

Editorial / Editorial

Perspectivas de terapia celular na esclerose lateral amiotrófica

Perspectives of cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis

Júlio C. Voltarelli

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) deriva seu nome das características predominantes da doença: processo degenerativo, esclerótico dos neurônios motores das porções laterais (corno anterior) da medula espinhal, juntamente com o córtex motor e o trato piramidal, levando a fraqueza e atrofia musculares (amiotrofia), associadas a fasciculações e espasticidade. Tem caráter progressivo, levando à morte em três a quatro anos após o início dos sintomas (dois a três anos após o diagnóstico definitivo), por comprometimento da musculatura respiratória. Não há nenhuma terapia eficaz para evitar esta evolução inexorável e, dentre as inúmeras já testadas, a única que, em estudos prospectivos controlados, conseguiu retardar a progressão da doença, ainda assim em apenas alguns meses, foi o riluzol (Rilutek), um inibidor da via glutamatérgica no SNC (*N Engl J Med* 1994;330:585 e *Lancet* 1996;347:1.425). Até o presente, esta é a única droga liberada pelo FDA para tratamento da ELA.

A etiopatogênese da ELA não é conhecida, vários fatores genéticos, ambientais e endógenos parecem contribuir para o desencadeamento e evolução da neurotoxicidade na doença, que poderia ser mediada por múltiplos mecanismos: radicais livres oxidativos, incluindo o óxido nítrico, agregados protéicos intracitoplasmáticos, apoptose mediada pela via Fas-Fas ligante, acúmulo aberrante de neurofilamentos, excitotoxicidade mediada pelo glutamato, anormalidades no transporte axonal retrógrado e deficiência de fatores neutróficos (*Annu Rev Neurosci* 2004;27:723). A descoberta da mutação SOD1 (superóxido dismutase-1), por Siddique e cols (*New Engl J Med* 1991; 324:1381 e *Nature* 1993;362:59), permitiu a identificação da forma genética da doença, que afeta 5% a 10% dos pacientes, e a criação de um modelo experimental da ELA (camundongo transgênico para SOD1), que possui muitas características da doença adquirida ou esporádica. Recentemente, a contribuição de fatores inflamatórios e imunológicos e a participação das células ac-

sórias, principalmente a microglia, na patogênese da ELA têm sido bastante exploradas em estudos clínicos e experimentais (*Muscle Nerve* 2002; 26: 459 e *Exp Neurol* 2004;187:1). O principal defensor desta hipótese, Stanley Appel, do Baylor College of Medicine, em Houston-TX, EUA, considera a inflamação, mediada imunologicamente, como o gatilho terciário e final (*third hit*) da morte neuronal na ELA, desencadeada, em uma fase inicial, pela predisposição genética e pelos fatores metabólicos citados acima (www.fromthelab.net/vol02/is7/03july_n2.htm e *Ann Neurol* 2004; 55: 221).

Baseando-se na hipótese patogênica mencionada acima, drogas antiinflamatórias foram testadas, com sucesso, em modelos animais de ELA (*Ann Neurol* 2002; 52:771 e *Nature* 2002;417:74) e estão sendo investigadas na doença humana. Adotando uma estratégia terapêutica mais radical, dentro da mesma hipótese, o grupo do Baylor College realizou o único estudo conhecido de infusão sistêmica de células-tronco hematopoéticas (CTH) na ELA. Essas células eram coletadas do sangue periférico de irmãos HLA-idênticos e infundidas no paciente após um condicionamento submieloablativo com irradiação corporal total (450 cGy), fludarabina (120 mg/m²) e ATG equina (40 mg/kg). Seis pacientes foram transplantados em fase intermediária da doença (entre um e dois anos após o início dos sintomas); na metade deles, não houve benefício evidente da terapia, tendo ocorrido dois óbitos, mas, na outra metade, houve desaceleração da doença em dois pacientes, 22 e 36 meses após o transplante e estabilização em outro, após 21 meses. Em um paciente do primeiro grupo, com a forma mais grave da ELA (bulbar), a necrópsia mostrou a presença de células do doador no SNC (17% a 25% na medula espinhal e tronco cerebral) e aumento do infiltrado inflamatório e da expressão da quimiocina MCP-1 no SNC em relação a controles sem doença neurológica e a pacientes com ELA não-transplantados (*Appel, comunicação pessoal*). Será

Coordenador da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
E-mail: jcvoltar@fmrp.usp.br

interessante comparar esses resultados com achados histopatológicos de pacientes que tiveram melhor resposta ao TCTH, para verificar se este promoveu redução do processo inflamatório. O Dr. Richard Burt, da Northwestern University, em Chicago, EUA, submeteu ao FDA outro protocolo clínico de TMO alogênico submieloablativo empregando, como condicionamento, ciclofosfamida (50 mg/kg), fludarabina (150 mg/kg) e CAMPATH (90 mg). Finalmente, dois casos esporádicos de TCTH autólogo estão registrados no EBMT/EULAR, na Basiléia, com progressão da doença e morte dos pacientes.

