

Distrofia Muscular de Duchenne

DONA CIÊNCIA



gibi

12



apresenta:

DONA CIÊNCIA

Distrofia Muscular de Duchenne

Idealizadora: Monica L. Andersen

Autor do texto: Gustavo Moreira

Ilustração: Mônica Oka

Revisão: Kimi Tumkus

Olá! Eu sou
a Dona Ciência e tenho
várias histórias interessantes
para contar a vocês!
Em cada gibi vou mostrar como
a sociedade é beneficiada com
as descobertas feitas
pelos cientistas!

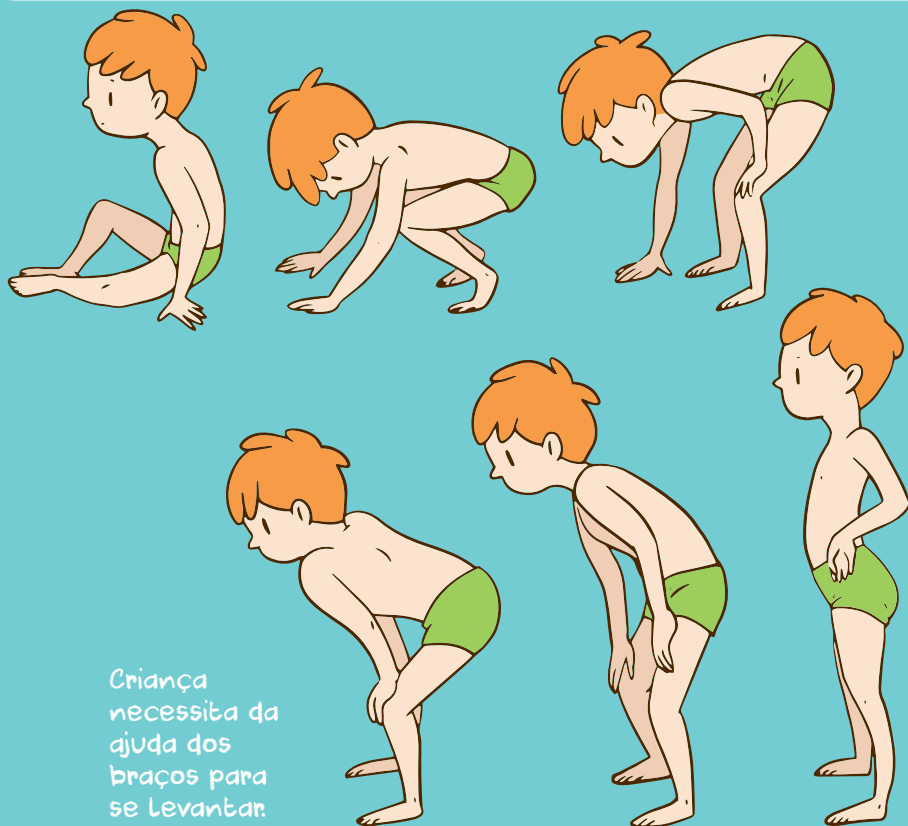


Neste gibi vou
contar sobre uma
doença chamada

**DISTROFIA
MUSCULAR.**

DISTROFIA MUSCULAR

A distrofia muscular é uma doença genética rara que acomete os músculos de todo o corpo, levando à fraqueza muscular, dificuldade de caminhar, problemas respiratórios e cardíacos.

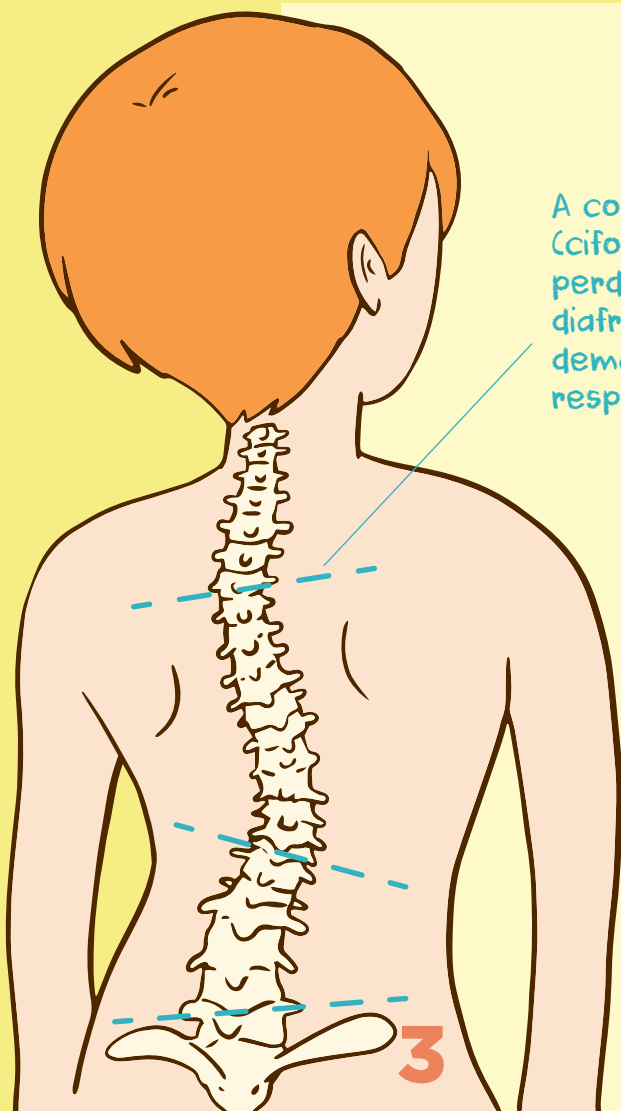


Criança
necessita da
ajuda dos
braços para
se levantar.

A fraqueza dos músculos aparece em meninos por volta de quatro anos. Inicialmente, há perda da força dos músculos das pernas e do quadril. Esses meninos apresentam dificuldade para caminhar, subir escada ou mesmo para levantar-se do chão.

