

Enfarte amenizado com fibras de proteína

Em procedimento feito com porcos, pesquisadores conseguiram estimular o crescimento de artérias e vasos sanguíneos no órgão afetado. Técnica será testada em humanos em no máximo três anos

» BRUNA SENSÊVE

A chave para o efetivo reparo e a contínua regeneração dos tecidos vasculares de pacientes que sofreram um enfarte pode estar no uso de nanofibras. Um grupo de pesquisadores da Universidade de Washington (EUA) e da Universidade Nacional de Cheng Kung, em Taiwan, injetou o biomaterial com um fator de crescimento no coração de ratos. Menos de um mês depois, os animais mostraram uma melhora significativa na função cardíaca. O experimento foi, então, repetido em porcos, que têm um coração com funcionamento mais similar ao dos humanos. O tratamento não só melhorou o desempenho cardíaco, como também promoveu o crescimento de artérias e novos vasos sanguíneos na região danificada.

Estudado pelos cientistas, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) já foi utilizado em diversos estudos, mas ainda não havia atingido um alto nível terapêutico. Ele é responsável por promover o "crescimento" de novos vasos sanguíneos em regiões que foram obstruídas, como ocorre no enfarte. A intenção pode ser comparada a um sistema de encanamento. "Imagine que um duto responsável pela manutenção do fluxo da água em uma casa foi obstruído. O fator de crescimento conseguiria que o fluxo fosse desviado por outros dutos que seriam gerados pelo estímulo desse fator", exemplifica Marcelo Sampaio, responsável pelo ambulatório farmacogenômico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, unidade ligada à Secretaria de Saúde de São Paulo. O endotélio é uma fina camada de células que fica na superfície de todos os vasos do corpo e produz inúmeras substâncias favoráveis, entre elas o VEGF.

Existia, no entanto, um impasse em aplicar o conhecimento de forma bem-sucedida devido à dificuldade de transporte da substância ao coração, onde o reparo tecidual seria feito a partir do estímulo da produção de vasos por meio do fator de crescimento. Por isso, os pesquisadores viram a necessidade de fornecer uma matriz extracelular capaz de abrigar e estabilizar os frágeis dutos recém-criados e, então, atingir a capilaridade e uma geração contínua de vasos colaterais. Um dos autores do estudo, Patrick Hsieh, da Universidade Nacional de Cheng Kung, em Taiwan, e do Departamento de Bioengenharia da Universidade de Washington, explica que as nanofibras utilizadas foram capazes de formar um microambiente favorável à nova vascularização e à recuperação das funções cardíacas pela primeira vez. O biomaterial usado por eles

Coração recuperado

Pesquisadores desenvolvem injeção que melhora a neovascularização do coração após o enfarte. O experimento já foi testado em ratos e porcos. Entenda como ele funciona.

O EXPERIMENTO



Os cientistas injetaram as **nanofibras** com diferentes doses de uma **molécula de fator de crescimento vascular** nos corações de ratos imediatamente após um ataque cardíaco. Quase um mês depois, os animais apresentaram melhora na função cardíaca.



Eles, então, realizaram o experimento em porcos, cujos corações se assemelham mais aos dos humanos. Os autores observaram que, nesse segundo caso, o tratamento com a combinação de nanofibras e fator de crescimento impulsionou a reparação do tecido e restabeleceu a função **sem causar efeitos colaterais nocivos**.

RESULTADOS

Quando injetado com as nanofibras, a deposição do fator de crescimento dentro do miocárdio **durou até 14 dias**. Os efeitos colaterais também foram significativamente reduzidos a nível idêntico ao do grupo de controle. Ou seja, praticamente nulos.

A injeção não só permitiu a deposição controlada como também transformou o local injetado em um microambiente favorável, capaz de **recrutar miofibroblastos endógenos** e ajudar a alcançar uma revascularização efetiva.

A injeção de nanofibras e do fator de crescimento melhorou significativamente diversos processos de recuperação do órgão, como o **crescimento de novos vasos sanguíneos e artérias**, e o aumento do desempenho cardíaco **28 dias** após o enfarte do miocárdio.

foram nanofibras peptídicas de automontagem, que têm uma degradação lenta e baixa imunogenicidade — não causam estranheza ou rejeição ao organismo. Ao mesmo tempo, são terapeuticamente potentes para uma liberação sustentada e contínua de substâncias, no caso da pesquisa, o fator de crescimento. "Essas nanofibras possuem duas funções importantes. Em primeiro lugar, elas atuam como transportadoras e liberam lentamente o VEGF para facilitar o crescimento capilar, assim, a angiogênese. Em segundo lugar, fornecem um microambiente que é ideal para as células de recrutamento, benéficas para a formação da artéria forte", detalha Hsieh.

Os resultados, apresentados na revista *Science Translational Medicine* desta semana,

mostram que a deposição aconteceu por até 14 dias e reduziu os efeitos colaterais a níveis próximos ao do grupo de controle. Os testes clínicos, em humanos, estão previstos para iniciar daqui dois ou três anos. Antes disso, a pesquisadora Karen Christman, do Departamento de Bioengenharia, da Universidade da Califórnia, sugere uma forma de aplicação da terapia em humanos via cateter intrafemoral (veja arte). "O procedimento proposto pelo grupo de Christman é verdadeiramente surpreendente e adiciona outra técnica promissora", comenta Hsieh. Segundo ele, uma série de experiências de dosagem já foram realizadas em ratos e, apesar de terem sido utilizadas a mesma dose no modelo suíno, ainda precisa ser feita uma otimização dessa medida.

