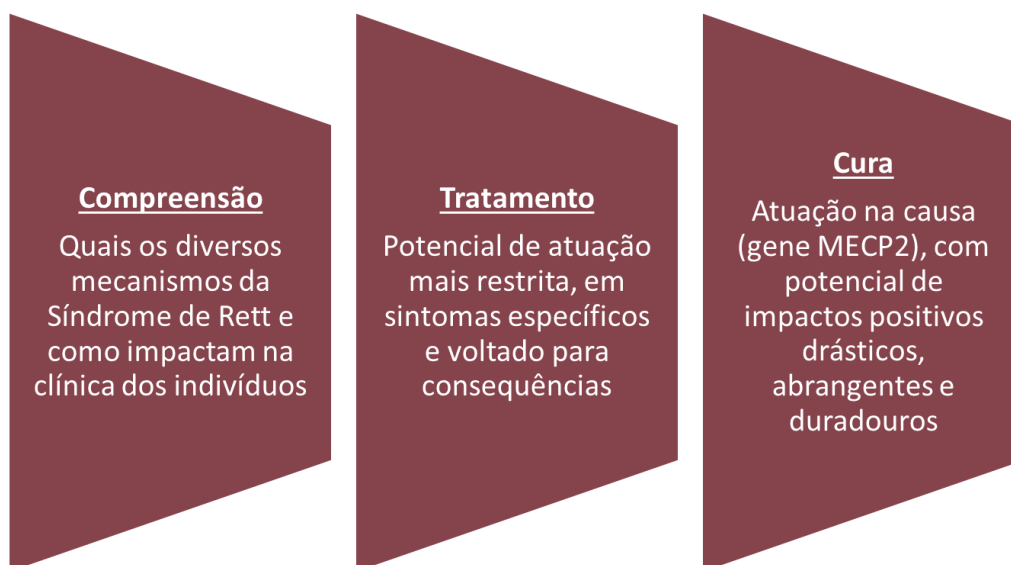


1. INTRODUÇÃO

Uma das maiores angústias para as famílias de pessoas com Síndrome de Rett é a atual indisponibilidade de tratamentos que possam efetivamente aliviar ou controlar as manifestações da síndrome. Mais do que aguardar ansiosamente a descoberta de tratamentos que possam agir sobre uma ou mais manifestações específicas (como epilepsia, problemas motores e distúrbios respiratórios, por exemplo), as famílias anseiam pela descoberta de algo que possa amenizar, reverter ou controlar o avanço de diversas manifestações de forma drástica, simultânea e duradoura de forma a melhorar significativamente a qualidade de vida das pessoas com Rett. Esses tratamentos com potencial de trazer grande impacto positivo e duradouro sobre diversas manifestações clínicas da Síndrome de Rett simultaneamente são o que se denomina, hoje, de cura.

Embora ainda não exista tratamento disponível, é importante saber que - neste exato momento - uma série de instituições e pesquisadores sérios ao redor do mundo estão trabalhando em frentes de pesquisa bastante diversificadas e abrangentes. Todo este trabalho ganhou fôlego quando os sintomas da síndrome foram revertidos em ratos, no ano de 2007. Além de impulsionar fortemente as pesquisas, a reversão dos sintomas em ratos também reforçou a percepção de que Síndrome de Rett **não é uma doença degenerativa**. De lá para cá, testes em modelos animais mostraram reversão dos sintomas em ratos já adultos, derrubando a hipótese de que o dano neuronal seria irreversível.

É difícil prever quando os sonhados medicamentos estarão disponíveis às pessoas com Rett, mas é inegável a evolução dos estudos e o crescimento dos valores investidos em pesquisa nos últimos anos, as quais podem ser divididas em:



