

# Em busca de CONEXÕES

Modelo com células humanas mostra um caminho para tratar esclerose amiotrófica

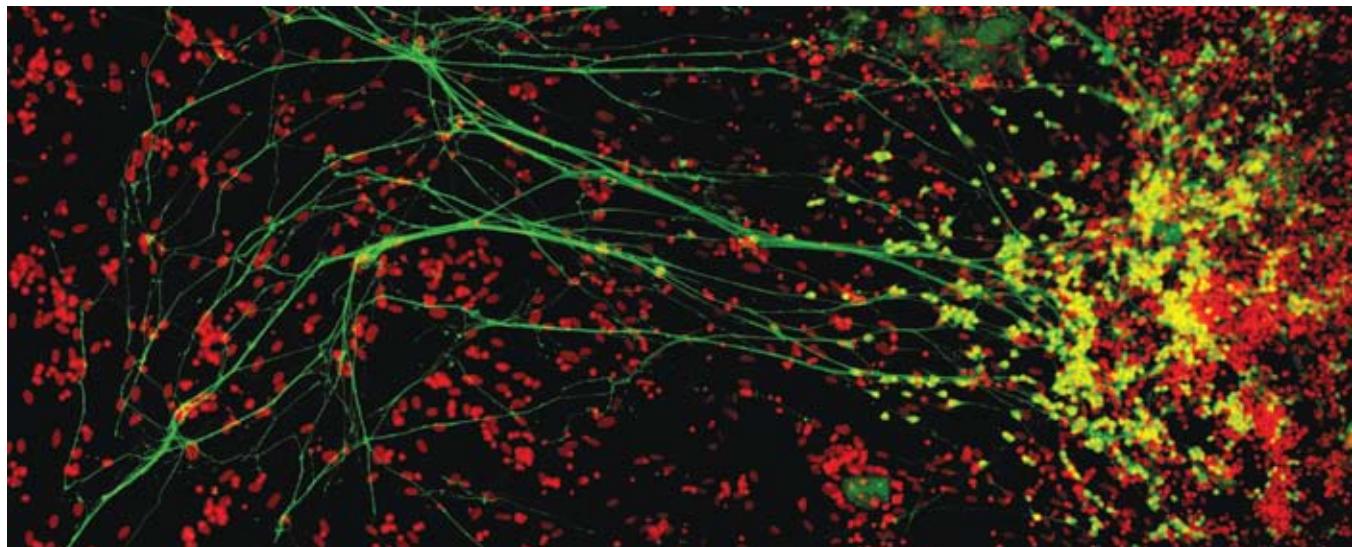
MARIA GUIMARÃES

O primeiro sinal pode aparecer de repente: um movimento antes natural como o simples gesto de estender a mão para pegar um copo d'água se torna difícil, como se o braço travasse. Ao longo de meses ou anos, os músculos falham cada vez mais, até que se atrofiam. No final, os únicos movimentos que uma pessoa com esclerose lateral amiotrófica pode controlar são os dos olhos. É o caso do físico britânico Stephen Hawking, que há mais de 40 anos vive com essa enfermidade que costuma levar à morte em menos de uma década. Apesar de se manifestar nos músculos, o problema na verdade está na morte dos neurônios motores, os comandantes das contrações musculares e dos movimentos voluntários do corpo. Experimentos feitos nos últimos anos com células-tronco ajudam a entender a doença, mas não sugerem possibilidades de terapia com essas células. “Já imaginou substituir uma célula alojada no final da coluna que se prolonga até o dedo do pé?”, argumenta a bióloga brasileira Maria Carolina Marchetto, pesquisadora do Instituto Salk, nos Estados Unidos. “É um trajeto muito complicado, a célula não consegue achar o caminho.” A edição de dezembro da revista internacional *Cell Stem Cell* traz a mais recente contribuição da pesquisadora para entender o mal que, estima-se, nos Estados Unidos faz 15 novas vítimas a cada dia.

A equipe de Carol, que inclui o também brasileiro Alysson Muotri e o norte-americano Fred Gage, chefe do Laboratório de Genética do Salk, desenvolveu um modelo inovador para estudar a esclerose lateral amiotrófica em seres humanos. “O inédito da nossa pesquisa”, explica Carol, “foi utilizar pela primeira vez um modelo *in vitro* totalmente humano para estudar a esclerose lateral amiotrófica”. Em placas de plástico, ela cultivou neurônios motores feitos a partir de células-tronco embrionárias humanas e astrócitos, células cerebrais em forma de estrela que integram a glia – cola, em grego –, o tecido que nutre e sustenta os neurônios e dá estrutura ao

Para andar outra vez:  
neurônios  
derivados de  
células-tronco  
(em verde,  
à direita)





CAROL MARCETTO E FRED GAGE/INSTITUTO SALK

cérebro. É um avanço importante porque a maior parte dos estudos é feita em camundongos, mas em geral as drogas que funcionam neles não produzem o mesmo efeito em seres humanos.

