

A terapia gênica de timulina baseada em nanopartículas reverte terapeuticamente a patologia chave da asma alérgica experimental.

http://146.164.63.47/alexandria_wp/artigos/

Publicado em 13 de agosto de 2020.

O presente artigo aborda a ineficácia dos tratamentos sintomáticos para a asma alérgica. Ademais, revela a terapia inalatória como meio terapêutico para tratar a principal patologia da asma alérgica, através de uma dose única de plasmídeos expressando timulina entregue em nanopartículas por via intratraqueal, normalizando todas as principais características patológicas encontradas no pulmão asmático, incluindo inflamação crônica, fibrose pulmonar e desregulação mecânica.

Nanoparticle-based thymulin gene therapy therapeutically reverses key pathology of experimental allergic asthma. Adriana L. da Silva, Gisele P. de Oliveira, Namho Kim, Fernanda F. Cruz, Jamil Z. Kitoko, Natalia G. Blanco, Sabrina V. Martini, Justin Hanes, Patricia R. M. Rocco, Jung Soo Suk e Marcelo M. Morales, 2020. Science Advances, 6: 24.

Resenha:

A asma é um distúrbio pulmonar crônico caracterizado pelo estreitamento e obstrução das vias aéreas através de um processo de inflamação e produção extra de muco. É a mais recorrente dentre as doenças crônicas pulmonares, afetando mais de 330 milhões de pessoas no mundo, e ainda hoje permanece incurável. As opções de atendimento padrão, como a administração de agentes anti-inflamatórios, não conseguem controlar efetivamente a progressão da doença. Nesse sentido, a terapia genética é um meio potencial para intervir ou mesmo reverter o desenvolvimento patológico nos pulmões asmáticos que causam risco de vida aos pacientes. Um estudo feito em camundongos demonstra que uma dose única de um nonapeptídeo tímico, chamado timulina, foi capaz de penetrar a barreira de muco obstruindo a traqueia e prevenir cascatas de respostas inflamatórias e fibróticas em um modelo de asma alérgica. A inalação é o método mais direto para a administração terapêutica. Supostamente, nesse modelo de camundongo com asma alérgica crônica foi possível reverter a inflamação e a remodelação do pulmão a partir de plasmídeos que codificam um análogo da timulina.

A pesquisa demonstra que uma única dose intratraqueal de partículas que penetram no muco transportando plasmídeos que expressam timulina normalizou todas as principais características patológicas estabelecidas de maneira estável nos pulmões asmáticos, incluindo inflamação crônica, fibrose pulmonar e perturbação mecânica. Além disso, uma única dose intratraqueal das nanopartículas medeia a expressão transgênica do plasmídeo que codifica a

timulina, por pelo menos 4 meses, o que ressalta o potencial de benefícios terapêuticos a longo prazo.

A inflamação alérgica na asma desencadeia uma infiltração pulmonar de eosinófilos, impulsionando o aumento na contagem geral de leucócitos nos pulmões do modelo de asma. No entanto, se descobriu que a terapia gênica com nanopartículas que expressam timulina reduziu as contagens de eosinófilos ao nível normal, sugerindo que a terapia efetivamente bloqueou sua infiltração nos pulmões. Assim, a redução de eosinófilos mediada por timulina provavelmente teve um papel fundamental na reversão terapêutica das respostas fibróticas e na disfunção mecânica observadas nos pulmões de camundongos.

Sabe-se que pacientes com asma grave apresentam uma contagem particularmente elevada de neutrófilos nos pulmões. Após o tratamento dos camundongos com uma dose única de nanopartículas que expressam timulina, ocorreu um leve aumento seguido de diminuição dos níveis de neutrófilos, podendo até ser comparado com o pulmão de camundongos saudáveis. Os resultados aqui sugerem que essa abordagem terapêutica, no desenvolvimento clínico, pode vir a beneficiar um amplo espectro de pacientes humanos com asma.

Os linfócitos funcionam em coordenação com outras células imunes, incluindo macrófagos. Assim, o desvio fenotípico mediado pela timulina dos macrófagos pode ser atribuído a uma redução na liberação por linfócitos e na produção de citocinas induzidas pela modificação do fenótipo. Além disso, a timulina pode ter agido diretamente sobre os macrófagos, uma vez que os macrófagos respondem diferentemente à timulina, dependendo do estado patológico *in vitro*.

Em resumo, a terapia gênica da timulina inalada por partículas penetrantes no muco reverte terapêuticamente os principais fenótipos bioquímicos, histológicos e funcionais de doenças da asma alérgica por meio de modulação direta e/ou indireta de várias células imunes, incluindo eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos.

Você pode ler o artigo "Nanoparticle-based thymulin gene therapy therapeutically reverses key pathology of experimental allergic asthma" em:

<https://advances.sciencemag.org/content/6/24/eaay7973>

Referência Bibliográfica:

DA SILVA, A.L.; DE OLIVEIRA, G.P.; KIM, N.; CRUZ, F.F.; KITOKO, J.Z.; BLANCO, N.G.; MARTINI, S.V.; HANES, J.; ROCCO, P.R.M; SUK, J.S.; MORALES, M.M., 2020. Nanoparticle-based thymulin gene therapy therapeutically reverses key pathology of experimental allergic asthma. *Science Advances*, 6: 24.

Por Raiane Marins Ribeiro e Wladimir Silva de Bulhões Carvalho

Graduandos do curso de Nutrição da UFRJ