

Genes no coração

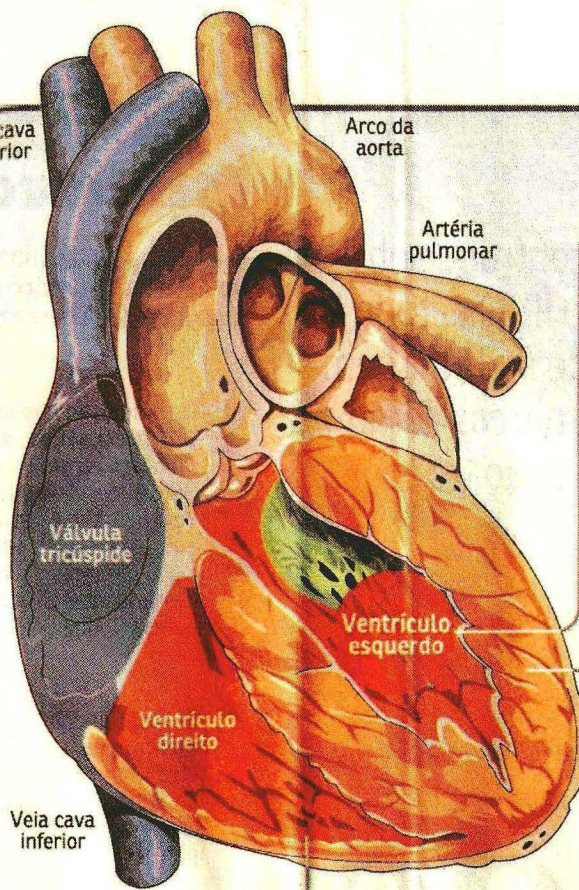
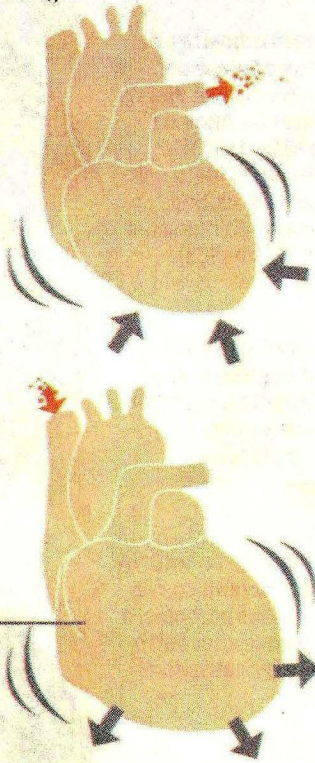
Pesquisadores alemães relatam a **primeira terapia genética de sucesso a longo prazo para cardiomiopatia hipertrófica neonatal (HCM)**, que foi aplicada em camundongos

O PROBLEMA

O termo cardiomiopatia se refere a um tipo de doença do coração que envolve diferentes anormalidades nas fibras musculares que se contraem a cada batimento. Esses problemas têm muitas causas, sinais, sintomas e tratamentos

De maneira geral, o **músculo cardíaco se alarga e torna-se espesso ou rígido**. Em casos raros, o tecido muscular no coração é substituído por tecido cicatrizado

À medida que a doença progride, o coração é menos capaz de **bombear o sangue** pelo corpo e de manter um ritmo elétrico normal, o que pode levar a insuficiência cardíaca ou batimentos irregulares (arritmias)



A doença também pode causar outras complicações, como **problemas nas válvulas cardíacas**

A insuficiência cardíaca, por sua vez, **pode causar o acúmulo de fluidos nos pulmões, nos tornozelos, nos pés, nas pernas e no abdome**

A CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

É a doença cardíaca hereditária mais prevalente, causada muitas vezes por mutações em genes que codificam componentes dos músculos do coração. Nos recém-nascidos, **pode evoluir rapidamente para a insuficiência cardíaca sistólica** e levar à morte no primeiro ano de vida.

É também uma causa comum de parada cardíaca súbita em jovens, incluindo atletas. Ocorre se células do **músculo cardíaco se alargam, e as paredes dos ventrículos ficam mais grossas**. O tamanho do ventrículo frequentemente permanece normal, mas o espessamento pode bloquear o fluxo de sangue para fora dele. Com isso, o ventrículo deve trabalhar arduamente para bombear o sangue para o corpo

A PESQUISA



Os cientistas criaram **camundongos em laboratório** para imitar geneticamente cardiomiopatias neonatais em humanos



Neles, foi **administrado um vírus modificado** que proporciona informação genética não mutada em células cardíacas de camundongos



A terapia **ajudou a impedir que os sintomas da doença ocorressem** durante um período de observação de 34 semanas



De acordo com os médicos, o tratamento também pareceu **suprimir a produção de espécies de mRNA mutante**, que pode dar origem a proteínas malformadas envolvidas no desenvolvimento da doença

Fonte: Nature Communications

Anderson Araújo/CB/D.A Press

Coração reprogramado para não adoecer

Aplicada em camundongos, terapia genética se mostra capaz de impedir a manifestação de sintomas da cardiomiopatia hipertrófica. A técnica abre perspectivas de, no futuro, servir como tratamento para a doença, que é hereditária e não tem cura

mutações no genoma responsáveis por causar doenças, muitas delas letais. Pois é uma façanha desse tipo que está relatada na edição de hoje da revista *Nature Communications*.

Pela primeira vez, o bloqueio da expressão de um gene mutante conseguiu impedir, em camundongos, a manifestação clínica de uma das doenças cardíacas hereditárias mais prevalentes na população mundial. Ainda há um longo caminho entre esse experimento bem-sucedido e a aplicação em humanos, mas os especialistas trazem perspectivas animadoras.

