



## Estudo revela mecanismos imunológicos responsáveis pela cura da esclerose sistêmica

29 de março de 2017

José Tadeu Arantes | Agência

**FAPESP** – A esclerose sistêmica é uma doença autoimune caracterizada pelo ataque do sistema imunológico ao tecido conjuntivo. O sintoma mais evidente é a perda de elasticidade e o enrijecimento da pele. Porém, nas formas mais graves, pode ocorrer também a falência das funções renal, pulmonar e cardíaca, levando o paciente a óbito.

O tratamento convencional com drogas imunossupressoras apresenta alta incidência de efeitos colaterais e baixo índice de êxito. A maioria dos pacientes não responde bem, e nos casos mais graves a mortalidade cinco anos após o diagnóstico pode chegar a 50%. Daí o interesse no desenvolvimento de terapias alternativas, como o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Usando o vocabulário da informática, os estudiosos caracterizam esse procedimento alternativo como um *resetting*. O sistema imunológico é inteiramente “desligado” e, depois, “religado”, para que passe a funcionar adequadamente.

Um estudo, conduzido na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), investigou como o transplante é capaz de produzir um novo sistema imunológico. E por que a maioria dos pacientes responde positivamente ao procedimento, mas alguns não. A pesquisa foi realizada pelo doutorando [Lucas Coelho Marlière Arruda](#), sob a orientação da professora [Maria Carolina de Oliveira Rodrigues](#), com apoio da FAPESP: [“Estudo dos mecanismos imunológicos envolvidos na resposta terapêutica de pacientes com esclerose sistêmica ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas”](#).

Apresentado em congressos nacionais e internacionais, o estudo recebeu nada menos do que quatro prêmios em 2016: Posters of Merit, das Federations of Clinical Immunology Societies (Boston, EUA); Primeiro Lugar no Concurso de Temas Livres do XXXIII Congresso Brasileiro de Reumatologia, da Sociedade Brasileira de Reumatologia (Brasília-DF); Thereza Kipnis Award (maior prêmio de imunologia da América Latina para jovens pesquisadores), da

Sociedade Brasileira de Imunologia (Campos do Jordão-SP); e ASH Abstract Achievement Award, da American Society of Hematology (San Diego, EUA).

“Avaliamos dois processos de renovação do sistema imunológico. O primeiro, por meio do timo, responsável pela formação das células T. O segundo, por meio da medula óssea, responsável pela formação das células B. E buscamos entender os diversos mecanismos, celulares e moleculares, envolvidos na nova produção dessas células do sistema imunológico”, resumiu Lucas Coelho Marlière Arruda à **Agência FAPESP**.

“O estudo conduzido por Arruda se insere no programa de transplantes para doenças autoimunes do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Esse tratamento alternativo, adotado também nos Estados Unidos e na Europa, já foi aplicado por nós em cerca de 80 pacientes. Mas, embora tivéssemos muita clareza sobre o procedimento clínico, ainda não possuíamos uma explicação satisfatória para os mecanismos imunológicos envolvidos. Encontrar essa explicação foi o objetivo do estudo”, comentou a orientadora Maria Carolina de Oliveira Rodrigues.

Antes de descrevê-lo, é preciso resumir, primeiro, o passo a passo da terapia baseada no transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O transplante alogênico – isto é, com células-tronco de doadores saudáveis – é descartado, pois traz o risco de os pacientes desenvolverem a chamada “doença do enxerto contra hospedeiro” (GVHD, do inglês *graft-versus-host disease*), na qual as células transplantadas atacam tecidos do organismo receptor. Opta-se, então, pelo transplante autólogo, com células-tronco dos próprios pacientes.

A primeira etapa consiste em mobilizar essas células, por meio de diversas medicações, trazendo-as do interior dos ossos para a circulação sanguínea. Na segunda etapa, as células-tronco, que se distinguem pelo fenótipo, são identificadas, coletadas e congeladas. O procedimento é relativamente simples: o paciente fica acoplado à máquina coletora, sem sedação, como em uma transfusão de sangue comum.

Já a terceira etapa é bem mais delicada. Pois, nela, são administradas substâncias imunossupressoras em doses extremamente elevadas, visando deletar por completo todo o sistema imunológico. Para isso, na vigência da imunossupressão, o paciente precisa ficar confinado em um ambiente rigorosamente livre de patógenos, de modo que não haja o menor risco de infecção oportunista, que poderia levá-lo a óbito.

Na quarta etapa, finalmente, as células-tronco hematopoiéticas, previamente congeladas, são reinfundidas no paciente, para que possam voltar a migrar para os ossos e recriar um sistema imunológico saudável. O período total de internação para o transplante é da ordem de 20 dias.

“O objetivo de nosso estudo foi compreender como o timo e a medula óssea são reativados, ou reiniciados, após o transplante. E como isso se relaciona com o êxito ou não da terapia. Para tanto, colhemos sangue periférico dos pacientes e avaliamos marcadores moleculares de última geração: os TRECs (*T-Cell Receptor Excision Circles*), que informam sobre a atividade do timo; e os KRECs (*Kappa Deleting Recombination Excision Circles*), que informam sobre a atividade da medula”, descreveu Arruda.

Foram avaliados 31 pacientes: no pré-transplante, e, depois, a cada seis meses, até três anos após o transplante. Todos eles vinham tomando medicação imunossupressora há anos, mas sem que esse tratamento convencional impedisse a progressão da doença. Dos 31 pacientes acompanhados, 25 deles, isto é, mais de 80%, responderam bem ao transplante, e não precisaram mais recorrer à terapia convencional. “Neles, verificamos que o timo voltava a funcionar e, principalmente, a produzir células T reguladoras, que tem esse nome exatamente por regular o sistema imune. E também que a medula óssea voltava a produzir células B reguladoras, cuja função é igualmente a de regular o sistema imunológico”, informou Arruda.

“O estudo mostrou que a terapia leva a uma renovação completa do sistema imunológico e não a um simples reparo”, complementou Rodrigues. “O fato de o timo voltar a funcionar é prova disso. Porque, normalmente, o timo é muito ativo na infância; depois, quando o sistema imunológico já está constituído, torna-se inativo. O fato de voltar a funcionar, e até de aumentar de tamanho, sinaliza um processo de reconstrução do sistema imunológico.”

“Outra evidência é a mudança no repertório das células T. As novas células param de atacar o paciente e passam a atuar apenas na proteção do organismo contra agentes patogênicos, como deve ser. A terceira evidência é o expressivo aumento numérico e a maior atuação das células T reguladoras, que são fundamentais para o bom funcionamento do sistema imunológico. Mas a maior novidade trazida pelo estudo de Arruda foi a renovação também das células B”, prosseguiu a orientadora.

Nos seis pacientes que não responderam bem à terapia, essas respostas imunológicas tiveram início, mas não se sustentaram. A explicação é que, nesses casos, as células doentes não foram inteiramente eliminadas. Parte delas sobreviveu ao transplante, e, depois, voltou a se multiplicar e a agredir o tecido conjuntivo. “É importante notar, porém, que mesmo esses pacientes obtiveram um saldo positivo. Pois, antes, não respondiam bem à terapia convencional. E, após o transplante, passaram a responder”, ponderou Arruda.

A esclerose sistêmica acomete principalmente mulheres, na faixa dos 30 aos 55 anos. Trata-se de uma doença multifatorial, cujas causas envolvem tanto fatores genéticos quanto ambientais (estilo de vida, atividade profissional, alimentação, uso de medicamentos etc.).