

A maior vitória contra a Síndrome de Down

Pela primeira vez, cientistas conseguem desativar o cromossomo extra responsável pela doença. O feito histórico deverá permitir a criação de tratamentos de alguns dos danos físicos e mentais causados pela síndrome

Natália Mestre

CAPA

ISTO É MEDICINA & BEM-ESTAR

■ **MEDICINA & BEM-ESTAR** | N° Edição: 2279 | 19.Jul.13 - 20:40 | Atualizado em 08.Fev.15 - 14:00

Meio século depois que o pediatra francês Jérôme Lejeune descobriu que a causa da Síndrome de Down era um erro genético, a ciência acaba de desbravar uma nova fronteira capaz de proporcionar mudanças profundas na abordagem da enfermidade. No maior avanço obtido até hoje contra a síndrome, os pesquisadores descobriram um meio de neutralizar a falha que deflagra o problema. Em laboratório, uma equipe de especialistas da Universidade de Massachusetts, nos Estados Unidos, conseguiu "desligar" o cromossomo excedente ligado às origens da doença. Cromossomos são estruturas que abrigam diversos genes. No caso da Síndrome de Down, o erro está localizado no cromossomo 21. Ao todo, uma célula normal tem 46 cromossomos divididos em 23 pares. A pessoa com Down tem 47, sendo que o cromossomo adicional está ligado ao par 21. Essa condição – chamada de trissomia do cromossomo 21 – determina características associadas à síndrome (leia quadro).



Foi a primeira vez na história da ciência que se conseguiu desativar a ação de um cromossomo inteiro. "Até agora, a correção de centenas de genes em todo um cromossomo estava fora do campo das possibilidades da medicina", explicou Jeanne Lawrence, principal autora do artigo que detalha o experimento e que foi publicado na edição da última semana da revista científica "Nature", uma das mais importantes do mundo.

A inspiração para a pesquisa veio da ação de um gene conhecido como XIST. Enquanto as mulheres possuem duas cópias do cromossomo X (XX), o que define o sexo, os homens têm somente uma cópia (XY). Para haver um equilíbrio na expressão dos genes contidos no cromossomo X, o organismo criou mecanismos para desativar um dos dois existentes no corpo feminino. Se não fosse assim, haveria uma superexpressão dos genes neles contidos. Os cientistas notaram a existência de um gene, o XIST, associado ao silenciamento do cromossomo X nas mulheres. Viram também que o gene desativa ora o X herdado do pai, ora o X da mãe, de acordo com a região do corpo feminino. A equipe de Massachusetts decidiu testar se o XIST poderia inativar o cromossomo extra presente na Síndrome de Down. O próprio Lejeune tinha indicado essa possibilidade quando descreveu a doença há 50 anos.

Esperançosos, os pesquisadores tiveram a ideia de introduzir esse gene silenciador em uma região específica do cromossomo 21 excedente. O experimento foi então realizado em laboratório com células-tronco obtidas de uma criança com diagnóstico de Down. Deu certo. A introdução do gene XIST no cromossomo extra conseguiu silenciá-lo completamente. Entre outros efeitos, as células nas quais o procedimento foi feito não apresentaram problemas na sua multiplicação, fato registrado nas células em que o cromossomo excedente não foi silenciado.

OUTRAS CONQUISTAS

Há alguns avanços interessantes também em outras áreas. Na Espanha, pesquisadores da Universidade de Granada desenvolveram o aplicativo Picaa (foto). Ele traz uma série de atividades para ajudar crianças com Síndrome de Down a melhorar algumas competências, como aquisição de vocabulário, memória e coordenação motora. Compatível com iPhone, iPad e iPod touch, o aplicativo já pode ser baixado gratuitamente na Apple Store. No Canadá, cientistas da Universidade de Alberta estão conseguindo bons resultados no tratamento da gagueira de crianças portadoras da síndrome. A iniciativa desafia a noção de que o uso de ferramentas para promover uma maior fluência de fala não é recomendado às crianças porque pode causar frustração ou danos à autoestima, uma vez que podem representar um desafio a mais aos pequenos. Segundo os pesquisadores, a utilização de termos mais simplificados e uma leve modificação na forma como os recursos disponíveis são apresentados tornam o treinamento mais fácil de ser acompanhado, trazendo resultados mais efetivos.



