


# ciência

PESQUISA APONTA MUTAÇÃO GENÉTICA EM PROTEÍNA COMO UMA DAS CAUSAS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DE CÉLULAS T

## O x da questão



A identificação de mutação genética em uma proteína envolvida na maturação de células do sistema imunológico pode ser o ponto de partida para a definição de novos esquemas terapêuticos para a leucemia linfóide aguda (LLA) de células T – neoplasia que atinge, sobretudo, crianças e adolescentes. A descoberta é resultado de estudo inédito coordenado pelo Centro Infantil Boldrini, de Campinas, em São Paulo, e desenvolvido em parceria com o Laboratório Nacional de Biociências; o Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, em Portugal; o Instituto Nacional de Câncer, dos Estados Unidos; e o Sophia Children’s Hospital, da Holanda. Os resultados, publicados em setembro na prestigiada revista *Nature Genetics*, descrevem, pela primeira vez, alteração molecular de uma proteína que leva à proliferação descontrolada de células defeituosas, causando a doença.

Priscila Pini Zenatti, pesquisadora do Centro Infantil Boldrini, que desenvolveu o estudo durante seu doutorado, explica que a proteína em questão (chamada interleucina 7 ou IL7R) exerce papel fundamental para a formação e o amadurecimento das células de defesa do organismo, os linfócitos T. “A mutação genética encontrada provoca ativação contínua da proteína, contrariando o processo normal de amadurecimento celular, o que leva à proliferação exagerada de linfócitos imaturos e ao desenvolvimento da LLA de células T”, descreve.

Ao longo de cinco anos, o estudo promoveu a análise genômica de amostras clínicas de 201 pacientes

“O objetivo é inativar a proteína alterada e interromper o ciclo da doença, sem afetar as células saudáveis do paciente”

ANDRÉS YUNES, geneticista pesquisador do Centro Infantil Boldrini

– 10% apresentaram a mutação na proteína IL7R. Para confirmar a relação entre a mutação genética e a ocorrência da LLA de células T, os pesquisadores avaliaram as consequências da alteração molecular em células cultivadas *in vitro* e em animais transgênicos. “Em laboratório, os camundongos que receberam o gene da proteína defeituosa ficaram doentes, desenvolveram tumores e infiltração de células leucêmicas em diversos órgãos, o que confirma o potencial leucemogênico da mutação da IL7R”, explica o coordenador do estudo, o geneticista Andrés Yunes, também pesquisador do Boldrini.

Yunes informa que, ao identificar e descrever um mecanismo molecular responsável pela ocorrência da LLA de células T, o estudo define um novo alvo para o desenvolvimento de drogas específicas para o tratamento da doença. “Agora, é preciso investigar se as mutações identificadas ocorrem ao acaso ou se há algum fator genético ou ambiental que predisponha a sua ocorrência e a progressão da célula mutante em leucemia”, adianta o pesquisador.

A oncologista Sílvia Brandalise, diretora do Boldrini e responsável pelo Protocolo Brasileiro de Leucemia Linfóide Aguda, ressalta a relevância dos resultados: “O estudo contribui para o conhecimento das diferentes vias de ativação celular envolvidas na proliferação e maturação das células linfóides. A identificação da função da proteína IL7R na patogênese da leucemia linfóide aguda de células T trará novas perspectivas para o desenvolvimento futuro de terapias alvo-específicas”, aposta.

Em ensaios experimentais realizados em células cultivadas *in vitro*, os pesquisadores avaliam o efeito de drogas já utilizadas no tratamento do câncer sobre a mutação genética da IL7R. “Os resultados são iniciais, mas apontam que algumas drogas são capazes de inibir as vias de ativação celular afetadas pela mutação genética – o que interromperia o ciclo da doença”,

revela Yunes. Para confirmar essa hipótese, os pesquisadores realizaram testes preliminares com algumas drogas, que se mostraram capazes de inativar as células portadoras da proteína alterada.

Os próximos estudos concentrarão esforços no desenvolvimento de anticorpos e novos fármacos capazes de reconhecer especificamente a proteína e vias de ativação celular afetadas pela mutação genética. “O objetivo é inativar a proteína alterada e interromper o ciclo da doença, sem afetar as células saudáveis do paciente”, conclui Yunes. ■

## LEUCEMIA

*A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos e tem como principal característica o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. Existem diversos tipos de leucemia. Podem ser crônicas, com evolução lenta e gradual, ou agudas, quando o número de células defeituosas multiplica-se rapidamente e a doença agrava-se em curto intervalo de tempo. Crônicas ou agudas, as leucemias são identificadas também de acordo com os glóbulos brancos que afetam: linfóides ou mielóides.*

*Combinando as duas classificações, existem quatro tipos mais comuns da doença. A leucemia mielóide crônica se desenvolve vagarosamente e acomete principalmente adultos; enquanto a leucemia mielóide aguda avança rapidamente e ocorre em adultos e crianças. A leucemia linfóide crônica se desenvolve vagarosamente, raramente é identificada em crianças, sendo diagnosticada principalmente em pessoas com mais de 55 anos. A leucemia linfóide aguda, por sua vez, agrava-se rapidamente e é o tipo mais comum em crianças pequenas, ocorrendo também em adultos.*

*O tratamento da leucemia tem como objetivo a destruição das células leucêmicas, para que a medula óssea volte a produzir células normais. Atualmente, o esquema terapêutico inclui a associação de medicamentos (poliquimioterapia), o controle das complicações infecciosas e hemorrágicas e a prevenção ou o combate da doença no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal). Em alguns casos, é indicado o transplante de medula óssea.*