

CLONAGEM TERAPÊUTICA DIRECIONADA AO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA EM IDOSOS

Hirisleide Bezerra Alves ¹
Hirisdiane Bezerra Alves ²

RESUMO

A esclerose múltipla é considerada uma enfermidade inflamatória, provavelmente auto-imune, caracterizada por inflamação e desmielinização da substância branca do sistema nervoso central. Acomete, preferencialmente, adulto jovens, iniciando-se entre os 20 e 40 anos, sendo mais frequente entre as mulheres. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Alterações físicas e mentais associadas ao envelhecimento podem ser semelhantes ou se sobreporem aos sintomas da EM. Tais sintomas podem incluir fraqueza muscular, problemas de equilíbrio, fadiga, alterações visuais, comprometimento cognitivo (como problemas de pensamento e lembrança) e distúrbios do sono. O presente trabalho teve como objetivo abordar a clonagem terapêutica como método inovador no tratamento da Esclerose Múltipla. Consiste em uma revisão bibliográfica integrativa, na qual as bases de dados do MEDLINE/PUBMED, LILACS, SCIELO, DOT LIB e Revistas Eletrônicas de Saúde foram consultadas para o levantamento de artigos científicos publicados em periódicos indexados e livros. A clonagem terapêutica emprega células-tronco embrionárias, as quais são cultivadas sob condições especiais e induzidas à diferenciação em células do tecido de interesse, visando a obtenção de tecidos específicos. No caso da aplicação da clonagem terapêutica para o tratamento da esclerose múltipla, as células-tronco embrionárias são induzidas à diferenciação em células hematopoiéticas, especificamente os linfócitos T, cujo objetivo principal é equilibrar a depleção de linfócitos para eliminar a autoimunidade patológica.

Palavras-chave: Desmielinização, Células nervosas, Clonagem.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença de caráter geralmente progressivo, na qual a inflamação e desmielinização da substância branca do sistema nervoso central resulta em vários sinais e sintomas neurológicos. Após 10 anos do início dos sintomas, 50% dos pacientes poderão estar inaptos para fazer atividades profissionais e mesmo as domésticas. Acomete, preferencialmente, adulto jovens, iniciando-se entre os 20 e 40 anos, sendo mais frequente entre as mulheres (MORALES *et al.*, 2007).

A esclerose múltipla é considerada uma enfermidade inflamatória, provavelmente auto-imune. A suscetibilidade genética e a influência ambiental talvez sejam responsáveis

¹ Mestranda do Curso de Genética da Universidade Federal de Pernambuco - PE. Especialista em Microbiologia Clínica pela Faculdade Maurício de Nassau - PB. Pós-Graduada em Engenharia Genética pela Faculdade Unyleya, hirisleidebezerra@gmail.com;

² Graduada do Curso de Enfermagem da Faculdade Maurício de Nassau - PB, dianyalves06@gmail.com;

pelo aparecimento dos primeiros surtos. No entanto, há ainda muitas perguntas sem respostas, especialmente quanto aos mecanismos básicos da doença. Embora as características clínicas sejam bem conhecidas, os aspectos etiológicos constituem o alvo principal de exaustivos estudos. Os fatores imunológicos e genéticos, a influência ambiental, enfim, fatores que direta ou indiretamente podem contribuir para a determinação da evolução clínica também têm sido objeto de pesquisas e estudos multicêntricos em diversos países (BARROSO *et al.*, 2013).

A evolução da EM é extremamente variável e imprevisível. Identificam-se dois cursos bem distintos da EM: o primeiro se denomina curso remitente/recorrente, mais comum no adulto jovem, onde os sintomas e sinais neurológicos são transitórios, sendo imprevisível o momento e a característica do próximo surto; e o segundo, denominado curso progressivo, no qual os sintomas e sinais neurológicos instalados se intensificam, sem remissão sendo o quadro neurológico mais sistematizado, geralmente com comprometimento motor (sistema piramidal e/ou cerebelar) e manifesta-se mais frequente após os 40 anos (SCOLDING *et al.*, 2017).

Apenas uma pequena percentagem de pessoas com EM recebe o seu diagnóstico após os 50 anos. Em alguns casos, estas pessoas têm EM de início tardio. Mas para alguns, o diagnóstico representa uma identificação tardia de anos – ou mesmo décadas – de sintomas não reconhecidos. Alterações físicas e mentais associadas ao envelhecimento podem ser semelhantes ou se sobreporem aos sintomas da EM. Tais sintomas podem incluir fraqueza muscular, problemas de equilíbrio, fadiga, alterações visuais, comprometimento cognitivo (como problemas de pensamento e lembrança) e distúrbios do sono (MORALES *et al.*, 2007).