A façanha dos pesquisadores americanos terá desdobramentos sem precedentes na luta contra a síndrome. Em primeiro lugar, permitirá que os pesquisadores aprofundem o conhecimento sobre as repercussões que a alteração genética provoca. "Foi um passo muito importante para entender melhor a doença e pensar em um tratamento a longo prazo", afirma o geneticista Bernardo Garicochea, professor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e coordenador de ensino e pesquisa do centro de oncologia do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo. Depois, espera-se que a expertise obtida para desativar um cromossomo inteiro sirva de base para a criação do que os cientistas chamam de terapia cromossômica. "Essa é uma de nossas esperanças", disse Jeanne Lawrence.

De fato, a chamada terapia cromossômica, capaz de corrigir problemas causados não apenas por um ou outro gene, mas pelo conjunto de genes contidos em um cromossomo, instaura um novo paradigma para o desenvolvimento de terapias gênicas. No caso da Síndrome de Down, atuar sobre o cromossomo extra deverá trazer benefícios na luta contra os danos físicos e mentais causados pela anomalia. Entre elas, estão o déficit cognitivo e a propensão a doenças hematológicas – a leucemia é uma delas – e cardíacas. O raciocínio é o de que, ao desligar a fonte dos problemas, eles perdem força ou simplesmente poderiam acabar. Exemplos de outros defeitos genéticos que poderão ser beneficiados pela tática são a Síndrome de Edwards, provocada por uma trissomia do cromossomo 18, e a Síndrome de Patau, fruto da trissomia do cromossomo 13.



MARCO

O geneticista Garicochea comemora o fato de o experimento ter sido o primeiro a interferir sobre um cromossomo inteiro

No entanto, embora o estudo seja o maior passo dado até hoje contra a doença e tenha sido recebido com bons olhos pela comunidade médica, ainda há muitos desafios a serem superados antes que o método venha a ser realmente um tratamento. Os riscos desse processo no corpo humano, por exemplo, ainda são desconhecidos. Além disso, em fase inicial, a pesquisa foi feita em células *in vitro*. Antes de ter aplicações práticas, terá de ser repetida em animais e depois em humanos. A seguir, seus resultados precisarão ser confirmados por diversos pesquisadores de centros diferentes.

Na próxima etapa de estudos, a ciência irá explorar os diversos cenários possíveis para que os resultados vistos no laboratório evoluam para uma terapia contra a doença. Uma das possibilidades em discussão é inativar o cromossomo extra ainda nas primeiras divisões celulares, na fase embrionária, enquanto a segunda possibilidade seria uma administração contínua desse “desligador” cromossômico. A correção seria feita primeiro na célula-tronco para que depois, quando fosse injetada novamente no corpo do portador da síndrome, ela repovoasse e substituísse a função das demais células defeituosas. Mas são meras hipóteses. Isso sem contar a dificuldade dessas realizações, uma vez que todas as células do corpo de uma pessoa com Síndrome de Down teriam de ser corrigidas e o processo teria de ser constante, para que as novas células resultantes das divisões celulares não fossem fabricadas com defeito. “Acredito que esse tratamento de injeção de células-tronco manipuladas até pode funcionar com alguns tipos específicos de células, como, por exemplo, as sanguíneas”, diz o geneticista Garicochea. No caso de uma terapia voltada para evitar os danos produzidos pela síndrome às células neurais, as dificuldades seriam maiores.

CORREÇÃO PRECISA

Confira o que fizeram os pesquisadores

INCIDÊNCIA DA DOENÇA

Estima-se que um em cada 700 bebês nascidos com vida sejam portadores da síndrome

