

Nova terapia anula o gene do nanismo

» PAULO LIMA

Raro, o nanismo provoca, além das limitações de crescimento, complicações severas para o funcionamento do organismo, como paralisias e problemas endócrinos e respiratórios. Um tratamento experimental desenvolvido na França conseguiu restabelecer o crescimento ósseo normal em camundongos afetados pela forma mais frequente do nanismo, a acondroplasia, e evitar os agravamentos da doença. Promissora, a terapia foi explicada na revista especializada *Science Translational Medicine* desta semana.

Durante três anos, os pesquisadores analisaram o gene FGFR3, alvo da mutação que compromete o desenvolvimento normal esquelético. Segundo Elvire Gouze, do Centro Mediterrâneo de Medicina Molecular, na França, ratos que nasceram com acondroplasia receberam, nas primeiras três semanas de vida, duas vezes por semana, uma injeção de sFGR3, que tem como princípio ativo proteínas do gene FGFR3. A substância, recombinada com outros tipos de proteína, conseguiu inibir o gene mutante. "O tratamento evitou, sobretudo, as complicações mais severas e reduziu a mortalidade. Conseguimos restaurar completamente o crescimento dos ratos e fomos capazes de prevenir a ocorrência de complicações sem deformidades na coluna", destacou Gouze.

Cerca de oito meses depois da suspensão da terapia, nenhum sinal de toxicidade foi detectado. Além disso, os cientistas constataram que o aumento do tamanho da bacia permitiu às fêmeas tratadas terem um número de filhotes comparável ao de ratos sem a doença. "Serão necessários ainda de três a cinco anos de trabalhos complementares com outros animais (primatas) para melhor compreender a toxicidade do princípio ativo antes de considerar um primeiro teste com humanos", pondera Gouze.

Médica geneticista na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Eugênia Ribeiro Valadares explica que esse é um importante passo para o tratamento da doença em humanos. "Não estamos falando de uma questão estética, embora muitas pessoas com a doença se sintam incomodadas em razão do preconceito, mas o mais importante é manter a saúde e nem sempre isso é possível", diz a especialista. Valadares acabou de concluir na Alemanha o pós-



Inserm/Divulgação



Conseguimos restaurar completamente o crescimento dos ratos e fomos capazes de prevenir a ocorrência de complicações sem deformidades na coluna

Elvire Gouze,
líder do estudo

doutorado em displasia esquelética para auxiliar crianças com nanismo.

Segundo ela, a literatura médica associa a acondroplasia à idade paterna avançada, mas qualquer um pode ser acometido pela doença. O diagnóstico pode ser feito a partir do terceiro mês de gestação por meio do ultrassom, que mede o comprimento dos ossos. "A disfunção esquelética acontece

porque a maior parte do esqueleto é composta por cartilagem, que, depois, é convertida em osso. Em algumas pessoas, essas cartilagens são comprometidas por mutações no gene FGFR3, interferindo no desenvolvimento normal esquelético", esclarece. A estimativa é de que uma em cada 15 mil pessoas nasçam com acondroplasia.

Medula em risco

Miguel Fernando da Silva, ortopedista no Hospital Santa Luzia, em Brasília, explica que os casos mais severos de acondroplasia podem desencadear a estenose, que é a diminuição do canal medular. Para algumas pessoas, pode ser necessária a intervenção cirúrgica, que, além de nem sempre surtir o efeito desejado, tem riscos de sequelas. Por isso, o médico considera o trabalho dos pesquisadores franceses um avanço. "A expectativa é muito boa. Depois dos testes em ratos e macacos, poderá se ter a confirmação para a aplicabilidade em humanos. Mas é necessário esperar as validações das terapias genéticas", pondera.

O tratamento experimental proposto pelos franceses é voltado apenas para jovens. De acordo com Gouze, as três semanas de vida dos camundongos — período de aplicação das injeções subcutâneas — equivalem a 15 anos em humanos. Assim, uma terapia semelhante poderia funcionar em pessoas com acondroplasia até a puberdade. "Avaliamos os ratos até oito meses e isso pode influir na saúde de humanos a longo prazo", estima.

Atualmente, pessoas com nanismo se submetem à cirurgia para alongamento dos membros inferiores, que aumentam o tamanho de 10 a 12 centímetros. "O grande problema é que são muito invasivas", alerta Miguel Fernando da Silva. De acordo com Gouze, o hormônio do crescimento não funciona em pacientes com acondroplasia.