CIFOESCOLIOSE

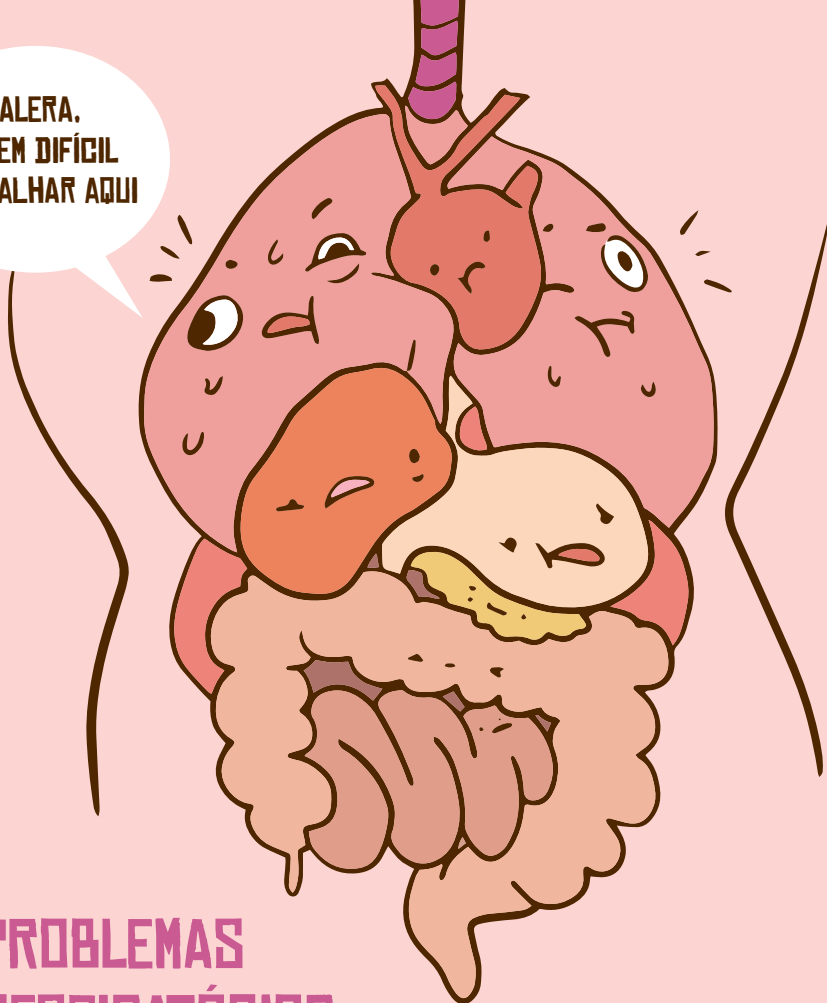
Esta fraqueza muscular piora, levando à dificuldade de permanecer em pé. Por volta de 12 anos, não são mais capazes de caminhar sozinhos e necessitam de cadeira de rodas para locomoção. A perda da força dos músculos do tronco e braços se intensifica na adolescência.



A coluna fica torta (cifoescoliose) e há perda da força do diafragma e dos demais músculos respiratórios.



GALERA,
TÁ BEM DIFÍCIL
TRABALHAR AQUI



PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS

Os problemas respiratórios surgem, inicialmente, **du-
rante o sono**. Só o fato de deitar faz com que os órgãos da barriga subam e comprimam os pulmões. Além disso, o relaxamento dos músculos respiratórios que ocorre normalmente durante o sono faz a respiração ficar mais superficial e compromete a entrada e saída de ar dos pulmões. Os músculos respiratórios também são importantes para a tosse. Com a progressão da doença, a força da tosse piora e esses jovens ficam mais suscetíveis a pneumonias.

GUILLAUME-BENJAMIN-AMAND DUCHENNE

A doença foi inicialmente descrita pelos médicos italianos *Giovanni Semmola* e *Gaetano Conte* em 1836.

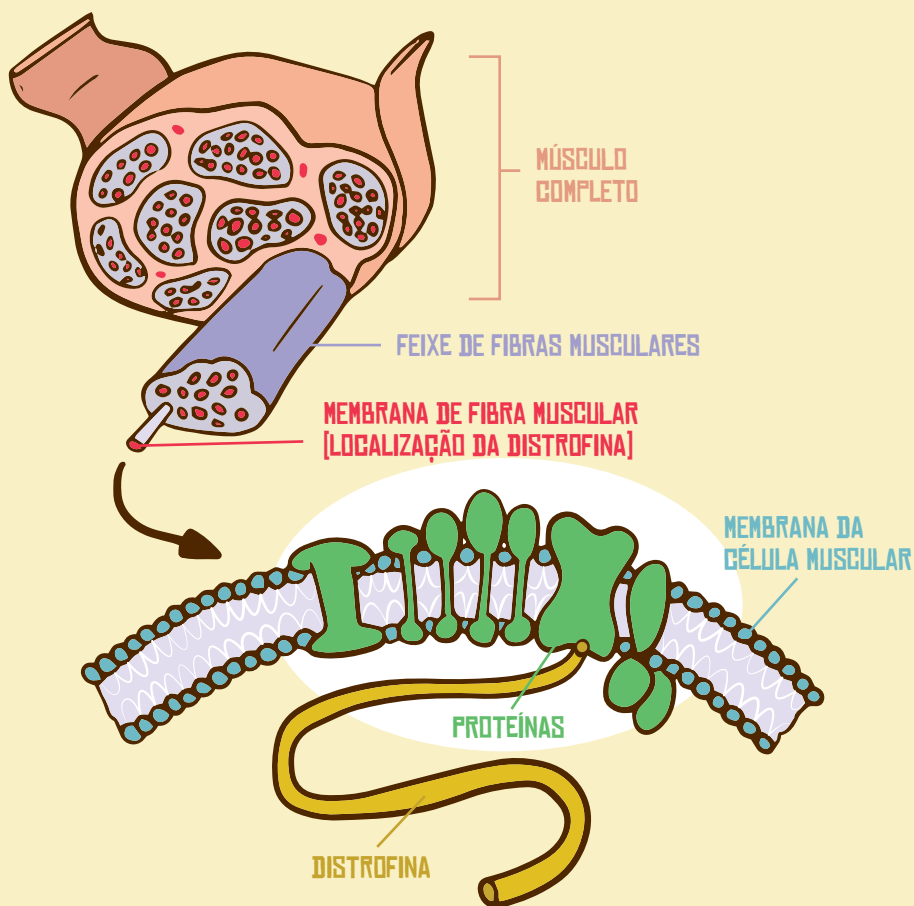
No entanto, a distrofia recebe o nome do neurologista francês *Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne* (1806–1875) que editou, em 1861, o livro *Paraplegie hypertrophique de L'enfance de cause cerebrale* contando a história detalhada de um menino com esta condição. Nos anos subsequentes, ele relatou outras 13 crianças.



Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne foi o primeiro cientista a realizar uma biópsia para obter tecido de um paciente vivo para exame microscópico.

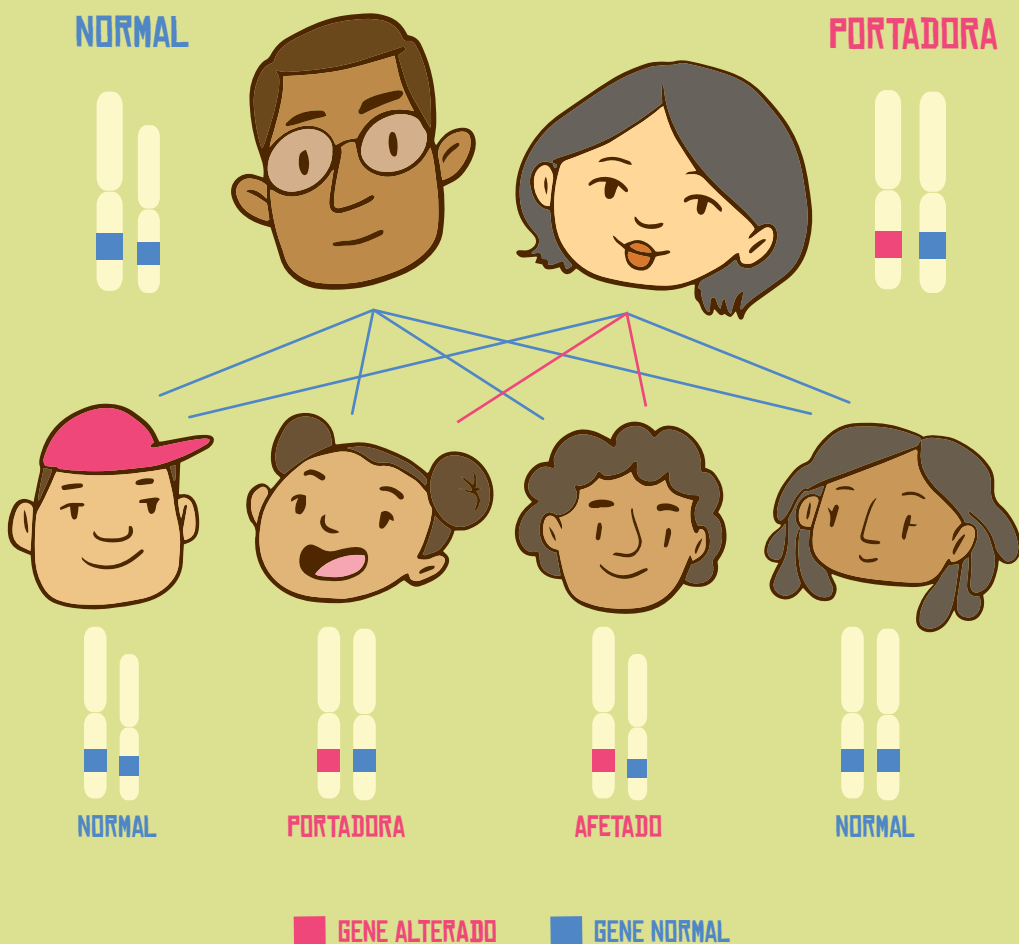
PROTEÍNA DISTROFINA

A Distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética de herança ligada ao cromossomo X, resultante de mutações (defeito) no gene DMD localizado no cromossomo X. Esse gene codifica uma proteína chamada **distrofina**. A distrofina é uma proteína essencial para manutenção da célula muscular; ela **faz a ligação** entre as **fibras do aparelho contrátil** de dentro da célula e a **membrana celular**.



HERANÇA GENÉTICA LIGADO AO CROMOSSOMO X

Na herança genética ligada ao cromossomo X, a doença ocorre exclusivamente em meninos. As mães e as irmãs não apresentam a doença, pois têm um de seus cromossomos X normal, porém, podem ser portadoras do gene DMD alterado.



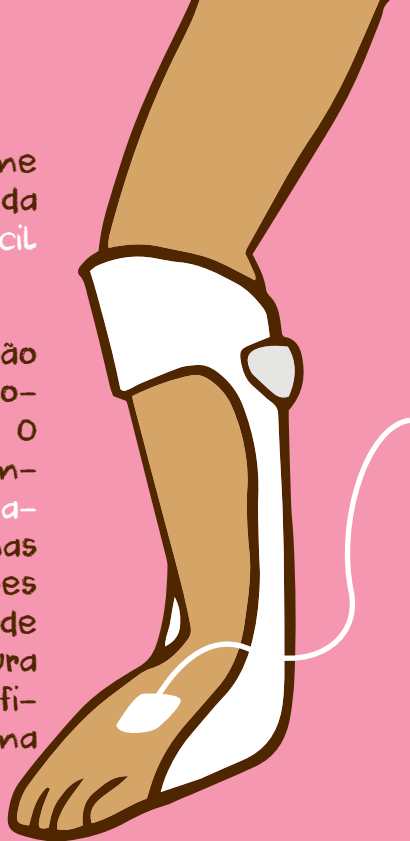
Cerca de 1/3 dos meninos com Distrofia muscular de Duchenne apresentam alterações no cromossomo X, devido a mutações novas, quando o defeito genético ocorreu após a fecundação. Nesta situação, a mãe não é portadora do gene DMD alterado.