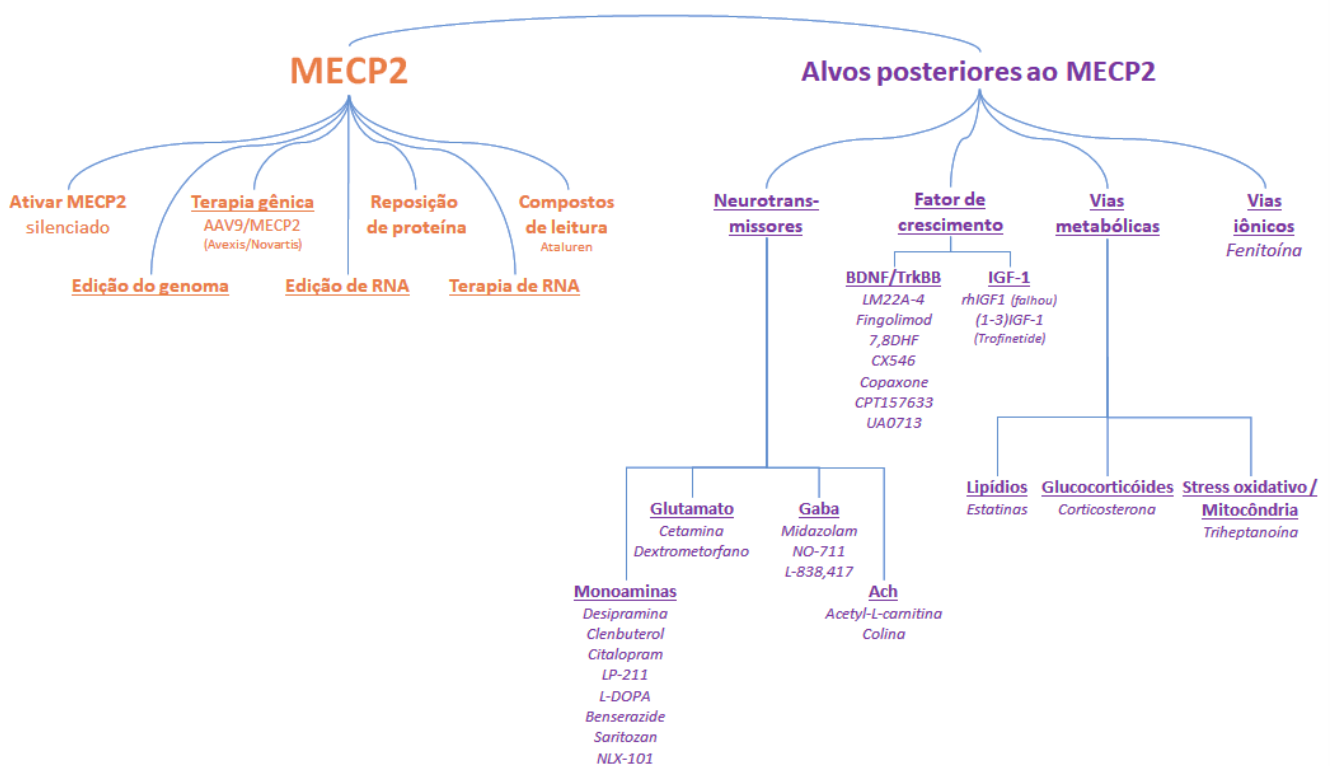
- **Compreensão**: são pesquisas que buscam compreender os mecanismos envolvidos na Síndrome de Rett e como tais mecanismos afetam o surgimento, a evolução e a severidade das manifestações da síndrome de Rett. São estas informações que direcionam ou dão pistas sobre quais caminhos seguir nas próximas fases.

- **Tratamentos:** são medicamentos que têm o objetivo de agir em mecanismos específicos da Síndrome e que, por terem atuação mais restrita, seriam capazes de impactar em manifestações específicas tais como epilepsia, problemas motores e distúrbios respiratórios. Ou seja, seriam drogas que atuariam nas consequências da Síndrome, com impacto limitado a um conjunto de sintomas ou, até mesmo, indivíduos.

- **Cura:** intervenções com foco na causa do problema, ou seja, com foco em restabelecer os níveis adequados de MECP2 no cérebro. Como visam corrigir ou compensar os problemas causados pelas mutações deste gene, tais intervenções possuem o potencial de trazer grande impacto positivo nas pessoas com Rett, atuando num conjunto maior de manifestações e não em consequências de forma isolada.

A imagem* abaixo apresenta os alvos terapêuticos e estratégias potenciais de tratamento que estão sendo estudadas ao redor do mundo para o tratamento da Síndrome de Rett. Nela se observa uma clara divisão entre pesquisas com foco na causa da síndrome e pesquisas com foco nas suas consequências.

