



O biólogo Alexandre César Santos de Rezende: nova droga não causa efeitos colaterais verificados durante tratamento apenas com o CNTF

Tese revela potencial de nova droga no combate a doenças neurodegenerativas

Estudo abre perspectivas no combate às escleroses múltipla e lateral amiotrófica

JEVERSON BARBIERI
jeverson@unicamp.br

Pesquisa de doutorado realizada pelo biólogo Alexandre César Santos de Rezende, do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp, concluiu que a droga TAT-CNTF possui um potencial muito grande para uso em tratamento de doenças neurodegenerativas que afetam motoneurônios, neurônios sensitivos e neurotraumas. A principal vantagem dessa droga alternativa, produzida a partir da combinação entre o fator neurotrófico ciliar (CNTF) e uma sequência de aminoácidos extraídos de uma proteína do vírus HIV-1, está associada à não-ocorrência dos efeitos colaterais que foram verificados durante tratamento apenas com o CNTF.

Ainda que a utilização de ambas as drogas seja eficaz na sobrevivência neuronal, ficou provado que o CNTF – já ministrado em pacientes no tratamento da esclerose lateral amiotrófica – causa anorexia e caquexia, o que significa uma perda significativa de gordura no corpo, tanto em testes feitos com animais como em tratamento de seres humanos. Já a TAT-CNTF funcionou como um fator neurotrófico, ou seja, uma substância protetora sem os efeitos colaterais do CNTF. A pesquisa, realizada com animais de laboratório recém-nascidos, com dois dias de vida, abre grandes perspectivas para o combate de doenças como Parkinson, esclerose lateral

amiotrófica e esclerose múltipla.

Desenvolvida em 2001 pelo professor Alessandro Negro, da Universidade de Pádua (Itália), a droga nunca havia sido testada nessas condições. “A sequência TAT é um domínio de translocação de proteína, o qual permite que a proteína ligada a ele atravesse membranas biológicas”, explicou Rezende. Isso foi observado por Negro durante experimento utilizando cultura de células ovarianas de hamster, tratadas com a TAT-CNTF. Quando ele realizou a análise imunistoquímica – exames laboratoriais capazes de detectar alterações moleculares –, para ver a localização intracelular, percebeu que a TAT estava no núcleo dessas células, levando consigo o CNTF. Ela foi oferecida para testes ao orientador de Rezende, professor Francesco Langone, falecido em maio passado.

Os primeiros resultados foram obtidos ainda durante o trabalho de mestrado, no início de 2003. A seção do nervo ciático de ratos com dois dias de vida provoca a morte de um número considerável de motoneurônios da região lombar da medula espinal. Trata-se, segundo Rezende, de um excelente modelo de lesão, capaz de verificar se o tratamento com um fator protetor promove a sobrevivência de motoneurônios medulares. “Para nossa surpresa, a nova droga salva os motoneurônios da morte. E tanto faz se o tratamento é feito localmente no coto do nervo ou se é feito subcutaneamente”, afirmou. Também chamou a atenção do pesquisador o fato de que o grupo tratado com TAT-CNTF não apresentava crescimento corporal inferior quando comparado com o grupo controle. O grupo tratado somente com CNTF apresentava crescimento corporal inferior em relação aos demais grupos analisados.

Apesar das evidências, Rezende considerava ainda a necessidade de uma evidência mais forte para validar a descoberta. Em junho de 2004, ao ler um artigo publicado por pesquisadores norte-americanos, observou que estes autores reportaram que o tratamento com CNTF induz a morte

de adipócitos – células que compõem o tecido adiposo, responsáveis pelo armazenamento de gordura no organismo. O pesquisador sugeriu, então, analisar a gordura marrom interescapular nos animais (importante fonte de energia para animais recém-nascidos). Outra surpresa: para o grupo tratado somente com CNTF, os espaços ocupados pela gordura dentro da célula, chamados de vacúolos lipídicos, praticamente inexistiam. Já para os animais tratados com a TAT-CNTF esse tecido permanecia da mesma forma que o observado com o grupo controle, ou seja, com múltiplos vacúolos lipídicos. A dissertação de mestrado, defendida em 2005, recebeu menção honrosa durante a realização da XX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE), no mesmo ano, na cidade de Águas de Lindóia (SP).