Para o aconselhamento genético é fundamental saber o DNA (fita de código genético) materno. Se a mãe possui o gene DMD alterado a chance de ter, numa nova gestação, uma criança com Distrofia muscular de Duchenne é de 25%. No caso de mutação nova, o risco de recorrência para futuros filhos é desprezível. As irmãs de meninos com a distrofia, quando atingem a idade fértil, também necessitam realizar o teste genético para aconselhamento genético, pois têm 50% de chance de serem portadoras do gene DMD alterado.

Como a Distrofia muscular de Duchenne é uma doença rara (1 caso para cada 3.600 meninos nascidos vivos) é difícil descobrir quem tem a doença.

O diagnóstico é realizado pela avaliação clínica de especialista (médico neurologista) e realização de exames. O exame mais simples é a dosagem sanguínea de uma enzima muscular, a **creatinina fosfoquinase (CPK)**. As enzimas são proteínas que ajudam as reações químicas necessárias para a atividade normal do organismo. Como há ruptura da célula muscular, quantidades significantes da enzima CPK são liberadas na corrente sanguínea.



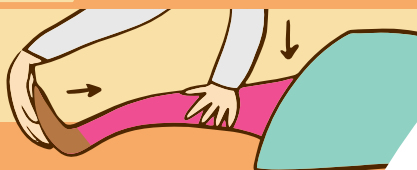
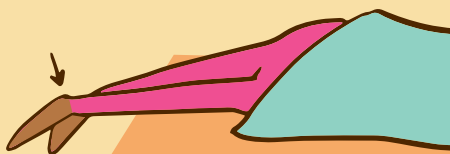
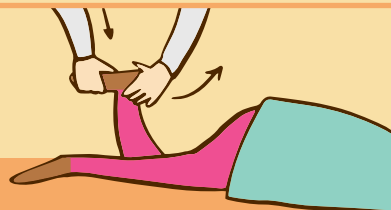
Para ter um diagnóstico mais detalhado e distinguir de outras doenças neuromusculares, pode-se realizar a condução da atividade elétrica nos nervos (**eletro-neuromiografia**), análise microscópica de um pedaço do músculo (**biopsia muscular**) e/ou teste genético (**análise do DNA**).

A Ciência avançou muito nos últimos anos. Apesar de ser uma doença degenerativa grave, já existem diversos tipos de tratamento. O tratamento abrange aspectos medicamentosos, ortopédicos, pulmonares, cardíacos, nutricionais, fonoaudiológicos e psicológicos.

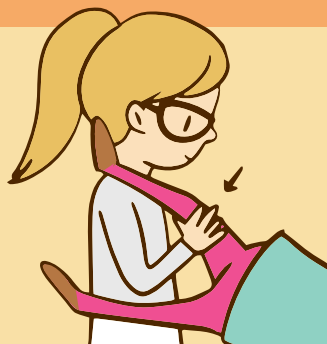
É importante o acompanhamento contínuo por especialista, de forma a saber o melhor momento de iniciar cada tipo de intervenção.



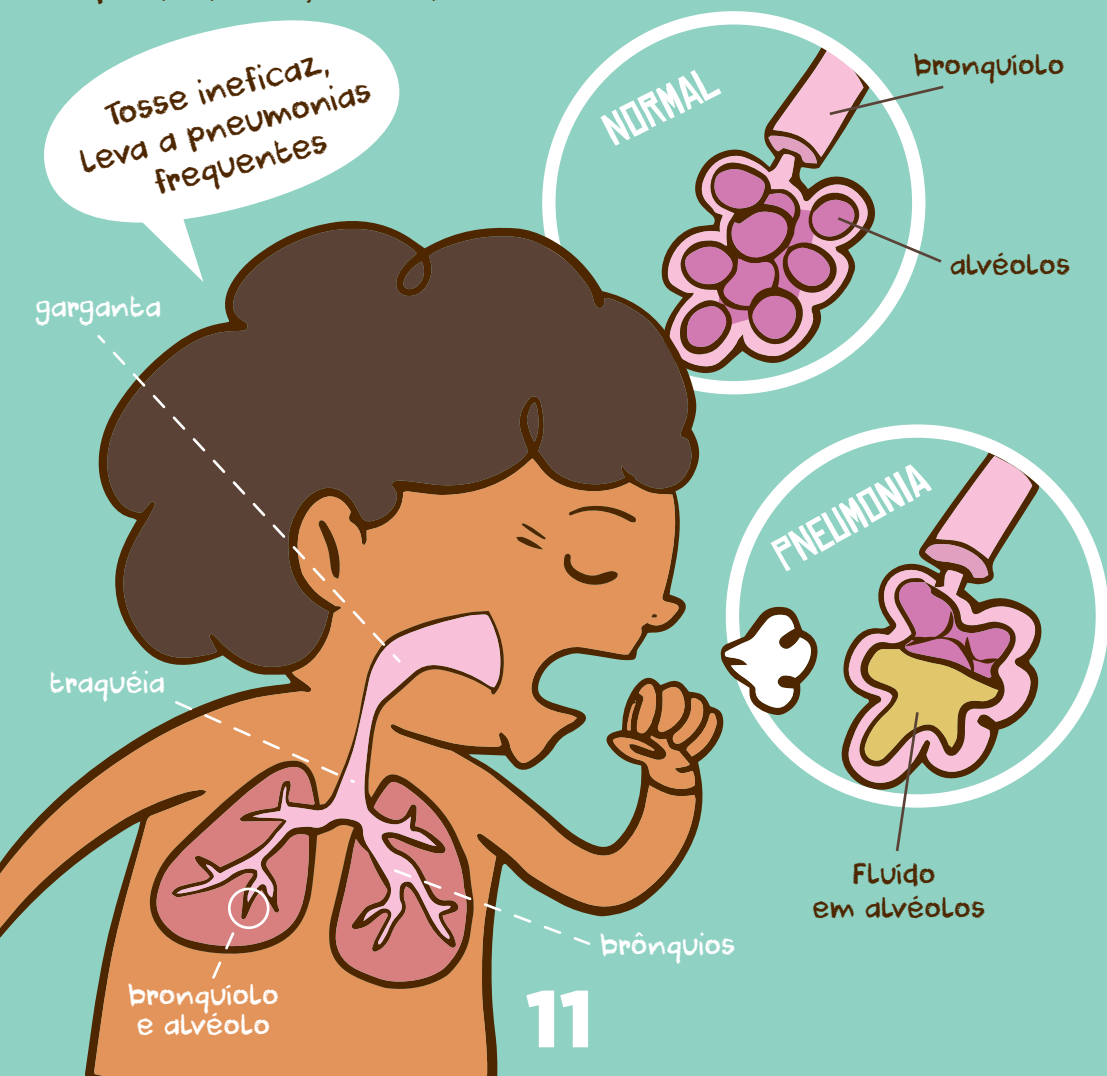
Órteses
(goteira)