Alvos e estratégias de tratamento



*Imagem adaptada de *Trends in Neurosciences*, February 2016, Vol. 39, No. 2

Aqui, neste material, buscamos trazer um panorama geral das iniciativas em andamento para o tratamento e cura para a Síndrome de Rett.

2. CONCEITOS INICIAIS

Antes de avançarmos, precisamos abordar alguns conceitos que são essenciais ao entendimento da Síndrome de Rett e das diversas iniciativas de pesquisa com vistas a tratamento ou cura. O primeiro deles é que, apesar da gravidade desta síndrome, algo muito importante conta a favor das pesquisas: a causa da síndrome é conhecida e isso possibilita concentrar esforços e avançar nos estudos de forma importante. A grande maioria dos indivíduos com Síndrome de Rett possuem alguma alteração no gene MECP2 (as estatísticas americanas, por exemplo, mostram que 95% das pessoas do sexo feminino com quadro clássico de Síndrome de Rett possuem alterações no MECP2). Hoje as pesquisas em busca da cura estão focadas neste gene. Desta forma, quando finalmente as terapias estiverem disponíveis, somente pessoas com mutações no MECP2 poderão receber o tratamento. Ainda assim, todo o aprendizado obtido poderá ser aproveitado em futuras pesquisas envolvendo outros genes.

Para facilitar o entendimento, vamos considerar que os genes são como receitas de bolos, só que - ao invés de bolos - são “receitas” para a produção de proteínas. Assim, o papel do gene MECP2 é instruir a produção das proteínas MeCP2. Essa proteína, em especial, é muito importante para o funcionamento cerebral e, hoje, já se sabe que a falta ou excesso desta proteína traz prejuízos ao cérebro. É sabido, também, que o MECP2 é como um maestro dentro do cérebro e tem inúmeros papéis sobre outros genes.

O gene MECP2 encontra-se no cromossomo X e é esse o motivo de encontrarmos muito mais meninas do que meninos vivendo com síndrome de Rett. Os meninos possuem cromossomos XY e as meninas, XX. Como os meninos possuem apenas um cromossomo X, se este possuir alteração no gene MECP2, a produção da proteína MeCP2 funcional não existirá. O seu organismo produzirá apenas proteínas não funcionais, o que acarreta em quadros clínicos mais severos e com maior fatalidade do que em meninas. Casos bastante raros como o de meninos com um cromossomo a mais (47XXY – que caracteriza a Síndrome de Klinefelter) também são relatados e, por possuírem uma cópia a mais do cromossomo X, desenvolvem sintomas similares às meninas com Rett. Outros casos de meninos com quadro clínico que lembra o de meninas é quando há o mosaicismosomático. Nele a mutação ocorre após a concepção, na fase de blástula e apenas as células que se derivarem da célula mutada carregam a mesma mutação.

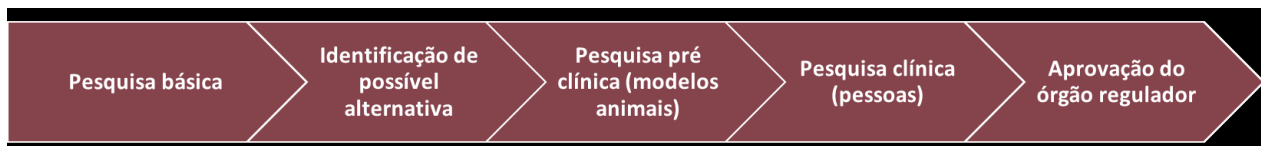
As meninas possuem dois cromossomos X. Mas... imaginem uma orquestra com 2 maestros! Para solucionar isso, o organismo das meninas silencia um dos cromossomos X em cada uma das células, fazendo com que apenas um X instrua a produção da proteína MeCP2. O resultado disso é que apenas 50% dos cromossomos X das meninas são ativos na produção do MeCP2 e a proporção destes genes que são sadios ou mutados (lembrando que cada célula delas carrega um X com a mutação e outro sem) é uma verdadeira loteria que resulta nos diversos sintomas da Síndrome de Rett.