Outras tentativas de terapia celular em modelos animais ou pacientes com ELA envolveram a injeção endovenosa de células humanas de cordão umbilical em camundongos com a forma genética da doença (mutantes SOD1), com prolongamento significativo da sobrevivida (*Life Sciences* 2000; 67: 53-59, *J Hematother SC Res* 2003; 12: 255-270) e a injeção local ou sistêmica de CTH autólogas, com discreta melhora sintomática, mas sem impacto documentado na sobrevivida (*J Hematother SC Res* 2001; 10: 913-915, *ALS and other NMD* 2003; 4: 158-161, *Cytherapy* 2004, 6: 431). Enquanto não emerge uma terapia eficiente para interromper o progresso da doença e melhorar a sobrevivida, os pacientes se tornam presas fáceis de terapias não comprovadas, aparentemente miraculosas, mas que, no fundo, têm apenas interesse comercial.

No contexto de uma doença crônico-degenerativa do SNC com provável patogênese imune-inflamatória e inexoravelmente fatal, não causa surpresa a emergência de várias tentativas terapêuticas, mencionadas acima, objetivando reparação tecidual e modulação do processo inflamatório. Em uma revisão recente (*Lancet* 2004; 364: 200), foram apontados os requisitos mínimos para se iniciarem investigações clínicas para ELA com células-tronco e foi destacado que, tendo as células-tronco hematopoiéticas de pacientes com ELA capacidade proliferativa normal, elas poderiam ser injetadas por via sistêmica e alcançar o sistema nervoso central.

No Brasil, movidos pelos resultados encorajadores obtidos com o TCTH autólogo em doenças auto-imunes (DAI), principalmente do SNC (esclerose múltipla) (*Bone Marrow Transplantation* 33 (Suppl 1) 2004; S145) e pela pressão desesperada de pacientes e familiares, um grupo de especialistas (neurologistas, hematologistas, imunologistas e cientistas básicos) começou a se reunir no 1º semestre de 2004 para discutir a possibilidade de se implementar um protocolo de terapia celular para ELA no país. A decisão mais difícil e demorada foi a de testar uma forma de terapia potencialmente fatal (TCTH com imunossupressão agressiva) em uma doença com patogênese tão críptica e com tão poucos resultados experimentais. Predominou a idéia, entretanto, de que, havendo uma possibilidade, mesmo remota, de que o processo imune-infla-

matório desempenhe um papel importante na evolução da doença e que possa ser modulado pela terapia celular e imunossupressora, esta deveria ser tentada, num contexto prognóstico tão sombrio como o da ELA. Decidiu-se, assim, após várias reuniões, que culminaram com uma sessão de debates no último Congresso Brasileiro de TMO, em Curitiba, com a participação marcante de Sérgio Giralti e Mary Flowers, organizar, inicialmente, um estudo de fases I/II com quatro grupos experimentais: 1) um com TCTH autólogo, 2) outro alogênico submieloablativo, utilizando, nestes dois braços, o mesmo esquema de condicionamento da *Northwestern University* citado acima (ciclofosfamida, fludarabina e CAMPATH) e medula óssea como fonte de CTH, para se ter uma maior contribuição de células mesenquimais, 3) um com injeção intra-arterial de CTH autólogas na medula espinhal e 4) outro com uma combinação de drogas antiglutamatérgicas (memantina + riluzol). Está programado, para novembro próximo (20/21), antes do início dos transplantes, um *workshop* operacional, com a presença dos Drs. Burt e Siddique, para se discutir aprofundadamente o protocolo final e, assim, validá-lo para ser usado nos pacientes brasileiros.

Não temos ilusões sobre as enormes dificuldades, de várias naturezas, que se interpõem ao nosso objetivo final, que é o de desenvolver uma forma de terapia que interrompa a progressão inexorável da ELA. Desde a falta de eficácia das terapias propostas, como ocorreu em vários outros estudos clínicos nesta doença, até diversos obstáculos logísticos e operacionais (dificuldade de aprovação do protocolo nas comissões de ética em pesquisa locais e na Conep, falta de leitos suficientes para transplante, de financiamento pelo SUS e pelos convênios, de disponibilidade do CAMPATH no mercado nacional, etc, etc) conspiram contra o sucesso desta empreitada. Entretanto, estamos esperançosos em superar essas dificuldades, como fizemos com o protocolo de TCTH para DAI e outros e, no mínimo, vislumbrar, com esta investigação inicial, um caminho que nos leve, num futuro não muito distante, a alcançar aquele objetivo tão importante para os pacientes. E estamos certos de, mais uma vez, colocar a Medicina brasileira na vanguarda da investigação clínica em um dos campos mais promissores da ciência atual.

Agradecimentos

À FUNDHERP, FAEPA-HCRP, FAPESP, CNPq e FINEP pelo apoio financeiro e aos Drs. Stanley Appel (Baylor College of Medicine, Houston, EUA), Richard Burt (Northwestern University, Chicago, EUA), Alan Tyndall (EBMT/EULAR, Basiléia, Suíça) e Dominique Bourdessoli (Limonges, França) pelo fornecimento de informações não publicadas.

Publicado a convite do editor.