As contraturas musculares são típicas da doença e podem ser amenizadas com uso de órteses e/ou exercícios de alongamento.



As biópsias musculares dos portadores de Distrofia muscular de Duchenne mostram perda de células musculares e infiltrado linfocitário. Esse último achado sugere que a inflamação pode ser um mecanismo importante na lesão muscular. Assim, pesquisadores testaram o uso de anti-inflamatórios potentes em pacientes e em modelos animais. Atualmente, já se sabe os **corticoides tem efeito de retardar a perda da força muscular**, prolongando o tempo de marcha, estabilizando a função pulmonar, prevenindo que a coluna fique torta (cifoescoliose) e limitando a perda da função cardíaca.



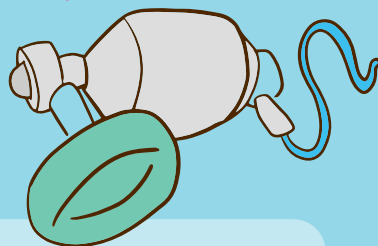
Os cientistas e médicos têm mostrado que a **cirurgia** é um tratamento de suporte para problemas específicos como retrações musculares de membros inferiores e para estabilização da coluna espinhal. A **expectativa de vida** para os portadores dessa doença, nas últimas décadas, **aumentou de 19 anos para 30 anos** graças à combinação de cirurgia de correção da escoliose e ventilação mecânica.

Máquina da Tosse

A Ciência tem ajudado muito quem tem esta doença

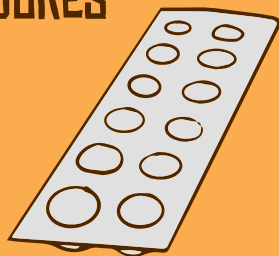
Ventilação não invasiva com máscara facial

Os portadores de Distrofia muscular de Duchenne estão em risco de apresentar complicações respiratórias como **pneumonias**, **insuficiência respiratória**, **apneia obstrutiva do sono e hipoventilação**. O tratamento dos problemas respiratórios inclui prevenção de infecções com **vacinas** (pneumococo e vírus da gripe), o uso de dispositivos para incremento da força da tosse (**bolsa de reanimação**, **compressão torácica** e **máquina da tosse**) e **ventilação mecânica com BIPAP/ventilador**.



Bolsa de reanimação e máscara. Em doenças neuromusculares são usadas para exercícios de fisioterapia respiratória, o empilhamento de ar, que objetiva melhorar a força da tosse.

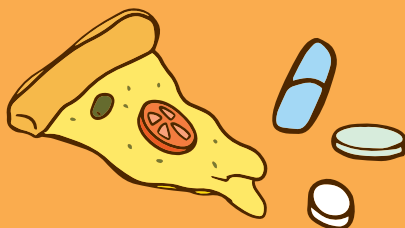
ESTES TRATAMENTOS MELHORAM TAMBÉM OS SINTOMAS RESPIRATÓRIOS E A QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES DE DISTROFIA MUSCULAR.



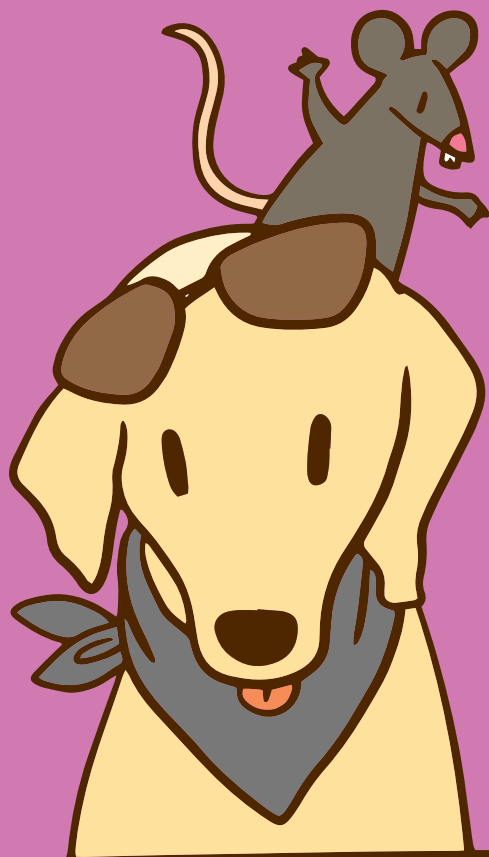
Se houver alteração da função cardíaca nos exames funcionais (eletrocardiograma, ecocardiograma), é indicado o uso de medicações que reduzem a pressão arterial e reduzem a retenção de líquidos.

