essa abordagem em testes com células musculares de pacientes com distrofia de Duchenne e em camundongos com uma forma congênita de distrofia muscular. A terapia em dose dupla usou células-tronco mesenquimais (CTMs) obtidas do cordão umbilical de recém-nascidos conjuntamente com doses do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Nos tecidos humanos, o esquema terapêutico aumentou a expressão (ativação) da distrofina, proteína essencial para a manutenção da integridade dos músculos. Nos roedores, o protocolo de tratamento testado diminuiu a inflamação e a fibrose dos músculos, levando a uma melhora da condição clínica dos animais. Os resultados do trabalho foram publicados em 4 de junho na versão *on-line* da revista científica *Stem Cell Reviews and Reports*.

A dobradinha células-tronco mais IGF-1 não gerou novos músculos saudáveis, como, em princípio, era esperado. Mas parece ter criado condições mais favoráveis para a preservação da funcionalidade da musculatura já existente. Dessa forma, a abordagem poderia ser uma alternativa para evitar ou minorar a degeneração causada por distrofias em geral. A terapia conjugada também apresenta uma vantagem extra. “As células-tron-

co mesenquimais têm propriedades imunossupressoras”, explica Mayana Zatz, coordenadora da equipe que fez o estudo e do centro da USP, um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) financiados pela FAPESP. “Com elas, reduzimos o risco de haver rejeição do material injetado.” O sistema imunológico dos camundongos do experimento, por exemplo, não precisou ser “desligado” antes de os animais receberem as injeções de células-tronco humanas.

Normalmente, quando o doador e o receptor de tecidos ou células não são o mesmo indivíduo, é preciso destruir temporariamente as defesas imunológicas do organismo alvo do implante, procedimento sempre arriscado que deixa o paciente vulnerável a agressões externas. No entanto, se isso não for feito, o material cedido pelo doador será interpretado pelas defesas do receptor como um agente potencialmente perigoso e o implante será fatalmente rejeitado. Com o emprego de células mesenquimais, a questão da rejeição pode ser aparentemente contornada sem a necessidade de anular o sistema imunológico do doente – mesmo em casos extremos, como no experimento feito na USP, em que o receptor (camundongo) e o doador (ser humano) são de espécies distintas.

Há indícios de que ambos os componentes da candidata a terapia conjugada contra distrofia podem ser benéficos para os músculos. As células-tronco mesenquimais são bastante indiferenciadas e têm a capacidade de gerar muitos tipos de tecidos, como ossos, cartilagem, gordura, células de suporte para a formação do sangue e também tecido fibroso conectivo. Suspeita-se também que elas podem desempenhar algum papel no

O PROJETO

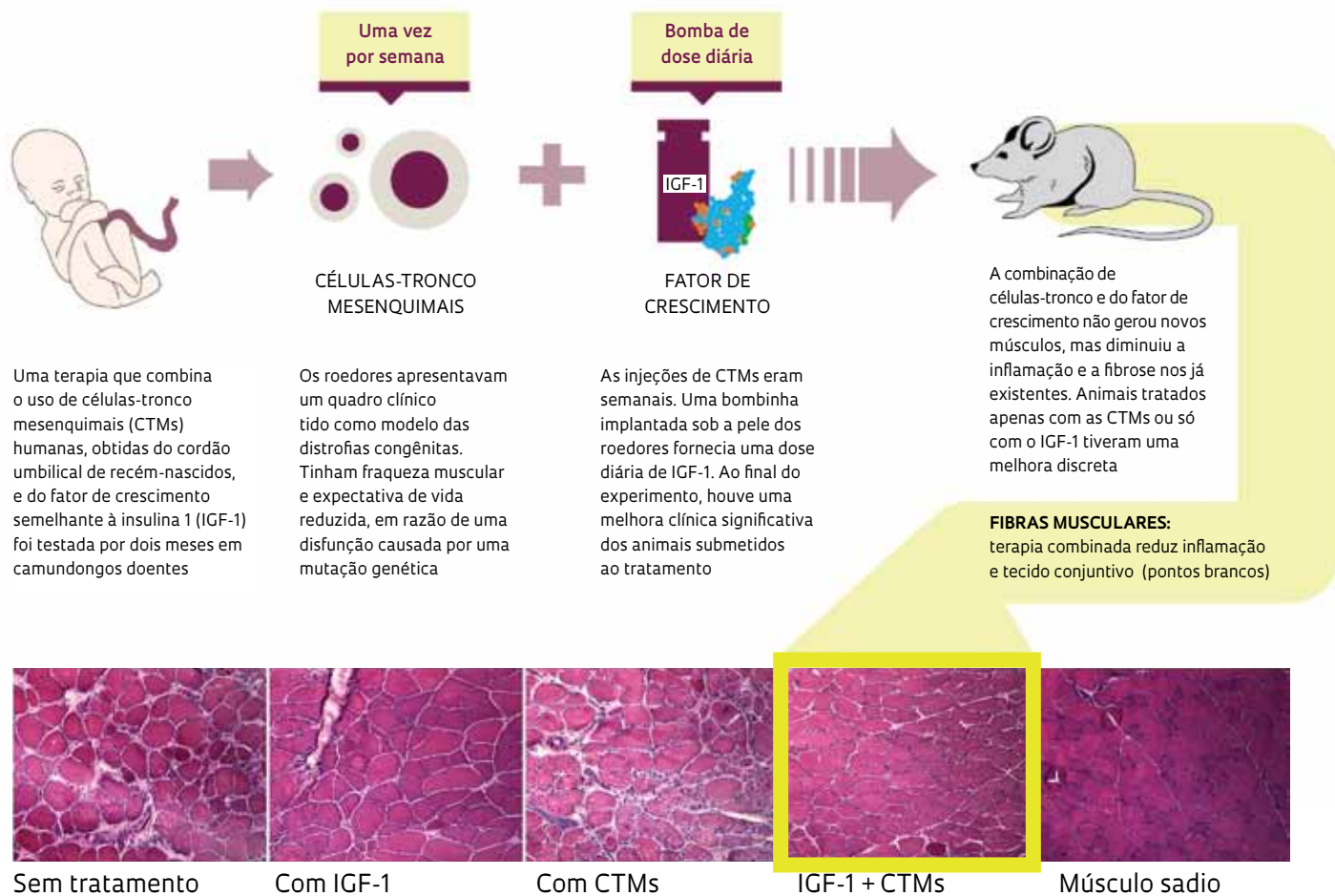
Centro de Estudos do Genoma Humano nº 1998/14254-2