As pessoas idosas com esclerose múltipla são mais propensas a infecções do trato urinário, pneumonia, septicemia (infecção do sangue) e celulite (infecção bacteriana da pele) do que aqueles que não têm esclerose múltipla. A combinação de envelhecimento e sintomas relacionados à EM pode exacerbar qualquer um dos problemas de saúde. Além disso, em idosos verifica-se a somatização dos sintomas associados à EM, cujo tratamento não possui tanta eficiência (BARROSO *et al.*, 2013).

A Esclerose Múltipla é, atualmente, uma doença tratável com medicamentos que modificam a história natural, mas permanece incurável. A terapia com células-tronco pode oferecer um valioso potencial terapêutico. Esforços para desenvolver terapias com células-tronco para esclerose múltipla foram convencionalmente construídos com base no princípio

da implantação direta de células para substituir os oligodendrócitos e, portanto, regenerar a mielina (RICE *et al.*, 2013).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo abordar a terapia com células-tronco (clonagem terapêutica) como forma de tratamento para a Esclerose Múltipla, enfatizando sua capacidade de regeneração do tecido nervoso.

METODOLOGIA

A pesquisa corresponde a uma revisão bibliográfica integrativa, na qual as bases de dados do MEDLINE/PUBMED, LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), DOT LIB e Revistas Eletrônicas de Saúde foram consultadas para o levantamento de artigos científicos publicados em periódicos indexados e livros. Na estratégia de busca, foram utilizados os descritores: Esclerose Múltipla; Clonagem terapêutica; Tratamento da EM. Entre 15 fontes encontradas, 8 foram selecionadas a constituir tal revisão integrativa, utilizando-se como critérios de inclusão livros e artigos em português e inglês intrínsecos ao tema, com ênfase na problemática proposta. Após uma ampla seleção, os artigos e livros foram sistematicamente lidos e analisados com objetivo de confrontar as variáveis de interesse do estudo com os achados da literatura.

DESENVOLVIMENTO

No vasto grupo de doenças autoimunes humanas, a Esclerose Múltipla é a patologia desmielinizante primária mais frequente do sistema nervoso central e a causa mais frequente de incapacidade por doença neurológica não traumática do adulto jovem. A saúde e o bem estar desses indivíduos podem sofrer forte impacto pela doença e/ou efeitos colaterais de medicamentos, com interferência significativa na qualidade de vida de seus portadores (MORALES *et al.*, 2007).

O processo lesional subjacente à esclerose múltipla, de natureza inflamatória, afeta múltiplas regiões do neuro-eixo, o que implica a diversidade de manifestações clínicas. As lesões comprometem predominantemente as vias longas da substância branca, mas também podem atingir regiões corticais e subcorticais. Além da perda da mielina, há evidência de que

a doença provoca dano axonal, responsável pela persistência dos défices e conferindo-lhe um caráter também neurodegenerativo (BARROSO *et al.*, 2013).

Do ponto de vista anatômico, existem características gerais bem-definidas em relação ao comprometimento observado na esclerose múltipla. Afeta o sistema nervoso central, predominantemente o nervo óptico, a medula cervical, o tronco cerebral e a substância branca periventricular. Não é conhecida a razão para tal predileção; porém, pode haver relação com a distribuição vascular, o que permitiria maior concentração de citocinas e células inflamatórias nessas regiões. As lesões são multifocais com evolução temporal diferente e variáveis em tamanho (PETRACCA *et al.*, 2018).

A atividade inflamatória das lesões pode ser definida pela associação de quatro fatores: a) quebra da barreira hemato-encefálica, caracterizada pela presença de proteínas séricas no espaço extracelular; b) processo inflamatório na parede vascular; c) expressão antigênica caracterizada pela presença de antígenos de histocompatibilidade e moléculas de adesão; d) presença de marcadores da ativação linfocitária traduzidos pela expressão de interleucina. Nos estágios iniciais, a lesão de esclerose múltipla começa com uma reação imune celular mediada por células T, determinando inflamação e desmielinização. Com a cronicidade do processo, existem reações imunes específicas que determinam lesão do complexo mielina-oligodendrócito (OLIVEIRA; SOUZA, 1998; BARROSO *et al.*, 2013).

