

Terapias distintas

Grupo de pesquisadores nos Estados Unidos identificou um marcador em certos pacientes com esclerose múltipla mais propensos a surtos. A descoberta será capaz de dividir os indivíduos acometidos com o mal em dois grupos e proporcionar a eles tratamentos mais efetivos.

COMO OCORRE

O sistema imunológico fica desregulado e o organismo produz uma grande quantidade de citocina...

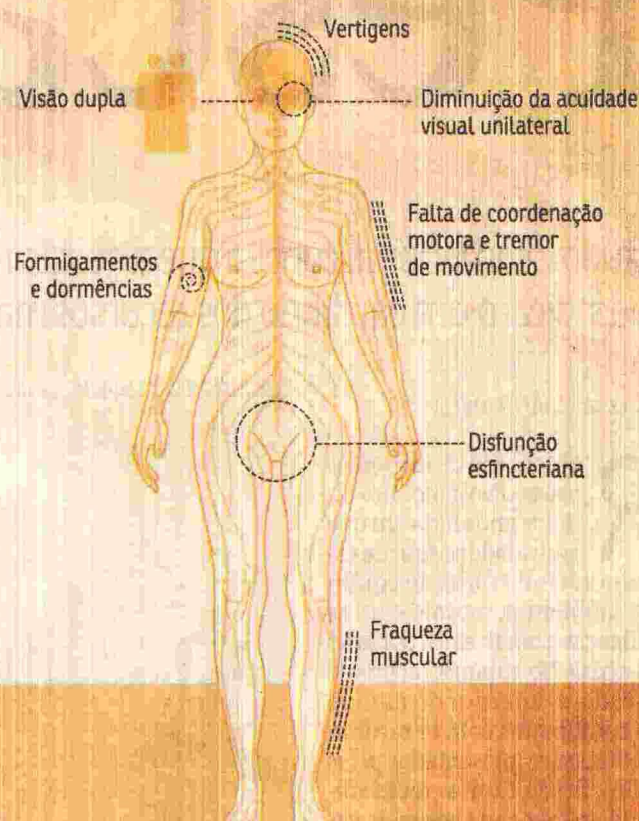
... que ataca a **mielina**, danificando as fibras nervosas...

... o que interrompe as sinapses. Isso é a causa de surtos de...

... mal funcionamento do sistema nervoso.

O SURTO

Considerado um novo sintoma ou o agravamento de um antigo durante período superior a um dia. Dentro da imensa constelação de sintomas já descritos na esclerose múltipla, é possível apontar apenas os mais frequentes na fase aguda da doença. São eles:



Estabelecem perfis metabólicos dos indivíduos com esclerose múltipla a partir de vias moleculares fundamentais, especialmente as relacionadas à ativação de células imunes

A PESQUISA



Os cientistas **extraíram RNA** a partir de células sanguíneas de 363 pacientes com esclerose múltipla. Foram recolhidas **amostras de células que desempenham um papel-chave nos surtos**, considerados atualmente os principais alvos para o tratamento



A partir da análise dessas amostras, os pesquisadores identificaram um conjunto de moléculas e **distinguiram os participantes** em pacientes EMA e pacientes EMB. Essas moléculas representam o que os cientistas chamam de **assinatura de transcrição**



Pesquisadores identificam um marcador genético que determina o quanto a pessoa ficará comprometida pelo distúrbio neurológico, a principal inquietação de médicos e pacientes. A descoberta pode contribuir para o desenvolvimento de terapias individualizadas

Desvendando a esclerose múltipla

» BRUNA SENSÊVE

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória devastadora que afeta principalmente a medula espinhal e o cérebro. A imprevisibilidade de surtos e a permanente incapacidade médica de antecipar qual paciente terá uma boa resposta ao medicamento indicado são as características mais importantes da enfermidade. Cientistas das universidades de Yale e Harvard e pesquisadores do Hospital Brigham, em Boston, porém, acreditam ter encontrado a "bola de cristal" que por fim a essas duas dificuldades e levará ao desenvolvimento de tratamentos mais personalizados.

O artigo publicado na *Science Translational Medicine* desta semana sugere que indivíduos acometidos com a esclerose múltipla podem ser divididos em dois grupos com níveis distintos de atividade da doença. Eles poderiam ser identificados por um exame relativamente simples, o que ajudaria os médicos a diagnosticarem pacientes com maiores riscos de surtos e aqueles que podem se beneficiar de um tratamento inicial mais agressivo. Philip De Jager e sua equipe colheram amostras de sangue de quase 700 indivíduos com esclerose múltipla. Em seguida, eles isolaram células imunes específicas envolvidas na produção de proteínas e alvo dos atuais tratamentos da enfermidade, os linfócitos T. Deles, foi extraído material genético em que foi possível perceber uma espécie de **assinatura metabólica diferenciada**.

"Imagine que temos um grupo de quatro gêmeos idênticos. Apesar de terem o mesmo material genético, um deles tem câncer. Isso porque o ambiente interage sobre o indivíduo de forma diferente, ligando, desligando, atenuando ou exacerbando a produção de determinadas proteínas", explica o neurologista Hudson Mourão Mesquita. É justamente essa expressão dos genes nos linfócitos T que os cientistas americanos acreditam influenciar na manifestação da esclerose múltipla. "Esses resultados motivam-nos a melhorar essas distinções com mais pesquisas para que possamos alcançar nosso objetivo

Ações determinadas

Todas as células do organismo têm a própria assinatura metabólica, que é capaz de caracterizar o comportamento dos genes e determinar quais produzem proteínas e em que quantidade. Estudos comprovam que, na esclerose múltipla, os linfócitos T penetram o cérebro e interpretam a bainha de mielina dos neurônios como um corpo estranho, atacando-a como se fosse um vírus invasor.

de identificar o melhor tratamento para cada indivíduo com esclerose múltipla", afirma De Jager, autor sênior do estudo.