Esse conceito é chamado de silenciamento ou inativação do cromossomo X e será importante mais à frente no que diz respeito aos tratamentos em desenvolvimento. Mas, por hora, podemos afirmar que este silenciamento explica grande parte das diferenças observadas entre as meninas, em conjunto com o tipo de mutação encontrado. Acredita-se que algumas alterações genéticas fazem com que a proteína defeituosa produzida pelo indivíduo seja parcialmente funcional. Mas, o que provavelmente mais tem influência nas diferenças do fenótipo (características clínicas) das meninas é o silenciamento do gene no cromossomo X, que ocorre de forma aleatória no organismo, “desligando” um dos dois cromossomos X sem saber se é o sadio ou o defeituoso. Quanto maior a proporção de genes defeituosos desligados e genes perfeitos ativos, menor o comprometimento clínico. O contrário também é verdadeiro. Meninas que possuem mais genes perfeitos silenciados apresentam quadros mais severos de síndrome de Rett.

Como se chegou à conclusão acima? Um caso raro de gêmeas idênticas com Síndrome de Rett em Baltimore, no Estados Unidos. As meninas possuem exatamente a mesma mutação genética e são muito diferentes. Uma delas é extremamente funcional (lê e escreve) e a outra apresenta um quadro muito severo. E a explicação para este caso é que a gêmea mais funcional teve mais genes defeituosos silenciados do que a outra que, por ter mais genes saudáveis silenciados desenvolveu um quadro clínico mais grave.

3. O CAMINHO DA PESQUISA

O desenvolvimento de medicamentos é escalonado em fases que podem ser colocadas de forma simplificada como no esquema abaixo. Cada país possui um órgão regulador que estabelece requisitos para o desenvolvimento de produtos de investigação (sejam medicamentos ou produtos biológicos) e que fiscaliza o cumprimento de tais requisitos e avalia os produtos de investigação para determinar se são seguros e eficazes. O benefício de um produto de pesquisa supera os riscos de seu uso? A principal preocupação, e com razão, é a segurança da população em geral, protegendo os pacientes de potenciais danos transitórios ou permanentes. Exemplos dessas entidades reguladoras são a ANVISA, no Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e o FDA nos Estados Unidos (Food and Drug Administration).



A **pesquisa básica** equivale às pesquisas relativas à compreensão dos mecanismos da Síndrome de Rett, como citamos na introdução deste artigo. É a partir desta pesquisa que se identificam alternativas em potencial para tratamento ou cura. Mas, antes de um medicamento ficar disponível e passar a ser recomendado pelos médicos, ele deve ser cuidadosamente avaliado em ensaios envolvendo modelos animais e, somente depois, envolvendo humanos.

A partir de um produto a ser investigado (**possível alternativa**) e da população de pacientes para a qual será feita a pesquisa, as empresas farmacêuticas ou de biotecnologia criam um plano de desenvolvimento de acordo com as regulamentações estabelecidas pela entidade competente, contemplando estudos em animais e em humanos. O plano de desenvolvimento é submetido ao órgão regulador para aprovação.

Uma fase de desenvolvimento não clínica (**pré-clínica – ou fase 0**) ocorre em laboratório ou em modelos animais para investigar doses seguras, efeitos colaterais específicos, toxicidades, potencial para causar câncer ou defeitos congênitos, e outros problemas críticos de segurança. Apenas após a análise destes resultados, se não forem identificados problemas, é que o órgão regulador aprovará o início da fase de pesquisa envolvendo humanos.

Muitas questões sobre segurança e eficácia devem ser analisadas à medida que progride o programa de desenvolvimento clínico. O intervalo de dose foi suficientemente explorado para encontrar a menor dose eficaz e a dose segura mais alta? A frequência e a duração mais apropriadas da dosagem foram determinadas? Quais eventos adversos ocorrem e são controláveis ou perigosos? Existem interações com outros medicamentos ou condições médicas que poderiam ser problemáticas? A geração de dados e as respostas a estas perguntas levam, normalmente, a novos estudos ou mudanças no estudo em andamento.

A **pesquisa clínica** envolvendo humanos também segue etapas pré-definidas e indispensáveis. Os primeiros ensaios em humanos (fase 1), concentram-se principalmente na definição de doses que são seguras para administrar em seres humanos. Os ensaios de fase 1 são mais comumente realizados em voluntários saudáveis. Alguns tratamentos como quimioterapia ou terapia genética, considerados não apropriados a voluntários saudáveis, envolvem os pacientes já nesta fase.

