

Pesquisadora do IB admite avanços, mas cuida para não transmitir a idéia de possibilidades de cura

O esforço da ciência para decifrar a distrofia muscular de Duchenne

LUIZ SUGIMOTO

sugimoto@reitoria.unicamp.br

A professora Maria Júlia Marques, que há 12 anos investiga a distrofia muscular de Duchenne, relata em dar entrevistas. Ela sabe que pais obstinados estão sempre atrás de notícias que tragam uma esperança de cura para essa doença genética que acomete 1 a cada 3.500 meninos no mundo. A maioria dos portadores morre antes dos 20 anos de idade, devido à degeneração principalmente dos músculos cardíaco e respiratório.

“Apesar dos avanços no conhecimento da doença, pesquisadores e mídia devem ter cuidado para não transmitir aos pais a idéia de que a cura já existe”, solicita Maria Júlia, antes de discorrer sobre sua linha de pesquisa no Departamento de Anatomia do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp. O mesmo cuidado é seguido à risca por importantes revistas científicas da área, atentas ao uso de termos dúbios nos artigos que publicam.

Maioria dos portadores morre antes dos 20 anos

A docente do IB e seus alunos de pós-graduação usam como modelo experimental o camundongo “mdx” (sigla em inglês para distrofia muscular com mutação no cromossomo X). O animal apresenta mutação genética espontânea e é utilizado mundialmente para estudos das distrofinopatias.

Descrita por pesquisadores ingleses em 1984, esta linhagem apresenta degeneração muscular e falta de distrofina – uma proteína da fibra muscular ausente também em pacientes distróficos.

Maria Júlia ressalta que o animal não reproduz exatamente a distrofia muscular de Duchenne. Ele apresenta a degeneração muscular no início da vida, mas há uma regeneração das fibras na fase adulta, o que este modelo experimental interessante para o estudo das distrofias. “Só quando idoso, com 1 ou 2 anos de idade, nota-se predomínio da degeneração e fibrose muscular, tornando-o mais próximo da distrofia humana”.

Segundo a docente do IB, o mdx é importante em pesquisas sobre o papel da distrofina nos fenômenos de degeneração e regeneração muscular. “A utilização de terapias genéticas, celulares e farmacológicas no animal, nos fornece dados que podem ser significativos para o desenvolvimento de futuras terapias para a doença humana”.

A herança – A forma mais comum e severa de distrofia muscular humana foi descrita pelo neurologista francês Guillaume Duchenne, em 1861. A distrofia muscular de Duchenne é determinada por uma mutação no gene da distrofina, situado no cromossomo X. A criança, depois de começar a andar, vai apresentar dificuldade para correr e subir escadas, instabilidade na marcha e tendência a cair.

Para se compreender os fenôme-



Foto: Érica Tavares

A professora Maria Júlia Marques: “Pesquisadores e mídia devem ter cuidado para não transmitir aos pais a idéia de que a cura já existe”

As nuances da doença no foco do microscópio

A junção neuromuscular, local em que se dá a comunicação entre os nervos e os músculos, sempre foi objeto de estudo de Maria Júlia Marques. Quando retornou do pós-doutorado nos Estados Unidos, em 1995, a professora se interessou pelo camundongo mdx por causa da alteração no sarcolema. “Querida saber como era a junção neuromuscular do animal”.

Maria Júlia inaugurava assim a linha de pesquisa que coordena no Departamento de Anatomia do Instituto de Biologia, que tem como uma das ferramentas a microscopia confocal. O equipamento permite realizar cortes ópticos no músculo, sendo que as estruturas de interesse são evidenciadas com marcadores fluorescentes.

Na tela do computador, a pesquisadora vai mostrando e explicando as imagens das fibras musculares e das moléculas que compõem a junção neuromuscular, e como elas se modificam na fibra muscular distrófica. “Trabalhos que realizamos permitem sugerir que a falta de distrofina não explica as alterações observadas na junção neuromuscular. A regeneração muscular tem papel importante para determinar essas alterações”.

O grupo de Maria Júlia volta-se agora aos músculos usados para mover o globo ocular (extra-oculares) no camundongo distrófico, que não se degeneram, embora não expressem a distrofina. “Saber por que esses músculos são protegidos – o que ocorre também no paciente – é motivo de

pesquisa mundial. Entendendo esses mecanismos, talvez seja possível proteger as fibras afetadas por meio de terapias gênicas”.

O grupo do IB endossou uma das hipóteses da literatura, segundo a qual estes músculos teriam melhor capacidade para tamponar o excesso de cálcio da fibra muscular distrófica. “Demonstramos que os músculos extra-oculares têm expressão aumentada de proteínas que ligam o cálcio, o que não ocorre em músculos afetados. Adicionalmente, verificamos que os extra-oculares possuem aumento de utrofina e beta-distroglucana, proteínas do complexo distrofina-glicoproteínas, o que poderia explicar a sua proteção”.

A utrofina é uma molécula semelhante à distrofina. “Uma das terapias no camundongo mdx, utilizada por alguns grupos de pesquisa no exterior, é promover o aumento da utrofina a fim de se compensar a falta da distrofina, o que parece impedir a degeneração muscular”.