No Brasil

O próximo passo da pesquisa é a criação de testes para determinar os efeitos a longo prazo no porco e o tempo terapêutico ideal para o tratamento tardio. O cardiologista do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul Renato Kalil é o único brasileiro a realizar testes clínicos em humanos com o mesmo fator de crescimento para a recuperação de tecidos cardíacos. Segundo ele, esse tipo de terapia está voltada a pacientes em condição refratária, ou seja, pessoas nas quais o tratamento clínico e a angioplastia não são mais viáveis. O experimento foi feito com uma injeção direta no coração, por meio de uma pequena incisão no tórax.

Células-tronco curam arritmia

Além de melhorar a função de bombeamento em corações que passaram por danos, células cardíacas cultivadas a partir de células-tronco embrionárias humanas são capazes de suprimir a arritmia. Segundo cientistas da Universidade de Washington (EUA), enxertos dessas células musculares conseguem sincronizar eletricamente as células nativas do órgão e se contraem em sincronia com o músculo. A irregularidade do ritmo cardíaco, apontada pelos pesquisadores como uma das principais causas da morte pós-enfarte, teve a incidência sensivelmente reduzida nos modelos animais pesquisados após o procedimento.

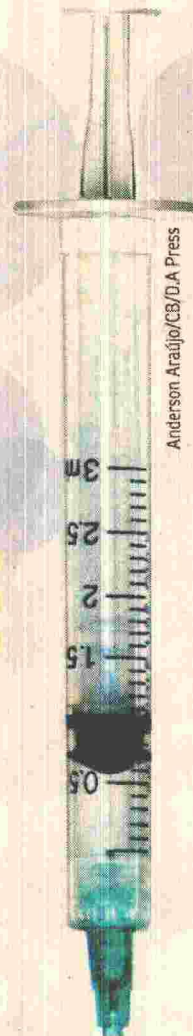
Quando o ataque cardíaco ocorre, o fluxo de sangue rico em oxigênio em direção ao músculo cardíaco é interrompido devido à formação de um coágulo. Esse processo pode causar problemas mecânicos para o enchimento e o esvaziamento do órgão, também interferindo nos sinais elétricos que marcam o ritmo da pulsação. No estudo, os modelos suínos usados tinham um dano no ventrículo esquerdo — que bombeia o sangue oxigenado para o resto do corpo. A lesão deixou uma cicatriz e afinou as paredes do ventrículo, deixando o animal com a função de bombeamento reduzida e uma maior susceptibilidade a arritmias.

Os pesquisadores depositaram, então, no local, enxertos de células musculares cardíacas criadas sinteticamente a partir de células embrionárias humanas. As células tinham uma proteína com um sensor verde fluorescente, que fez com que elas piscassem quando se contraíram. "Nós reproduzimos a imagem da superfície do coração e, em seguida, correlacionamos o sinal fluorescente e o eletrocardiograma, que indica a atividade elétrica das células nativas", detalha Michael Laflamme, um dos autores do estudo.

A resposta foi uma sincronia inesperada na pulsação das células nativas e das células transplantadas. Segundo Laflamme, ainda não é possível saber qual o mecanismo exato está por trás desse efeito antiarrítmico. "O enxerto pode libertar algumas moléculas de sinalização desconhecidas que melhoram o comportamento elétrico do músculo nativo, por exemplo, mas ainda temos mais trabalho pela frente."

O médico Marcelo Sampaio, responsável pelo ambulatório farmacogenômico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, explica que o estudo aborda um novo paradigma na utilização de células embrionárias humanas. "O grande problema antigamente era que as células-tronco eram transplantadas, mas batiam em uma frequência e em um ritmo diferentes das células nativas. Essa é a primeira vez que testam o transplante com células embrionárias." Como um grupo de células nativas batia em um ritmo e as células transplantadas em outro, as arritmias severas eram geradas.

Laflamme mostrou-se muito otimista quanto às perspectivas de levar terapias baseadas nesses experimentos a humanos. "Mas ainda é necessário fazer estudos de segurança em um modelo animal de grande porte, como o porco. Atualmente, os cientistas também buscam testar novas estratégias para melhorar a conexão dos enxertos às células nativas, como a redução de tecido cicatricial ou morte celular do enxerto." (BS)



Anderson Araújo/CB/D.A. Press

Pequenas células como cardiomiócitos

Miofibroblastos

Células mononucleares da medula óssea

TESTES FUTUROS

Essa terapia pode chegar ao coração de pacientes humanos por meio de **injeções transcendocárdicas**.

A grande vantagem dessa técnica é a possibilidade de administração por via percutânea. O cateter de injeção é posicionado dentro da cavidade ventricular esquerda por meio da artéria femoral, e o produto celular é então administrado na área desejada. Os autores acreditam que a abordagem seja mais eficaz na primeira semana de um ataque cardíaco, mas o tempo exato precisará ser testado em novos estudos.

A falta da estrutura de nanofibras pôde ser sentida por Kalil e sua equipe no estudo, já que o VEGF sozinho formou vasos muito frágeis. "Conseguimos mostrar uma melhora clínica e também um aumento da irrigação do miocárdio pelos vasos que se formaram. As nanofibras formam uma estrutura tubular que imita um vaso, onde as células vão se desenvolver. A vantagem delas está na formação de uma estrutura mais consistente, com um microambiente favorável", detalha Kalil.

www.correiobraziliense.com.br



Veja vídeo com os resultados alcançados na pesquisa.