Na fase 2, ensaios são projetados para identificar doses seguras e eficazes em pacientes e gerar regime de dose importante e informações para apoiar o projeto dos ensaios de fase 3 que serão utilizados para aprovação do órgão regulador. Na terceira etapa do desenvolvimento de medicamentos, os ensaios principais da fase 3 são projetados para comprovar a eficácia e confirmar a segurança. Cada estudo baseia-se tipicamente em informações obtidas no estudo anterior até que a eficácia tenha sido otimizada com esquemas de dosagem claramente definidos, e um perfil de segurança geral aceitável seja confirmado.

Os ensaios clínicos são caríssimos e seguem protocolos bem definidos, nos quais se estabelecem critérios de inclusão e exclusão de participantes e, também, quais parâmetros serão acompanhados e com que frequência. Os testes também exigem disciplina e comprometimento dos pacientes (ou responsáveis) envolvidos.

Uma vez que a empresa tenha completado seu desenvolvimento clínico planejado, todo o pacote de dados é compilado e enviado ao órgão regulador para revisão e avaliação. A **aprovação do órgão regulador** só ocorrerá se for evidenciada segurança e eficácia do produto na população de pacientes selecionada. Em caso positivo, o produto é aprovado e pode ser prescrito pelos médicos. Em caso negativo, seguem os trabalhos de desenvolvimento.

4. TRATAMENTOS – OS ESTUDOS COM MEDICAMENTOS

Atualmente, as pessoas com Síndrome de Rett só possuem disponíveis medicamentos para tratar sintomas comuns a outras síndromes ou doenças, como a epilepsia. Especificamente para Rett, o que existem hoje são pesquisas para descobrir medicamentos capazes de trazer controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. A diversidade de pesquisas é grande, como mostra o diagrama apresentado na introdução deste artigo, o qual evidencia a complexidade da síndrome e a diversidade de potenciais alvos para correção.

Algumas destas pesquisas já estão em fase de ensaios clínicos. Além de novos medicamentos, muitos estudos empregam medicamentos já usados em outras doenças, mas que possuem potencial de ajudar as pessoas com Rett. Em alguns estudos, como no recentemente concluído estudo com rhIGF-1, não houve demonstração de eficácia, contrariando resultados obtidos em estudos com animais. Já outros estudos apresentaram efeitos colaterais importantes.

Dos estudos em andamento hoje, podemos destacar:

- a) Glatiramer ou Copaxone - alvo: Elevar os níveis de BDNF no cérebro. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês Brain-derived neurotrophic factor) é uma proteína secretada que age sobre certos neurônios do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico, ajudando na manutenção dos neurônios estabelecidos e permitindo o crescimento e diferenciação de novos neurônios e sinapses. O ensaio foi concluído e está em análise antes de ser publicado.

- b) Trofinetide ou NNZ-2566 - alvo: IGF-1. O conceito foi criar uma molécula com capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica e elevar o IGF-1 no cérebro. O ensaio encontra-se em fase 2. Apesar desta nova droga ter apresentado alguns benefícios é importante ter em mente que o medicamento visa tratar apenas um dos alvos da síndrome. Ainda, conforme [publicação](#) da própria Neuren Pharmaceuticals em 22/03/2017, em que apresenta o que foi obtido ao término da fase 2, o medicamento trouxe benefícios, mas apenas na dosagem mais alta testada. É importante lembrar que tratar esta via ainda deixa em aberto muitas das outras questões prejudicadas pela insuficiência da proteína MeCP2.
- c) Fingolimod ou FTY720 - alvo: Elevar os níveis de BDNF no cérebro, assim como o Glatiramer. O ensaio encontra-se em fase 2.
- d) Triheptanoin ou UX007 - alvo: disfunção mitocondrial. Objetiva diminuição da frequência geral das crises convulsivas e da gravidade da distonia. O ensaio encontra-se em fase 2.
- e) Sarizotan - alvo: melhoria de anomalias respiratórias. O ensaio encontra-se em fase 3.
- f) Dextrometorfano - alvo: antagonista de receptores NMDA (ou NMDAR). O NMDAR pode ser considerado o principal receptor do sistema glutamatérgico, uma vez que ele tem papel de destaque na mediação de importantes funções dessa neurotransmissão, tais como: cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade. O ensaio encontra-se em fase 2. Há outros medicamentos disponíveis que são antagonistas de NMDA, como a Memantina, mas que não estão sendo testados em ensaios clínicos para Síndrome de Rett.