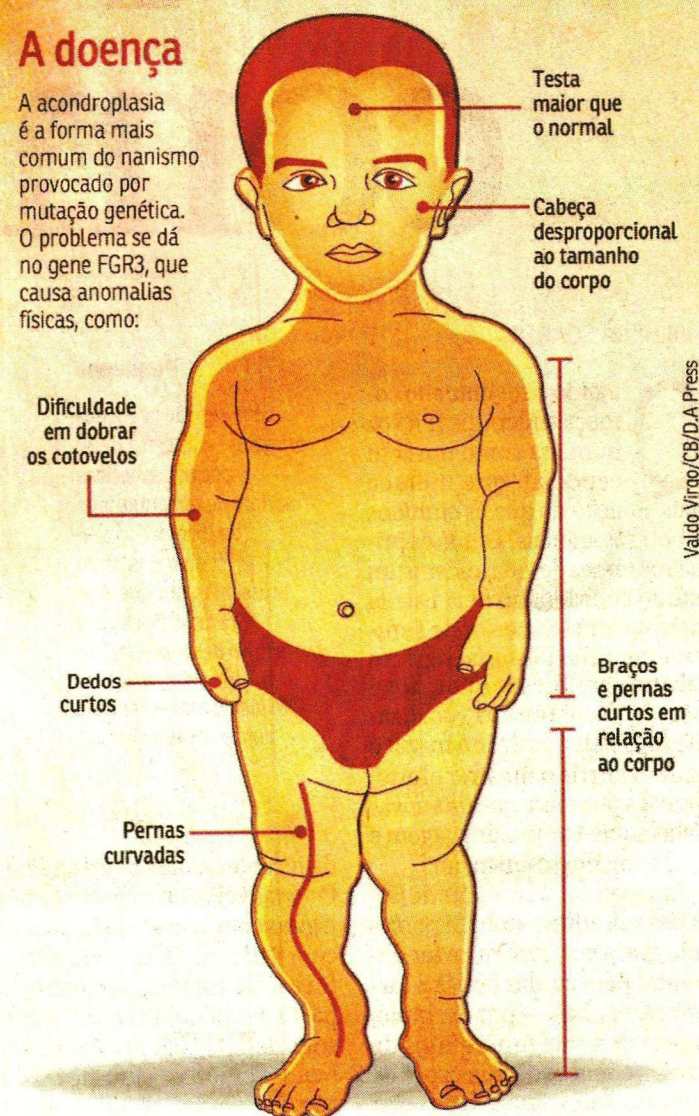
Mesmo com resultados animadores, o tratamento experimental não altera a hereditariedade. Ou seja, a possibilidade de transmitir a deficiência genética permanece. "Além de investir em novos estudos até chegar em humanos, esperamos investigar mais a toxicidade da injeção com as proteínas. A finalidade é saber se ela é determinante em ratos mais velhos, para ter, futuramente, os mesmo resultados em quem já tem a doença há mais tempo", diz a pesquisadora.

TAMANHO REAL

Em experimentos usando ratos, cientistas conseguiram restaurar o crescimento ósseo em cobaias com a mutação genética que provoca o nanismo. Entenda como foi feito o estudo

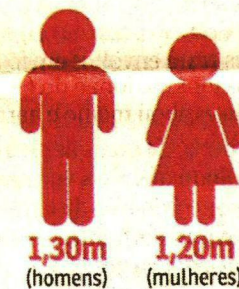
A doença

A acondroplasia é a forma mais comum do nanismo provocado por mutação genética. O problema se dá no gene FGFR3, que causa anomalias físicas, como:



Valdo Virgo/CB/D.A. Press

Em média, o tamanho de pessoas com acondroplasia é de:



Não há um comprometimento intelectual, mas as pessoas que têm a acondroplasia enfrentam problemas como apneia (pequenas paradas na respiração), estenose espinal (estreitamento da coluna vertebral), obesidade e desenvolvimento de cifose ou lordose (curvaturas irregulares na coluna)

A pesquisa

1. Após três anos de estudo, os cientistas conseguiram desenvolver um composto de proteínas chamado sFGR3
2. A substância foi desenvolvida a partir do gene FGFR3, responsável pela mutação que compromete desenvolvimento normal esquelético
3. Os cientistas retiraram proteínas desenvolvidas pelo FGR3 e fizeram recombinações com outros tipos de proteínas a fim de bloquear a atividade do gene
4. 255 filhotes de ratos com nanismo foram submetidos a uma injeção nas costas com a substância duas vezes por semana. A terapia foi iniciada assim que as cobaias nasceram
5. Três semanas depois, os animais não apresentavam anomalias visíveis de nanismo. Eles foram, então, submetidos a uma microtomografia computadorizada para a avaliação de possíveis regenerações ósseas
6. Os resultados mostraram que houve aumento normal esquelético sem complicações associadas à doença
7. Testes de sangue avaliaram os rins, os pulmões, o coração e o fígado dos ratos e não indicaram o comprometimento das funções desses órgãos

Fontes: Universidade de Toulouse e Universidade Federal de Minas Gerais