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos (POLMAN *et al.*, 2005).

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido (BARROSO *et al.*, 2013).

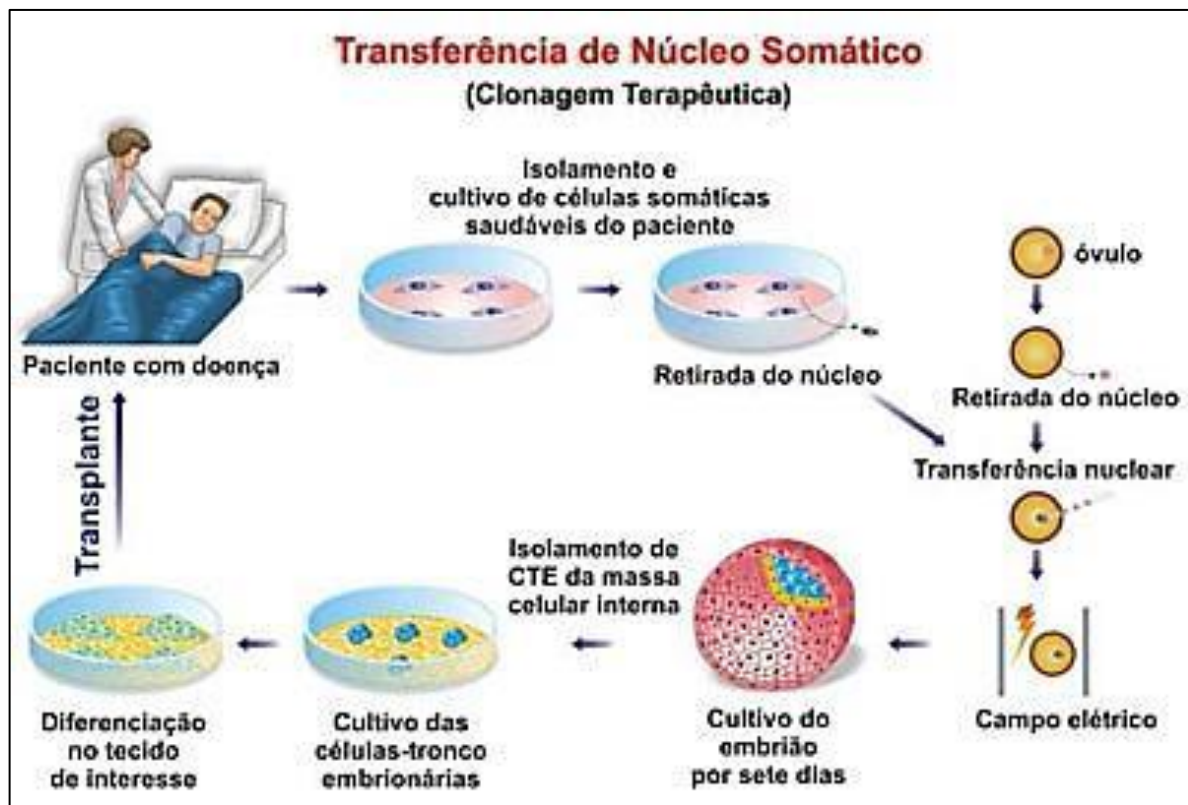
O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados e adaptados (POLMAN *et al.*, 2005), sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Exame de ressonância magnética (RM) do encéfalo demonstrará lesões características de desmielinização; devem ser realizados alguns exames laboratoriais (exames de anti-HIV e VDRL e dosagem sérica de vitamina B12) no sentido de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. Deficiência de vitamina B12, neurolues ou infecção pelo HIV (o vírus HIV pode causar uma encefalopatia com imagens à RM semelhantes às que ocorrem na EM) apresentam quadros radiológicos semelhantes aos de EM, em alguns casos. O exame do líquido será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica (por exemplo, suspeita de neurolues, ou seja, VDRL positivo no sangue e manifestação neurológica). O Potencial Evocado Visual também será exigido apenas quando houver dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença (POLMAN *et al.*, 2005; BARROSO *et al.*, 2013).