Como os testes estão em andamento ainda é difícil falar sobre as chances de sucesso, mas acompanhar a sua evolução e os reportes sobre benefícios e efeitos colaterais é importante, principalmente para os profissionais de saúde.

Também é importante ter em mente que, ainda que bem-sucedidos, alguns medicamentos serão indicados apenas para determinados tipos de mutação, faixa etária ou quadro clínico. Podemos citar como exemplo o Atalureno ou Translarna, usado apenas para Distrofia Muscular de Duchene até o momento e que, talvez, venha a ser um dia testado para Rett apenas para pacientes com mutações envolvendo códons de parada (stop códons) prematuros (mutações tipo *nonsense*).

O códon de parada é um trio de nucleotídeos dentro do RNA mensageiro que sinaliza o término da tradução. A proteína fica incompleta pois o códon de parada determinou que a proteína estava pronta antes de estar completa, tornando a proteína inútil. O Atalureno permite a leitura pelo RNA mensageiro ribossômico que contém esse códon de terminação prematuro, o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo. Teoricamente poderia funcionar para casos de mutações do tipo *nonsense*. Resumidamente, para os casos de Rett em que a mutação apresentada fosse do tipo *nonsense*, o uso desta droga teria o potencial de fazer com que a proteína produzida passasse a ser funcional, trazendo ganhos importantes nas pessoas com Rett. Mas, ainda que seja feito um estudo específico com este medicamento, ajudaria apenas uma pequena parte dos pacientes com este tipo específico de mutação.

5. O HORIZONTE DA CURA

Em 2017, a RSRT (Rett Syndrome Research Trust, organização sem fins lucrativos sediada nos Estados Unidos que vem liderando e patrocinando pesquisas em busca da cura da Síndrome) publicou um documento denominado [Roadmap to a Cure](#) (Trajeto para a Cura), divulgando seu [planejamento estratégico](#) com 4 iniciativas diferentes. A ideia de apostar em diferentes frentes é não concentrar todos os esforços apenas em uma possível solução de forma que, em algum destes caminhos, a cura seja encontrada.

Descreveremos brevemente cada uma destas iniciativas do *Roadmap to a Cure* e sua grande importância até o momento. Em linhas gerais, estas frentes – ainda em fase de estudos em laboratório - buscam resolver a raiz do problema da Síndrome de Rett, reestabelecendo níveis adequados de proteína MeCP2 no cérebro.

a) Reativação do X silencioso:

Conforme explicamos, as meninas possuem um cromossomo X silenciado em cada célula e, portanto, uma das cópias do gene MeCP2 de cada célula também está silenciado. Os pesquisadores buscam descobrir uma forma de “acordar” os genes MeCP2 silenciados para que possam reestabelecer a produção da proteína MeCP2. Imaginemos que, se todos os genes MeCP2 das meninas com Rett passassem a produzir MeCP2, elas produziriam 50% de proteínas MeCP2 funcionais e 50% não funcionais. Como normalmente as proteínas não funcionais decaem e são eliminadas pelo organismo, os níveis de MeCP2 funcionais poderiam atingir valores próximos aos de uma pessoa sem a síndrome. A grande dificuldade vem sendo encontrar compostos que façam esse papel de ativar o gene silenciado sem efeitos tóxicos ao organismo.

b) Edição do RNA

O RNA é um intermediário entre o DNA e a produção de proteínas. A possibilidade de recortar e editar o RNA tem um grande potencial terapêutico e está sendo estudado pela RSRT para corrigir mutações no gene MeCP2. Atualmente, os investimentos nesta abordagem estão aumentando com objetivo de melhorar a eficiência de edição de RNA e, depois, realizar testes em ratos.

c) Substituição de Proteína

A RSRT está colaborando com uma empresa de biotecnologia que desenvolveu uma tecnologia para fornecer proteínas sãs ao cérebro. Esta e outras tecnologias estão sendo monitoradas de forma a identificar uma abordagem a qual seja viável um maior investimento.

d) Terapia Gênica

O conceito por trás da promissora terapia gênica é simples: fornecer cópias saudáveis do gene MECP2 para compensar os genes mutados. Nos últimos três anos, os resultados desta pesquisa liderada pela RSRT em consórcio com a [Avexis](#) superaram expectativas. A terapia foi testada em ratos e a magnitude da melhoria é muito maior do que a de qualquer droga em desenvolvimento para Rett e sugere que um benefício significativo pode ser alcançado em pessoas.