Esses jovens têm mais risco de desnutrição, por dificuldade de engolir, ou de obesidade, pelo efeito da inatividade e do uso prolongado de corticoides.

Portanto, é importante verificar regularmente se eles conseguem engolir bem os alimentos e a quantidade de calorias ingeridas.



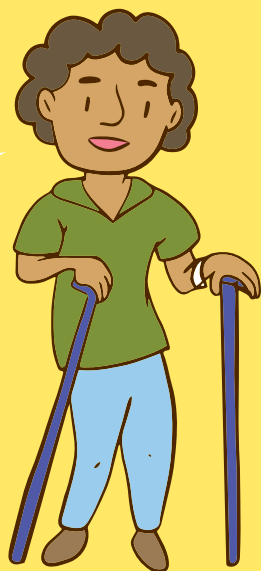
Como a Distrofia muscular de Duchenne é uma doença grave e evolutiva, muitas pesquisas feitas por cientistas estão sendo realizadas com o objetivo de se obter um tratamento da causa da doença. Existem modelos animais em camundongos MDX e cachorros da raça Golden Retriever, em que o gene responsável pela função muscular está ausente. Esses animais apresentam uma doença semelhante à dos seres humanos, permitindo realizar testes pré-clínicos com medicações ou terapias genéticas, e evitando os riscos de terapias experimentais em seres humanos. Somente aquelas medicações que comprovaram segurança e eficácia nos estudos em animais é que são testadas em seres humanos.



Os cientistas são muito cuidadosos e zelosos para que seus esforços possam contribuir para um tratamento que ajude outras pessoas. As pesquisas científicas precisam ser bem conduzidas tanto em animais como em seres humanos.



Corticoides, fisioterapia motora, cadeira de rodas, cirurgia, máquinas para aumento da força da tosse e suporte ventilatório melhoram a qualidade de vida, os sintomas e o tempo de vida dos portadores de distrofia muscular. No entanto, nenhum destes tratamentos trata a causa básica.

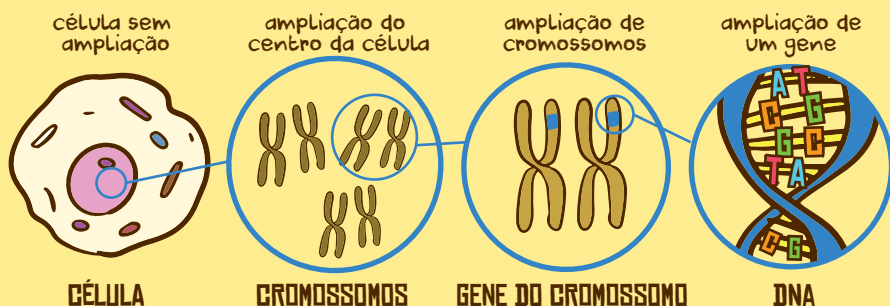


PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

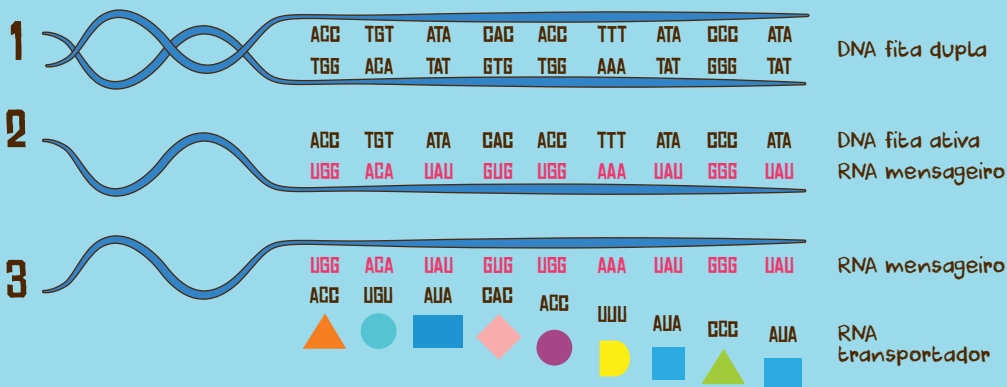
Atualmente, as esperanças estão nas terapias que objetivam corrigir o problema genético no DNA (ácido desoxidorribonucleico) ou na produção da proteína distrofina via RNA (ácido ribonucleico) mensageiro.

Diversas pesquisas em modelos animais e em seres humanos são conduzidas na procura do tratamento da causa. Ainda não têm comprovação de eficácia, mas apresentam achados promissores.

Veja alguns exemplos a seguir:

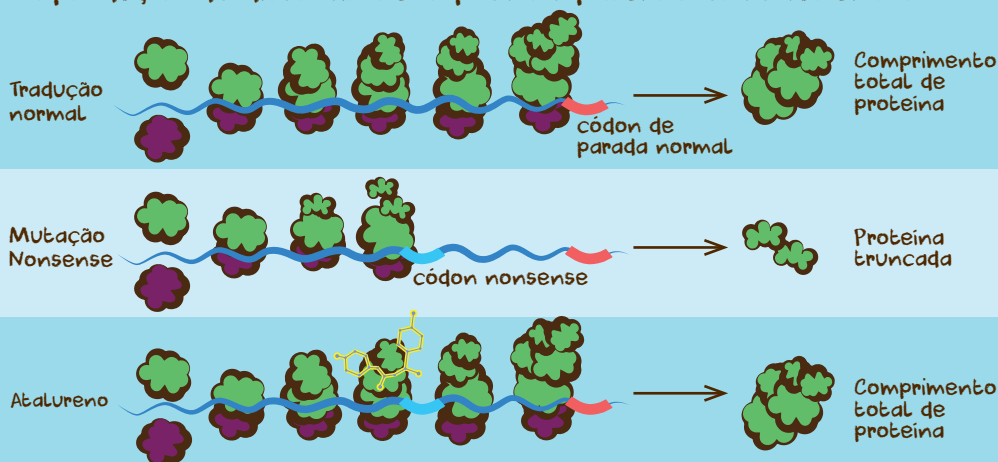


O ácido desoxidorribonucleico (DNA) é composto por cromossomos e genes. O DNA fica dentro dos núcleos das células