A doença é a cardiomiopatia hipertrófica, anormalidade que torna a musculatura do coração mais rígida. A hipertrofia do tecido coronário dificulta a expansão e a retração para os batimentos regulares, podendo causar uma série de problemas. O mal tem uma incidência altíssima: uma para cada 500 pessoas. O prognóstico e as manifestações clínicas são muito variados, e a enfermidade pode passar despercebida durante toda a vida ou matar logo no primeiro ano.

Por ser o único tipo de cardiomiopatia com causa confirmadamente genética, a condição se tornou alvo da terapia desenvolvida pelos especialistas do Centro Médico Universitário Hamburg-Eppendorf, na Alemanha. Os cientistas focaram seu trabalho nos pacientes mais vulneráveis à doença, os recém-nascidos.

Outras formas

Existem outros dois tipos de cardiomiopatia: a dilatada (ou congestiva) e a restritiva. A primeira afeta principalmente idosos. Nela, os ventrículos se tornam firmes e rígidos porque o tecido anormal, tal como o tecido cicatrizado, substitui o músculo cardíaco normal. Como resultado, os ventrículos não podem relaxar e se enchem de sangue, e os átrios se alargam. Ao longo do tempo, o fluxo de sangue no coração é reduzido, o que pode levar a insuficiência cardíaca ou arritmias. Já a cardiomiopatia dilatada é o tipo mais comum e ocorre principalmente em adultos de 20 a 60 anos, sendo que os homens são mais propensos. O músculo cardíaco começa a se dilatar, alargando o interior da câmara e não contraindo normalmente. O coração não consegue bombear o sangue muito bem e torna-se mais fraco.

Para simular o problema nos animais, a equipe liderada por Lucie Carrier produziu em laboratório camundongos com a mutação causadora da miocardiopatia. Logo após o nascimento das cobaias, foi administrado em cada uma delas um vírus modificado para enviar ao organismo a informação genética de células cardíacas sem mutação. É como se os bichos recebessem uma ordem de reprogramação genética. A estratégia conseguiu bloquear a reprodução da informação incorreta que seria manifestada pelo gene mutante. Dessa forma, os sintomas da doença, como a hipertrofia do músculo do coração, não foram gerados. As cobaias

foram observadas por 34 semanas sem qualquer alteração do quadro de saúde.

Incurável

De acordo com os pesquisadores, foi possível observar também que, com a terapia, a produção de espécies de RNA mutante foi suprimida. Eles imaginam que esse processo está envolvido à origem das proteínas malformadas que estão envolvidas no desenvolvimento da cardiomiopatia hipertrófica. A esperança é que a terapia aplicada nos animais possa se tornar uma chance de tratamento para a forma neonatal grave do mal, hoje incurável e passível so-

mente de transplante.

"Acreditamos que, para essas crianças, a terapia genética MYBPC3 (nome dado ao método) poderia ser uma opção realista, e, atualmente, nós trabalhamos na tradução do conceito de um modelo animal de grande porte", descreve Carrier. Porém, há ainda uma série de fases para aprovação científica e translação das descobertas de camundongos para humanos.

Essa é a principal observação da médica da Sociedade Brasileira de Cardiologia e chefe do Setor de Miocardiopatia do Instituto Dante Pazzanese, Edileide de Barros Correia. Segundo ela, a terapia genética é a grande esperança para o futuro. "Se vai ser possível, só o tempo vai nos dizer. A esperança e a expectativa ainda existem, mas temos um longo caminho pela frente."

A médica explica que tudo muda quando o assunto é o ser humano. Testar esse tipo de estratégia em indivíduos requer inúmeros cuidados, até mesmo pela possibilidade de efeitos adversos inesperados. "Apesar de ser uma forma da doença grave quando apresentada em neonatais, é preciso lembrar que são raros os casos de pacientes diagnosticados nessa faixa etária e com prognóstico ruim."

A opinião otimista mas cuidadosa é compartilhada por Marcelo Imbronise Bittencourt, membro da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Ja-

neiro (Socerj) e médico da Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Ele conta que geralmente essa é uma doença que se caracteriza pelo desenvolvimento na adolescência. "Essas formas mais precoces não são tão frequentes. Essa terapia, no entanto, demonstrou uma perspectiva muito boa seja para qualquer forma", acredita. Para Bittencourt, a terapia empregada pode levar a terapias não só para bebês, mas também para pacientes mais velhos que carregam o gene mutante e não manifestaram a doença.

Atualmente, depois que o indivíduo é diagnosticado, resta a ele fazer o gerenciamento dos sintomas, com a utilização de remédios que, por exemplo, minimizam arritmias. Não é possível, porém, reverter o problema ou estacionar completamente sua evolução. O diagnóstico também é complicado. Quando os sintomas começam a aparecer e levam a pessoa ao consultório médico, a doença já está avançando. Alguns testes genéticos podem ser usados para detectar a hereditariedade, mas não é certo para todos os casos. "Há pacientes com a doença, já com a hipertrofia, mas cujos exames não foram capazes de identificar a mutação. Acreditamos que são mutações que ainda devem ser descobertas", informa Bittencourt.

» BRUNA SENSÊVE

Corrigir a expressão falha de um único gene de maneira permanente e sem provocar efeitos colaterais para o organismo nem para o restante do código genético do indivíduo. Esse é o cenário ideal buscado pelas terapias genéticas, que buscam modificar