Para verificar essa atividade, o material genético dos linfócitos T recolhido foi colocado em um meio que possibilitava uma produção normal de proteínas. A partir daí, eles analisaram como acontecia o processo, caracterizando o perfil metabólico das células. A observação clínica de pacientes com esclerose múltipla já mostra que uma atividade maior, por exemplo, leva a um maior número de inflamações e, consequentemente, a uma doença mais agressiva.

Dessa forma, foram traçados dois perfis de pacientes. Os indivíduos classificados como EMA se mostraram mais suscetíveis que os indivíduos do grupo EMB a exibir evidências de atividade da doença no futuro, como os surtos. Especificamente, a taxa de risco sugere que os pacientes EMB possuem 40% menos chances de surtos que os EMA. Uma vez que um paciente estiver enquadrado no grupo EMA é mais provável que ele vivencie surtos e o neurologista possa considerar a indicação de um tratamento mais forte.

Análise pelo histórico

Segundo a coordenadora do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia, Doralina Guimarães Brum, a comunidade científica voltada para pesquisas em esclerose múltipla busca exatamente um biomarcador ou qualquer outro fator que possa ser mensurado para previamen-

te apontar como será o desenvolvimento da doença no paciente. "Esse trabalho é mais uma busca nesse sentido. Eles utilizaram uma metodologia refinada para um aspecto muito interessante: não basta ver o genoma todo, mas também é preciso verificar a expressão daqueles genes. Que os genes influenciam, nós já sabemos há algum tempo e conhecemos pelo menos 70 deles no caso da esclerose múltipla. A expressão genética reflete o que vimos clinicamente", analisa Brum. Ela lembra que a diferenciação entre pacientes com a doença mais agressiva já é feita em consultório.

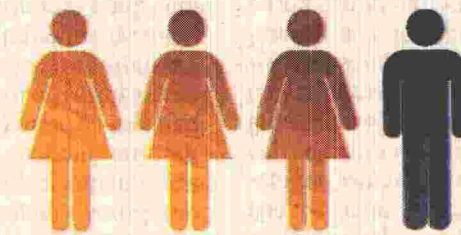
Para tal, o histórico do paciente é recuperado. Primeiramente, é avaliado o número de ocorrência de surtos. Aquele que sofre três surtos por ano tem a atividade inflamatória mais agravada que o indivíduo com apenas um surto a cada três anos. O número de novas lesões cerebrais, investigadas por um exame de ressonância magnética, também é um fator para mostrar a agressividade da doença. "O terceiro deles é a capacidade funcional do paciente. Se depois de um ano ele passa a ter restrições de atividade motora no momento de surto, por exemplo, sua situação é mais grave", avalia.

Ainda assim, o neurologista Hudson Mesquita reforça a importância de estudos nesse sentido. Ele conta que a primeira pergunta feita por um paciente que acaba de ser diagnosticado com a doença é exatamente como será a progressão da lesão e quanto que poderá prejudicar suas habilidades motoras e cognitivas. "Eu respondo que não sei e isso angustia muito o médico e o paciente. Existem remédios e ressonâncias periódicas, mas seria uma grande coisa conseguir detectar logo na primeira consulta como será o futuro", acredita.

Mesmo com as evidências encontradas, os pesquisadores se mantêm cautelosos. "Nosso estudo é um passo importante para a medicina personalizada em esclerose múltipla, mas ainda há muito trabalho a ser feito para compreender em que circunstâncias e combinação com outras informações a assinatura pode tornar-se útil em um ambiente clínico", pondera De Jager.



Estima-se que **2,1 milhões** de pessoas tenham esclerose múltipla no mundo



A incidência é maior em mulheres (na proporção de 3 por 1), na raça branca e em países do

Hemisfério Norte, com um índice de **100 doentes a cada 100 mil habitantes**

No Hemisfério Sul, a incidência cai para **1 a 5 doentes por 100 mil habitantes**



No Brasil, estima-se que sejam entre **30 mil e 50 mil portadores**, sendo que, desse total, apenas 5 mil recebem tratamento adequado

A doença normalmente acomete jovens entre **20 e 30 anos** e provoca dificuldades motoras e sensitivas

Cientistas testam remédio oral

O tratamento para esclerose múltipla consiste na redução da ocorrência de surtos por meio de drogas denominadas agentes modificadores, como o acetato de glatiramer e o interferão. Dois estudos publicados na *New England Journal of Medicine* trazem resultados animadores para a incorporação de um novo medicamento a esse arsenal, o fumarato de dimetil ou apenas BG-12, que tem sido usado por mais de 30 anos no tratamento da psoríase.

O primeiro estudo compara a ação do BG-12 ao placebo, e o segundo, ao acetato de glatiramer. Os resultados mostraram que a nova medicação tem uma eficácia comparável à terapia-padrão utilizada hoje, uma vez que as duas drogas de primeira linha diminuem as taxas de surtos em cerca de 30%. No estudo que confrontou os remédios, os pacientes que receberam o BG-12 em dois esquemas de dosagem diferentes tiveram o número de surtos sig-

nificativamente reduzidos, assim como a diminuição da atividade da doença.

Além disso, a BG-12 é administrada via oral. O último fator é um grande diferencial, já que o acetato de glatiramer e o interferão necessitam de aplicação por injeção. Isso leva muitos pacientes a lidarem com a administração subcutânea diária, com os cuidados para a refrigeração da droga, com as reações cutâneas, entre outros desconfortos. (BS)