O mecanismo pensado para curar uma síndrome monogênica como a Síndrome de Rett, explicando da forma mais simples possível, é: usa-se como vetor um vírus (no caso o Adenovírus – AAV9 – considerado promissor por não ser patogênico) com sua carga genética modificada com o gene necessário para tratar a condição alvo.

No caso de Rett, isso significa um gene MECP2 sã, o qual é inserido no DNA do vírus. Os vírus geneticamente modificados serão então injetados no paciente. Cada vírus, por sua vez, vai injetar sua carga genética no núcleo das células dos pacientes. Essa carga genética modificada do vírus vai ficar “mergulhada” no núcleo das células sem aderir aos genes originais das células e passará a instruir a produção da proteína desejada. Funciona como um “MECP2 acessório”.

A Avexis já vem trabalhando há anos em outra terapia gênica que já se encontra em fase 2 de testes nos Estados Unidos, para uma síndrome também monogênica chamada AME (Atrofia Muscular Espinhal) tipo 1. A AME é uma doença degenerativa e a AME tipo1 é caracterizada como a mais grave delas e a principal causa de óbitos destes pacientes com AME, que geralmente não conseguem ultrapassar três anos de idade, é o comprometimento no desenvolvimento do sistema respiratório. São crianças, também, que não conseguem sentar sem apoio e possuem dificuldades de deglutição e sucção. Em uma conferência anual (de julho/2016) a Avexis demonstrou, usando vídeos de pacientes, resultados impressionantes dos testes clínicos, com importante impacto na qualidade de vida das crianças que participaram dos testes.

A terapia gênica é, dentre as estratégias de cura, a mais promissora. Um fato que exemplifica a grande expectativa em torno desta tecnologia é que, em abril de 2018, a suíça Novartis (um dos maiores laboratórios mundiais), comprou a Avexis por 8,7 bilhões de dólares. A aquisição foi feita mesmo sabendo que a empresa que estava sendo adquirida é um laboratório de pesquisas que ainda não comercializa nada.

O conhecimento adquirido no tratamento que está sendo desenvolvido para AME vai encurtar o caminho para tratar outras síndromes. [Rett e ELA](#) (Esclerose Lateral Amiotrófica), por exemplo, já estão em fase final de testes com modelos animais em laboratório pela Avexis. Os resultados de testes em modelos animais para Rett são bastante animadores e a expectativa é que testes clínicos em humanos sejam iniciados no primeiro semestre de 2019, caso haja a aprovação do órgão regulador. Lembrando que o excesso de MeCP2 também é prejudicial ao cérebro e que o silenciamento do cromossomo X nas meninas é aleatório, a determinação da dose será um grande desafio, principalmente neste caso que é um tratamento de uma dose única.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma grande expectativa (e necessidade) pela disponibilização de tratamentos de sintomas e de uma cura para a Síndrome de Rett. Pesquisas importantes têm sido realizadas fora do Brasil e é fundamental estarmos atentos à sua evolução, de forma a encontrar meios de mobilizar profissionais e entidades reguladoras e ainda estabelecer uma estrutura capaz de receber tais tratamentos no país, tão logo estejam disponíveis. Isto será um grande desafio brasileiro, visto o panorama de atenção à saúde existente hoje no Brasil, principalmente no que diz respeito às doenças raras e tratamentos de alto custo.

Em paralelo, é importante ressaltar que a expectativa pela evolução positiva destas pesquisas não deve se sobrepor à atenção diária que precisa ser dispensada à pessoa com Síndrome de Rett. Dadas as complicações que esta condição pode trazer aos indivíduos, é de suma importância que as pessoas afetadas tenham acompanhamento médico e atendimento terapêutico interdisciplinares. A atenção à saúde do indivíduo com Rett deve ser focada em qualidade de vida e bem-estar, mas também em prevenção para que, no futuro, tal população tenha condições clínicas adequadas para se beneficiar de tratamentos que venham a ser disponibilizados.