Esse sistema permite estudar como mutações em genes específicos dão origem a diferentes manifestações da esclerose lateral amiotrófica. Uma das mutações – a estudada por Carol – produz uma versão deficiente da proteína SOD1, que deixa de ser metabolizada e passa a se acumular nos neurônios motores. Como um corredor longo e estreito que é transformado em depósito, os detritos nos neurônios bloqueiam a passagem de nutrientes e substâncias de sinalização para a extremidade que estimula o músculo. Com isso, o neurônio não tem como cumprir sua função e morre. E o músculo se atrofia.

A doença não se limita aos neurônios. Nos últimos anos, o grupo do neurocientista Don Cleveland, da Universidade da Califórnia em San Diego, mostrou que quando a mutação está nas células da glia elas produzem substâncias que dão origem a uma reação inflamatória e com isso ativam o sistema imunológico. “As células de defesa migram até o sistema nervoso e atacam os neurônios, matando-os”, explica a bióloga. A descoberta foi uma boa notícia para perspectivas de tratamento, já que não existem drogas que consigam restabelecer a saúde do neurônio motor. Estudos recentes de outros grupos mostraram que se as células-suporte estão saudáveis, os neurônios afetados vivem mais. A melhor alternativa pare-

ce ser impedir que o sistema imunológico ataque os terminais dos neurônios, com medicamentos imunossupressores e antioxidantes.

**Novas perspectivas** - É uma reviravolta terapêutica. O medicamento até agora mais eficaz contra a doença, o riluzole, elimina o neurotransmissor glutamato que se acumula nas conexões entre os neurônios em atividade, função normalmente desempenhada pelos astrócitos saudáveis. Mas ele estende muito pouco a sobrevida do paciente. O grupo de San Diego testou cinco compostos antioxidantes e conseguiu reduzir a atividade oxidativa das células. A droga mais promissora, a apocinina, parece de fato melhorar a sobrevivência dos neurônios em cultura com astrócitos portadores de mutação.

O passo seguinte será construir modelos *in vitro* mais complexos: tridimensionais, com maior diversidade de células cerebrais e até vasos sanguíneos. Assim, espera-se reproduzir em laboratório as condições o mais próximo possível das que realmente acometem as pessoas com a doença. Esses modelos também devem permitir o exame do efeito provocado por mutações responsáveis por outras variedades de esclerose lateral amiotrófica.

Estudar a SOD1 tem sido proveitoso, embora ela esteja por trás de apenas 2% dos casos. Outra mutação foi identificada pelo grupo da geneticista Mayana Zatz, da Universidade de São Paulo (USP), e descrita em 2004 no *American Journal of Human Genetics*. Ela altera a proteína

VAP-B, essencial no transporte de substâncias dentro das células. De lá para cá, vários grupos de pesquisa publicaram trabalhos esmiuçando o funcionamento da proteína. Já se sabe que a mutação a torna insolúvel e acaba formando agregados dentro das células. “O mais importante é que identificar essa proteína, que parece interferir em vários tipos de esclerose lateral amiotrófica, deixa claro que genes aparentemente raros podem ajudar a desvendar mecanismos patológicos comuns”, comemora a geneticista.

Mayana tem se esforçado para entender melhor a doença. Miguel Mitne-Neto, um dos alunos de doutorado orientados por ela, estuda a interação da VAP-B com outras proteínas. Em artigo publicado em 2007 na revista *Protein Expression and Purification*, ele mostrou que a mutação reduz a afinidade da VAP-B com duas outras proteínas que atuam no cérebro – a tubulina e a GAPDH – cujo funcionamento deficiente já foi verificado em outras doenças neurodegenerativas. Para entender melhor como essas proteínas atuam no cérebro e testar possibilidades de tratamento, vem a calhar o novo modelo desenvolvido por Carol e Muotri. “Já estamos em contato com eles para colaborarmos nessa nova fase do estudo”, conta Mayana. ■

#### ► Artigos científicos

1. MARCHETTO, M. C. N. *et al.* Non-cell-autonomous effect of human SOD1 astrocyes on motor neurons derived from human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*. v. 3, n. 6. dez. 2008.