



Mutação não hereditária atua como terapia gênica natural em paciente com doença rara

27 de agosto de 2020

Elton Alisson | Agência FAPESP – Pesquisadores vinculados ao [Centro de Terapia Celular \(CTC\)](#) da Universidade de São Paulo (USP), em Ribeirão Preto, identificaram, pela

primeira vez, uma mutação não hereditária em células do sangue de um paciente com síndrome de deficiência da GATA2 – doença rara causada por uma mutação herdada no gene que codifica a proteína homônima.

A mutação não hereditária (somática) pode ter atuado como uma terapia gênica natural, impedindo que o processo de renovação celular do sangue (hematopoiese) fosse prejudicado pela doença e que o paciente desenvolvesse as manifestações clínicas típicas, como falência da medula óssea, surdez e obstrução do sistema linfático (linfedema), estimam os pesquisadores.

Os resultados do estudo, publicado na revista *Blood* com destaque na capa e no editorial, abrem a perspectiva de utilização de terapia gênica e de mudanças no aconselhamento genético de famílias com a doença hereditária.

“Ao identificar um paciente com mutação germinativa [herdada] na proteína GATA2 é preciso pesquisar a família, porque pode haver casos silenciosos”, diz à Agência FAPESP Luiz Fernando Bazzo Catto, primeiro autor do estudo.

Catto realiza doutorado na USP de Ribeirão Preto sob a orientação do professor [Rodrigo Calado](#), coautor do artigo e integrante do CTC – um [Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão \(CEPID\)](#) financiado pela FAPESP.

O paciente foi identificado por meio do atendimento médico de seus dois filhos no Hemocentro de Ribeirão Preto.

Um dos filhos foi diagnosticado com anemia aplásica moderada – em que o organismo deixa de produzir uma quantidade suficiente de novas células sanguíneas – e artrite psoriática. O quadro de falência da medula óssea e a conseqüente queda na produção de células do sistema imune, como linfócitos e monócitos, se agravaram nos cinco anos seguintes, e ele faleceu com 27 anos por infecção pulmonar.

O sequenciamento do DNA a partir de leucócitos e fibroblastos da pele do jovem após a morte revelou que ele apresentava uma mutação germinativa no gene da GATA2 e confirmou o diagnóstico de deficiência da proteína.

Os resultados do sequenciamento de leucócitos e fibroblastos da pele do segundo filho, atendido na instituição pela primeira vez aos 25 anos e com histórico de infecções pulmonares recorrentes, hipotireoidismo, trombose e surdez, também indicaram a presença de mutação germinativa no mesmo local do gene.

A fim de identificar de qual genitor herdaram a mutação, os pesquisadores sequenciaram o DNA da mãe e do pai dos dois irmãos. Os resultados indicaram que a mãe não apresentava a alteração e o pai, com 61 anos, possuía uma mutação idêntica à dos filhos, tanto nos espermatozoides como em fibroblastos da pele. Porém, não apresentava manifestações clínicas da doença e as contagens sanguíneas e de linfócitos estavam dentro da faixa normal.

“Com essa descoberta surgiu a dúvida se o pai tinha transmitido a mutação para os filhos ou se adquiriu, mas não passou para eles”, conta Catto.

Para elucidar essa questão, foi sequenciado o DNA da medula óssea do pai para estimar a porcentagem de células do sangue normais, que fez com que não apresentasse manifestações clínicas da deficiência de GATA2, e as de remanescentes, semelhantes às dos filhos.

Os resultados do sequenciamento de última geração mostraram que 93% dos leucócitos do pai apresentavam a mutação somática que confere proteção contra as manifestações clínicas da deficiência da GATA2 e os 7% restantes carregavam a mutação associada à doença rara. “Esses 7% restantes são remanescentes do clone original”, explica Catto.

Perspectivas de tratamento

Os pesquisadores também avaliaram se a mutação somática identificada no pai era capaz de induzir a produção de células normais do sangue por um longo período. Para isso, sequenciaram linfócitos T, que têm uma longa vida útil.

Os resultados das análises mostraram que a mutação somática ocorreu no início da vida dessas células e do desenvolvimento de células-tronco hematopoiéticas – com potencial para a formação do sangue.

“É muito provável que o pai adquiriu essa mutação somática no sangue há muito tempo”, estima Catto.

Já para avaliar se as células sanguíneas do paciente são capazes de manter a atividade também por um longo tempo foi medido o comprimento telomérico de leucócitos do sangue periférico. Os telômeros são estruturas existentes nas pontas dos cromossomos que servem para proteger o DNA. Toda vez que a célula se divide, essas estruturas diminuem de tamanho, até um momento em que a célula não consegue mais se proliferar e morre ou entra em senescência. Mas os resultados da pesquisa indicaram que os telômeros dos leucócitos analisados eram longos.

“Isso indica que essas células sanguíneas são capazes de manter a atividade por um longo tempo, sem serem exauridas”, explica Catto.

Uma das hipóteses levantadas no estudo é que a existência da mutação somática em células sanguíneas e a recuperação do processo de renovação celular do sangue promovido por ela podem ter contribuído para o paciente não apresentar manifestações extra-hematológicas da síndrome de deficiência de GATA2, como surdez, linfedema e trombose. Dessa forma, a recuperação precoce da hematopoese em pacientes com a doença por transplante ou, futuramente, por terapia gênica pode ser benéfica e evitaria outras complicações clínicas, sugerem os autores do estudo.

“O paciente fez uma terapia gênica natural. Basicamente, ele fez um ensaio experimental que abre a perspectiva, agora, de mimetizar esse fenômeno em estudos de terapia gênica em pacientes com GATA2 em médio prazo”, avalia Calado.

Além de contribuições para avanço no tratamento da doença e no aconselhamento genético de pacientes, o estudo também amplia o entendimento da biologia das células-tronco hematopoiéticas, afirma Calado.

“Os resultados do estudo permitem avançar no entendimento de como as células-tronco conseguem se recuperar, consertando um defeito genético inicial”, ressalta.

O artigo *Somatic genetic rescue in hematopoietic cells in GATA2 deficiency* (DOI: 10.1182/blood.2020005538), de Luiz Fernando B. Catto, Gustavo Borges, André L. Pinto, Diego V. Clé, Fernando Chahud, Barbara A. Santana, Flavia S. Donaires e Rodrigo T. Calado, pode ser lido por assinantes da revista *Blood* em <https://ashpublications.org/blood/article->

[abstract/136/8/1002/461035/Somatic-genetic-rescue-in-hematopoietic-cells-in?redirectedFrom=fulltext](https://pubs.asco.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15.21).

E o editorial *Natural gene therapy in hematopoietic disorders: GATA too*, de autoria de Marjolijn C. Jongmans e Roland P. Kuiper, pode ser lido em

<https://ashpublications.org/blood/article/136/8/923/463248/Natural-gene-therapy-in-hematopoietic-disorders>.