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais. Hoje, no Brasil, já existem diversas opções de tratamento, através de cápsula oral diária ou injeções diárias, semanais e mensais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A clonagem terapêutica é um procedimento laboratorial extremamente revolucionário que visa a obtenção de tecidos e órgãos para a realização de transplantes, através de reprodução assexuada. Como a própria nomenclatura já induz, a clonagem terapêutica tem como escopo a cura ou, pelo menos, a melhoria na saúde e qualidade de vida de pessoas portadoras de alguma anomalia. Para atingir o fim pretendido por essa técnica, os cientistas utilizam o procedimento denominado transferência nuclear, que consiste na transferência de núcleo de uma célula somática, originada, em regra, de um embrião, para um óvulo previamente enucleado, e, nos últimos anos, buscam incessantemente a produção de células-tronco (SCOLDING, 2017).

A clonagem terapêutica é praticamente idêntica a clonagem para fins reprodutivo, diferindo somente no fato do blastocisto não ser introduzido em um útero. Ele é utilizado em laboratório para a produção de células-tronco (totipotentes) a fim de produzir tecidos ou órgão para transplante. Esta técnica tem como objetivo produzir uma cópia saudável do tecido ou do órgão de uma pessoa doente para transplante (FIGURA 1).



FONTE: ZATZ (2004).

As células-tronco são classificadas em dois tipos: células-tronco embrionárias e células-tronco adultas. As células-tronco embrionárias são particularmente importantes porque são multifuncionais, isto é, podem ser diferenciadas em diferentes tipos de células. Podem ser utilizadas no intuito de restaurar a função de um órgão ou tecido, transplantando novas células para substituir as células perdidas pela doença, ou substituir células que não funcionam adequadamente devido a um defeito genético (ex.: doenças neurológicas, diabetes, problemas cardíacos, derrames, lesões da coluna cervical e doenças sanguíneas). As células-tronco adultas não possuem essa capacidade de se transformar em qualquer tecido (ZATZ, 2004).

Na clonagem terapêutica são utilizadas as células-tronco embrionárias, as quais são cultivadas sob condições especiais e induzidas à diferenciação em células do tecido de interesse. Após a sua diferenciação, estas células são transplantadas no paciente.

No caso da aplicação da clonagem terapêutica para o tratamento da esclerose múltipla, as células-tronco embrionárias são induzidas à diferenciação em células hematopoiéticas, especificamente os linfócitos T, cujo objetivo principal é equilibrar a depleção de linfócitos para eliminar a autoimunidade patológica. Dessa forma, o processo de produção de anticorpos

contra as células nervosas ficaria estabilizado, limitando a progressão da doença. Tal abordagem apresenta-se inovadora para o tratamento da EM em estágios iniciais, assim como, em estágios mais avançados, evitando a progressão da degeneração do tecido nervoso (RICE, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose múltipla consiste em uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), causando desmielinização e inflamação, cujo curso, conduz à progressiva degeneração do tecido nervoso e, conseqüentemente, várias manifestações clínicas. O tratamento, atualmente, baseia-se na administração de fármacos que visem a imunossupressão do sistema imunológico, de modo a limitar a atividade dos linfócitos.

A clonagem terapêutica apresenta-se como uma ferramenta promissora para o tratamento de várias doenças, inclusive a esclerose múltipla, visando a limitação da progressão degenerativa do tecido nervoso. Entretanto, muitas questões legais e éticas ainda precisam ser discutidas para o amplo emprego desta técnica.

REFERÊNCIAS

BARROSO, Sabrina Martins. *et al.* Dificuldades na avaliação neuropsicológica de pacientes com Esclerose Múltipla. **Revista de Neurociências**, v. 21, n. 1, p. 53-59, 2013.

MORALES, Rogério de Rizo. *et al.* Qualidade de vida em portadores de Esclerose Múltipla. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n. 2, p. 454-460, 2007.

OLIVEIRA, Enedina Maria Lobato; SOUZA, Nilton Amorim. Esclerose Múltipla. **Revista de Neurociências**, v. 6, n.3, p. 114-118, 1998.

PETRACCA, Maria. *et al.* Monitoring Progressive Multiple Sclerosis with Novel Imaging Techniques. **Neurology and Therapy**, v. 7, n. 2, p. 265-285, 2018.

POLMAN, Chris. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. **Annals of Neurology**, v. 58, n. 6, p. 840-846, 2005.

RICE, Claire M. *et al.* Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. **Stem Cells**, v. 382, p. 1204-1213, 2013.

SCOLDING, Neil J. *et al.* Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. **Brain**, v. 140, n. 11, p. 2776- 2796, 2017.

ZATZ, Mayana. Clonagem e células-tronco. **Estudos Avançados**, v. 18, n. 51, 2004.