MODALIDADE
Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid)

COORDENADORA
Mayana Zatz – IB-USP

INVESTIMENTO
R\$ 34.412.866,53

Uma possível terapia contra a distrofia



processo de regeneração muscular. Entre outras funções, o IGF-1 está envolvido nos processos de desenvolvimento e crescimento muscular. Avaliar, portanto, os possíveis efeitos de um esquema terapêutico com os dois ingredientes fazia todo o sentido.

Nos testes *in vivo*, os pesquisadores avaliaram por cerca de 60 dias diferentes protocolos de tratamento em 46 camundongos que apresentavam um quadro clínico tido como modelo das distrofias musculares congênitas. Devido a uma mutação no gene da laminina alfa 2, os animais tinham uma deficiência na produção da proteína merosina, disfunção que provoca fraqueza muscular e reduz a expectativa de vida. “Eles arastam a pata traseira e têm considerável redução na força muscular”, afirma a bióloga Mariane Secco, principal responsável pelos experimentos em tecidos humanos e nos animais.

Os roedores foram divididos em quatro grupos: o primeiro não foi tratado e funcionou como controle; o segundo recebeu apenas injeções de células-tronco; o terceiro, somente doses do fator de crescimento; e o quarto foi alvo da terapia combinada. As células-tronco foram injetadas uma vez por semana nos roedores. Uma bombinha implantada sob a pele fornecia diariamente uma dose de dois miligramas de IGF-1 por quilo corpóreo dos animais. No final do estudo, foi feita a biópsia dos tecidos musculares e constatada uma melhora significativa entre os animais que receberam a terapia conjugada.

Diante dos resultados positivos, Mayana, Mariane e seus colaboradores suspeitaram, inicialmente, que o IGF-1 tinha estimulado as CTMs a virar células musculares. Mas essa transformação não foi detectada em nenhum dos quatro grupos de camundongos. A melho-

ra constatada foi ocasionada pela diminuição da inflamação e do nível de fibrose muscular, que, por sua vez, podem ter levado a um aumento na força da musculatura esquelética dos animais doentes. Aparentemente, o fator de crescimento potencializa os efeitos das células-tronco e vice-versa. “Acreditamos que não é necessário ocorrer a diferenciação das células-tronco injetadas em células musculares para que haja um benefício clínico”, diz Mayana. O tratamento combinado será testado em cachorros com distrofia para ver se os resultados positivos também se manifestam nesses animais. ■

Artigo científico

SECCO, M. *et al.* Systemic delivery of human mesenchymal stromal cells combined with IGF-1 enhances muscle functional recovery in LAMA2dy/2j dystrophic mice. **Stem Cells Reviews and Reports**. Publicado *on-line* em 4 jun. 2012.