O DNA fita dupla (1) pode desenrolar e sintetizar um ácido ribonucleico mensageiro (2), que será a fita de leitura para a síntese de proteína. Isso é realizado com ajuda do RNA transportador (3), que não participa no código genético, mas ajuda a acoplar os aminoácidos (porção mais elementar das proteínas).

O defeito genético nem sempre é o mesmo. A maioria é por deleção (perda de um pedaço) de uma porção do cromossomo X que codifica o gene da DMD, responsável pela síntese da proteína distrofina. Cerca de 15% dos portadores de portadores da Distrofia muscular de Duchenne apresentam uma mutação (defeito genético) tipo **nonsense**, levando em parada prematura a síntese da distrofina na fita de leitura do RNA mensageiro. Isso produz uma proteína incompleta, sem função. A medicação **Atalureno** promove a leitura desta parada prematura no RNA mensageiro, levando à produção de distrofina completa e parcialmente funcional.



A mutação genética tipo Nonsense provoca a parada prematura da síntese da proteína (distrofina), produzindo proteína não funcional. O efeito da medicação é atuar no local de parada (stop) e produzir uma proteína maior, parcialmente funcional.

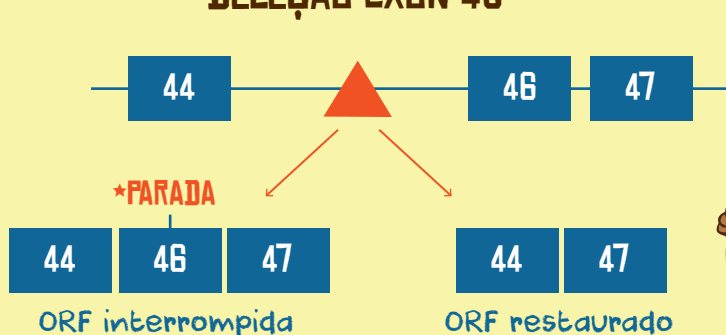
EXON SKIPPING

O código genético (DNA) é composto por introns e exons.

Os **exons** são segmentos de DNA que participam do código de leitura, como se fossem peças de encaixe. Defeitos genéticos de estrutura do DNA representam cerca de 68% dos casos de Distrofia muscular de Duchenne. Uma modalidade de **tratamento** chamado de **exon skipping** (salto de exon) pode, teoricamente, ser aplicado a uma variedade de mutações do gene DMD.

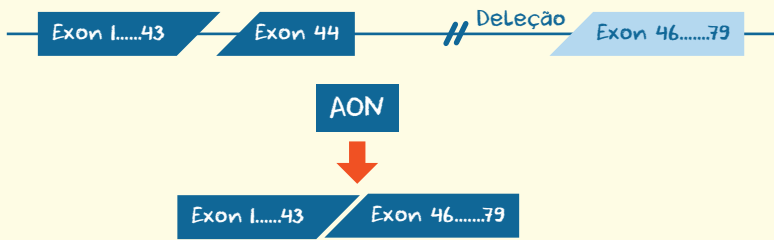
A lógica do exon skipping é **induzir o salto de um exon alvo para restaurar a fita de leitura do RNA mensageiro**. A dificuldade desta terapia está no fato da distrofina ser uma proteína grande (2,4 milhões de bases) codificada por 79 exons, podendo ocorrer diversos tipos de defeitos (deleção, duplicação, falhas pontuais) e em locais diferentes incluindo 1 ou mais exons.

DELEÇÃO EXON 45

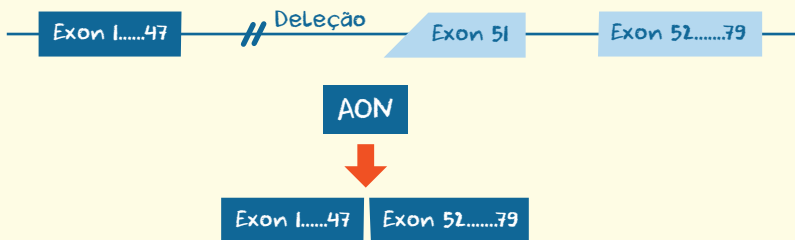


É mais
ou menos
assim





uma exclusão do exon 45 interrompe o quadro de Leitura (os exons 44 e 46 não se encaixam) e está associada à Distrofia muscular de Duchenne, enquanto uma exclusão do exon 44 e 45 mantém o quadro de Leitura (os exons 43 e 46 se "encaixariam") e está associado à Distrofia muscular de Becker. Usando AONs, o processo de emenda do pré-mRNA pode ser manipulado. Neste exemplo, os AONs direcionados ao exon 44 ocultam esse exon da maquinaria de *splicing*, fazendo com que o exon 43 seja unido ao exon 46, que restaura a estrutura de Leitura e permite a produção de uma distrofina do tipo Distrofia muscular de Becker.



O salto exônico mediado por antisense é uma abordagem específica de mutação. Por exemplo, a deleção do exon 48–50 requer o salto do exon 51 para restaurar o quadro de Leitura e permitir a produção de uma distrofina do tipo BMD.