A pesquisa do doutorado propiciou uma análise mais aprofundada da ação da droga sobre os motoneurônios, os neurônios sensitivos, na regeneração axonal de nervos periféricos e na recuperação funcional. Todos os dados obtidos confirmaram que a utilização da TAT-CNTF contribuiu positivamente na sobrevivência desses parâmetros motores e sensitivos. “Melhorou a recuperação porque toda vez que se causa um dano ao nervo, consequentemente, causa uma dano na musculatura por ele inervada”, observou Rezende.

Obviamente, esclareceu o biólogo, o animal que tem um nervo lesado tem uma perda significativa da função muscular. O tratamento por cinco dias foi suficiente para salvar um número significativo de neurônios. Houve uma perda, confirmou Rezende, no entanto ocorreu também uma recuperação muito importante da reinervação da pata, dos parâmetros regenerativos das estruturas dos nervos e, também, da função motora e sensitiva.

Com recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), foi construída uma trilha, toda em acrílico, para analisar a recuperação motora do animal através do método deno-

minado *Video-Walking Track Test*. “Somos o primeiro grupo do Brasil a padronizar as análises de pegadas e a marcha do animal por esse método”, contou Rezende. A trilha possui um espelho posicionado a 45° que permite a visualização da marcha e a dimensão das pegadas das patas do animal. “Digitalizamos e fizemos as medidas das patas utilizando um programa para análises morfométricas”, declarou.

Outra inovação utilizada por Rezende em seu trabalho de doutorado foi um equipamento construído para dar choques elétricos com correntes crescentes de 0,1mA, desenvolvido pelo engenheiro eletricista Paulo Wong, especialmente para essa pesquisa. Foram efetuados testes de avaliação de sensibilidade nas patas dos animais. Quando estes sentiam o choque e mexiam a pata, o circuito era interrompido e o equipamento registrava precisamente o estímulo limiar de resposta. “É um equipamento que não existe no mercado e que fornece informações precisas para avaliações da resposta de retirada da pata provocadas pela estimulação elétrica. Tivemos resultados muito bons em relação a isso”, avaliou.

Perspectivas

Rezende revelou que já tem um projeto pronto para a utilização do CNTF no tratamento da esclerose múltipla (EM), doença inflamatória do sistema nervoso central, caracterizada pela invasão de células do sistema imune. Esse processo ocasiona a destruição localizada da bainha de mielina (estrutura que envolve os axônios, responsável pelo aumento da velocidade de condução do impulso nervoso). Segundo o pesquisador, existem dados na literatura, resultantes de testes realizados em modelos animais, os quais comprovam que a utilização do CNTF melhora a remielinização – recuperação da bainha de mielina – no caso da esclerose múltipla. Uma vez que o CNTF possui essa ação, é possível afirmar que existe uma droga que possibilita uma importante ajuda na recuperação de pacientes acometidos por essa

doença. “A EM caracteriza-se pela ocorrência de surtos e remissões, mas gradativamente vai causando seqüelas importantes no paciente”, disse.

O projeto está focado, nesse primeiro momento, em testes com animais. No entanto, deve abrir perspectivas para tratamentos clínicos em seres humanos. Para Rezende, é preciso lembrar que no caso da esclerose lateral amiotrófica o CNTF melhora a sobrevivência dos motoneurônios, mas também causa efeitos colaterais metabólicos importantes, já presenciados em humanos. “Se eu tiver uma droga com a mesma ação do CNTF sem causar efeitos colaterais tenho, portanto, uma droga potencial para tratamento de doenças neurodegenerativas”, recordou.

Obviamente, prossegue Rezende, a pesquisa tem que continuar para preencher todas as lacunas da ação molecular da TAT-CNTF. Para ele, além de um possível emprego no tratamento de doenças neurodegenerativas, a TAT-CNTF pode ser utilizada também no tratamento de neurotraumas, que são as lesões em nervos periféricos. A pesquisa de doutorado mostrou que a droga tem uma ação regenerativa importante sobre eles. “Acredito que seja uma boa notícia para as pessoas portadoras dessas doenças, sendo uma perspectiva importante”.

Para anunciar disque:

3232-2210
3386-9443
9606-1303

JCPR PUBLICIDADE
E PROPAGANDA
Rua: Barão de Atibaia, 773 - Guanabara