O risco de gerar uma criança com Down aumenta de acordo com a idade

O QUE CAUSA A SÍNDROME

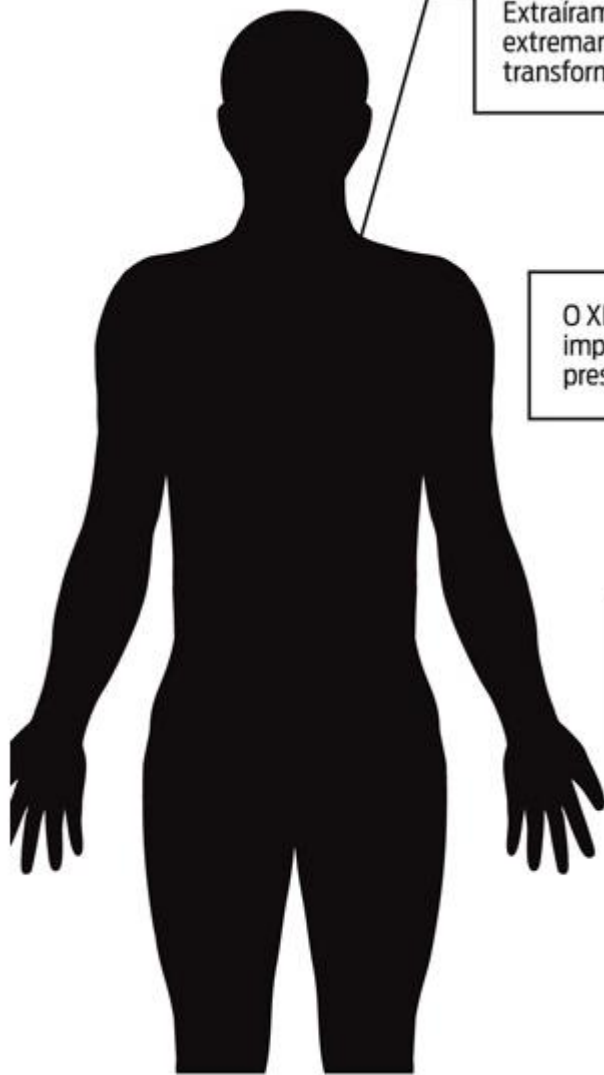
O ser humano nasce com 23 pares de cromossomos (estruturas que armazenam genes), incluindo os dois responsáveis pelo sexo (X e Y). Portanto, há 46 cromossomos em cada célula



Pessoas com Síndrome de Down nascem com três cópias do cromossomo 21, em vez de duas. É a chamada trissomia do cromossomo 21

Essa alteração é a responsável pelas características da doença – físicas e mentais. Entre elas, o formato dos olhos e do rosto, as dificuldades cognitivas, a propensão a doenças cardíacas, leucemia e disfunções nos sistemas imunológico e endócrino, entre outros problemas





Extraíram dele células-tronco pluripotentes, extremamente versáteis, capazes de se transformar em qualquer tipo de célula

Por meio de uma tecnologia especial, conseguiram inserir o gene em um ponto específico do cromossomo 21 que estava sobrando

O XIST colocado dentro do cromossomo foi efetivo: impediu a expressão de todos os genes nele presentes. Ou seja, o "silenciou" completamente

Foi a primeira vez que a ciência conseguiu interferir em um cromossomo inteiro. Até hoje, haviam sido bem-sucedidas apenas as correções em genes específicos

Comparando células de indivíduos com a síndrome, os cientistas observaram que elas apresentam defeitos na sua multiplicação e também no processo que as leva a se diferenciar em células neurais

Entretanto, esses dois problemas foram revertidos quando o cromossomo 21 extra foi desativado pela inserção do gene XIST

COMO OS CIENTISTAS ATUARAM

As mulheres possuem dois cromossomos X (XX) e o homem apenas um (XY)

Para que a expressão dos genes presentes no cromossomo X seja equilibrada entre os sexos, já que o homem possui apenas um cromossomo X, há um mecanismo natural de "silenciamento" do outro cromossomo X nas mulheres



Esse "silenciamento" é feito por meio da ação de um gene, o XIST, localizado no cromossomo X

Os pesquisadores resolveram testar se a capacidade do gene XIST de desativar um cromossomo poderia ser replicada. No caso, para inativar o cromossomo extra apresentado na síndrome de Down

Foi selecionado um paciente portador da síndrome

O QUE REPRESENTA A CONQUISTA

A médio prazo, permitirá que os pesquisadores aprofundem seus conhecimentos sobre o papel das alterações genéticas na manifestação da síndrome

A longo prazo, deverá possibilitar a criação do que os cientistas estão chamando de terapia cromossômica. Ou seja, um novo tipo de tratamento capaz de corrigir problemas causados também por cromossomos inteiros – não apenas genes. Além da Síndrome de Down, outros problemas provocados pela presença de três cromossomos, em vez de dois, podem ser beneficiados. Entre eles, a trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards) e a trissomia do cromossomo 13 (síndrome Patau)



Foto: Pedro Dias