AONs: oligonucleotídeo anti-sentido;

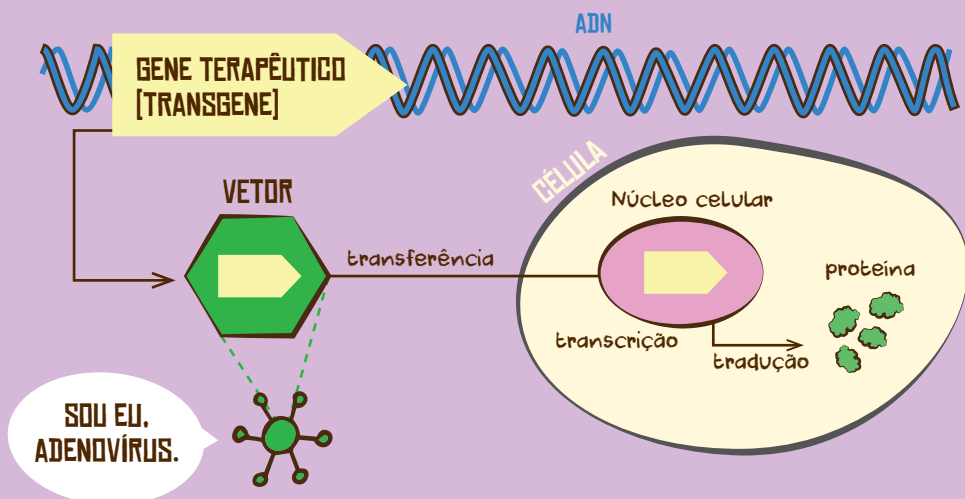
BMD: distrofia muscular de Becker;

DMD: distrofia muscular de Duchenne;

mRNA: RNA mensageiro.

GENE TERAPÊUTICO

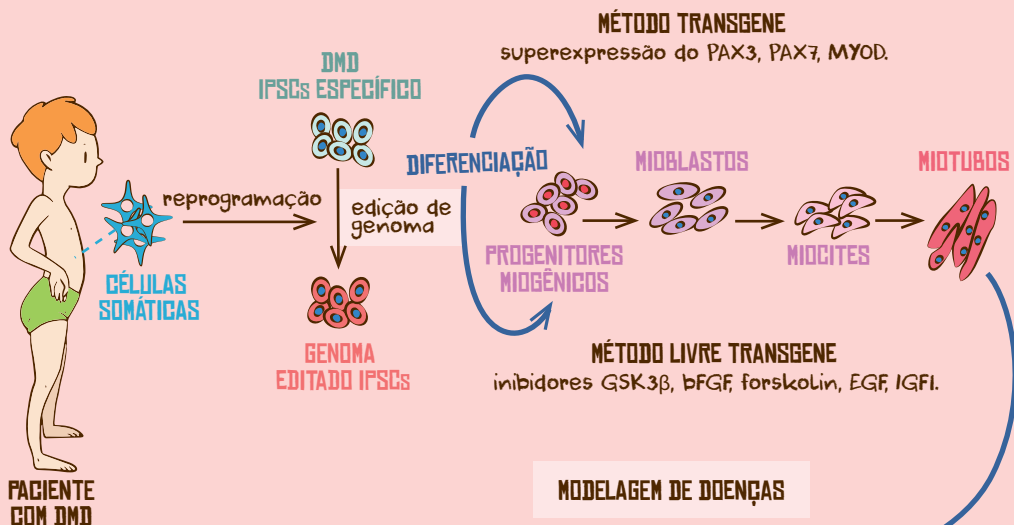
Uma alternativa para defeitos genéticos grandes (mais de 1 exon) é a inserção do **gene da distrofina**. No entanto, vários obstáculos foram encontrados durante as pesquisas. O tamanho do gene da distrofina dificulta para trabalhar na terapia genética. Usando a tecnologia CRISPR/Cas9, foram desenvolvidos genes menores, **microdistrofina** ou **minidistrofina**, que podem ser inseridos em um vetor. O vetor mais adequado atualmente é um vírus não patogênico, chamado de adenovírus.



Vetor (vírus não patogênico) que irá levar o pedaço de DNA/RNA para dentro da célula muscular do paciente.



CÉLULA TRONCO PLURIPOTENTE MODIFICADA



Outra estratégia para a entrega de sequências do gene da distrofina ao músculo é a administração de células que englobam os tecidos musculares e se fundem nas fibras musculares.

Isso é realizado com células do próprio paciente geneticamente modificadas, ou seja, manipuladas ex-vivo para expressar a proteína distrofina. Essa técnica é chamada de **células tronco pluripotentes**.

Eu, a Dona Ciência, encontro diversos desafios na vida prática. Muitas doenças que não tinham tratamento ou cura, atualmente já têm opções de tratamento. A Distrofia muscular de Duchenne é um exemplo de doença neuromuscular grave que provoca vários problemas, mas com a luta incessante de cientistas e profissionais de saúde consegue-se prolongamento do tempo de vida com qualidade.

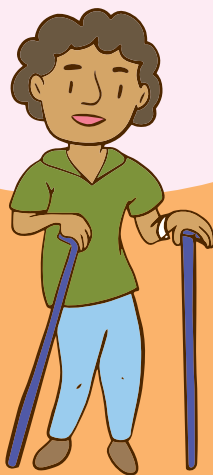


Esperamos que em breve existam novos tratamentos eficazes para todos os jovens com distrofia muscular.

OBIGADA!

MATERIAL DE ESCLARECIMENTO
SOBRE A IMPORTÂNCIA DA CIÊNCIA NO
TRATAMENTO DE DOENÇAS GENÉTICAS,
COMO A DISTROFIA MUSCULAR
DE DUCHENNE.

PARA O PAÍS SE DESENVOLVER,
É NECESSÁRIA A FORMAÇÃO SÓLIDA
DAS CRIANÇAS E JOVENS, FUTUROS
PROFISSIONAIS DESTA NAÇÃO.



Associação
Fundo
de Incentivo
à Pesquisa