

Terapia Gênica e ELA

Miguel Mitne Neto

Dentre os avanços trazidos pela genética destaca-se o desenvolvimento da terapia gênica. Ela compreende um grupo de medidas que, através da inserção de genes completos, pedaços de genes ou oligonucleotídeos, visa trazer benefícios para o indivíduo.

Essa terapia tem um amplo espectro de atuação, abordando tanto doenças herdadas, nas quais é possível identificar um gene como causador, com destaque para as imunodeficiências, a hemofilia, a fibrose cística e as doenças neuromusculares; quanto doenças adquiridas como AIDS e alguns tipos de câncer.

Existem diversas formas de inserção do material genético nas células, estejam elas no indivíduo ou em cultura. É importante destacar três formas: inserção de DNA nu, lipossomos ou vetores virais; sendo esta última a mais utilizada nas abordagens de combate à ELA.

A ELA é uma doença neurodegenerativa, resultante da morte seletiva dos neurônios motores. Cerca de 90% dos casos são esporádicos e aproximadamente 10% são hereditários.

As causas da degeneração ainda não são completamente compreendidas, mas um dos modos de combatê-la seria através da suplementação de fatores neuroprotetores. Para tanto, é possível lançar mão da terapia gênica para conduzir estes fatores até os neurônios, ou estimular indiretamente a sua produção. Substâncias como o GDNF, VEGF, IGF são alguns dos neuroprotetores que levaram a um aumento na expectativa de vida dos modelos testados.

Entretanto, a grande maioria dos estudos está voltada para um agente específico, a SOD1 mutante. Isto porque mutações no gene *SOD1* correspondem a 20% dos casos familiares e o seu produto gênico está envolvido com o metabolismo do íon superóxido, um dos radicais livres mais reativos que ataca tanto o material genético quanto membranas e proteínas.

A SOD1 mutante passa a exercer uma função que não realizava anteriormente, (ganho de função), ao invés de apenas perder sua atividade natural. Seu novo comportamento é especialmente crítico para a sobrevivência dos neurônios motores.

Os experimentos para correção da SOD1 mutante só foram possíveis após o desenvolvimento de modelos animais específicos para a doença.

Animais transgênicos com mutação na SOD1 constituem o principal modelo para ELA, pois apresentam características clínicas muito semelhantes às encontradas nos pacientes. As pesquisas nesse campo têm como objetivo corrigir ou inibir a ação alterada da SOD1, ao invés de suplementar as células com cópias da proteína normal. A principal ferramenta de correção da atividade tóxica da SOD1 é a utilização de RNAs de interferência (RNAi).

Experimentos mostraram que vírus da classe “Lentivirus” são capazes de carregar sequências específicas do *SOD1* humano até os neurônios da coluna espinhal e do córtex motor por meio de transporte retrógrado, após injeção intramuscular. O RNAi formado por este fragmento exógeno foi capaz de diminuir os níveis de Superóxido Dismutase mutante.

Outros estudos utilizando RNAi para o silenciamento do *SOD1* mutante, demonstraram aumento da sobrevivência dos neurônios motores vulneráveis na espinha dorsal e córtex motor. O silenciamento da proteína mutante provocou uma melhora no desempenho dos animais tratados resultando em considerável retardo do início dos sintomas e aumento significativo da sua sobrevivência.

Apesar dos resultados positivos, a terapia gênica ainda é uma disciplina EXPERIMENTAL. Obstáculos como a grande quantidade de vetores necessários para eficácia do tratamento; o direcionamento dos vetores exclusivamente para os neurônios motores, a expressão contínua e não apenas transiente dos transgenes; bem como a correção das alterações sem efeitos colaterais, ainda precisam ainda ser vencidos antes de tornar esta tecnologia uma abordagem terapêutica corriqueira.