Maria Júlia e seu grupo também estudam os músculos intrínsecos da laringe do camundongo distrófico, que apresentam muitas semelhanças com os extra-oculares. “São músculos pequenos e estudamos os principais. A maioria está protegida, ou seja, não apresenta degeneração muscular. Isto oferece outro modelo para estudar os mecanismos de proteção. Foi o primeiro trabalho publicado sobre este assunto, na *Muscle & Nerve*, agora em 2007”.

tempo, a necrose das fibras musculares se sobrepõe à regeneração e o músculo vai sendo substituído por tecido fibroadiposo. A progressão da doença leva o paciente à cadeira de rodas entre os 8 e os 12 anos, e ao óbito por falência cardio-respiratória em torno dos 20 anos.

Progresso – Desde a descrição do paciente com distrofia muscular feita por Duchenne, houve grande avanço no conhecimento das moléculas que compõem o sarcolema das fibras musculares. Inúmeras delas já foram relacionadas e, de acordo com a molécula ausente, associa-se um tipo de distrofia muscular – no caso da de Duchenne, a distrofina.

“Os resultados obtidos com o camundongo mdx contribuem de forma significativa para este avanço”, assegura Maria Júlia Marques. O modelo animal viabilizou a hipótese aceita atualmente, em que a ocorrência de micro-rupturas no sarcolema favorece o aumento da entrada de cálcio na fibra muscular, provocando a sua necrose. “Em qualquer célula, a concentração de cálcio em grande quantidade é nociva”.

A professora explica que a fibra muscular possui mecanismos para tamponar excessos de cálcio, o que evita a sua necrose. “Os estudos com o mdx permitiram conhecer, por exemplo, a interação dos canais de cálcio da fibra distrófica com as demais proteínas do complexo distrofina-glicoproteínas, tais como as sintrofina, que parecem desempenhar papel regulador desses canais”.

Terapêuticas – Ao entrar na seara das terapêuticas possíveis, a pesquisadora da Unicamp realça, novamente, que os resultados obtidos com o modelo animal não se reproduzem, necessariamente, no paciente humano. Lembra que os mecanismos da distrofia muscular no organismo humano são mais complexos e que a terapia gênica é incipiente. “Podemos sugerir estudos com o aumento da expressão de certas proteínas que talvez protejam a fibra muscular”.

A docente do IB informa que terapias farmacológicas também são estudadas no mdx. “Em geral, são utilizados anti-inflamatórios, agentes anti-oxidantes, doadores de óxido nítrico e inibidores de cálcio. Todas essas pesquisas oferecem novos dados sobre outros fatores que contribuem para a degeneração da fibra, como por exemplo, o envolvimento de células inflamatórias e de radicais livres”.

Atualmente com três alunas de doutorado, três de mestrado, duas de iniciação científica e a colaboração de outros docentes, a pesquisadora segue estudando os mecanismos das distrofinopatias, levantando novas hipóteses e publicando trabalhos que possam ser utilizados por outros grupos para desenvolver a distrofia muscular.

nos biológicos da distrofia, o leigo deve saber que a fibra muscular é envolta por uma membrana, o sarcolema. Na distrofia, o sarcolema é instável devido à falta da distrofina

e das proteínas a ela associadas. Com o uso normal do músculo, acredita-se que o sarcolema sofra pequenas rupturas, implicando em morte (necrose) da fibra muscular.

No início da doença, as fibras musculares do paciente também se regeneram. Porém, com o passar do

Para anunciar disque:
3232-2210
9606-1303

J CPR PUBLICIDADE E PROPAGANDA
R. Sac. Bartol. de Almeida, 773 - Guanabara

LANÇAMENTO

AMERICAN WORLD INFORMATICA
150 662 INMETRO
América e França - 80 - SA - 82 - 90-00
Av. N. Sra. de Fátima, 1138 - Taguaçu
campinas@americanworld.com.br
F: (19) 3254.1987

PROCESSADOR INTEL PENTIUM DUAL CORE E2140
1.824mb DDR2, HD 160gb/Sata, Grava DVD, Cam. de Som, Teclado, Mouse.
R\$ 1.100,00

CELERON 2.8 Ghz
Monitor de 1.024mb, 100 Mega SATA, Placa Gráfica DV9, Caixa de Som, Teclado e Mouse.
R\$ 900,00

Processador Intel CORE 2 DUO E6600
Processador 6600MHz, Cache Dual Core, Multithread Intel® (8 cores) 12MB, 2MB L2, HD 160GB SATA, DVD, Cam. de Som, Teclado, Mouse.
R\$ 2.100,00

Servidor Intel Business NOTEBOOK
Processador Intel Core 2 Duo, 2GB Memória, 15.4" Tela, 300GB HD, Câmera, Teclado e Mouse.
R\$ 1.999,00

WIRELESS
ACESS POINT / PLACA PCI / ROUTER
PLANEJAMENTO EM SOFTWARE

Servidor HP APROVEITE
em **R\$ 1.899,00** MP DO BEM P.A.C.

TV Plasma LG 42"
R\$ 3.790,00

CONHEÇA NOVO PROCESSADOR INTEL CORE 2 QUAD

Autêntica Pneus LÍDER EM PNEUS REMOLD

RODAS & AUTOCENTER EM GERAL

Ótimos preços com 5 anos de garantia e certificado do INMETRO, confira:

PNEUS ARO 13 a partir de: R\$ 69,00	PNEUS ARO 14 a partir de: R\$ 83,00	PNEUS ARO 15 a partir de: R\$ 95,00
---	---	---

Valores sujeitos a regras de venda. Consulte no site www.autenticapneus.com.br

Fone: **3235.1896** (continuação Av. Marechal Cantanha, 55 - Vila Marieta)

Fone: **3232.2422** (próximo com Francisco Glória, próximo a Maternidade)

Av. Orosimbo Maia, 226