

Com uma metodologia pioneira, pesquisadores implantaram neurônios cultivados em laboratório em roedores recém-nascidos. O objetivo é estudar doenças mentais e testar novos tratamentos para distúrbios desafiadores, como a esquizofrenia

# Células humanas em cérebro de ratos

» PALOMA OLIVETO

Em um procedimento inédito, cientistas da Universidade de Stanford, nos Estados Unidos, implantaram células cerebrais humanas em ratos recém-nascidos, na expectativa de conseguir estudar melhor distúrbios mentais e psiquiátricos. Os pesquisadores desenvolveram neurônios a partir de células-tronco, os cultivaram em laboratório e, depois, inseriram os chamados organoides nos jovens roedores. Pela primeira vez, foi possível visualizar, em um experimento, a integração e o funcionamento de circuitos maduros, simulando o que ocorre no cérebro de uma pessoa. O artigo foi publicado na revista *Nature*.

Pesquisas com células-tronco deram um salto no estudo de mecanismos moleculares por trás de doenças que afetam os humanos. A partir desse material, cientistas desenvolvem pequenos órgãos, in vitro, o que permite investigar diversos aspectos de seu funcionamento, de forma não invasiva. Porém, no caso do cérebro, até hoje não foi possível chegar a um estágio em que os neurônios estão plenamente maduros, o que limita o estudo não só dos circuitos cerebrais, como de potenciais tratamentos para condições desafiadoras, como esquizofrenia e autismo, que parecem existir apenas em pessoas.

Pioneiro no desenvolvimento de organoides cerebrais, o psiquiatra Sergiu Pasca recebeu financiamento do Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) dos Estados Unidos para avançar nessa linha de pesquisa. Pasca e os colaboradores desenvolveram uma metodologia para o transplante dos “minicérebros” derivados de células-tronco

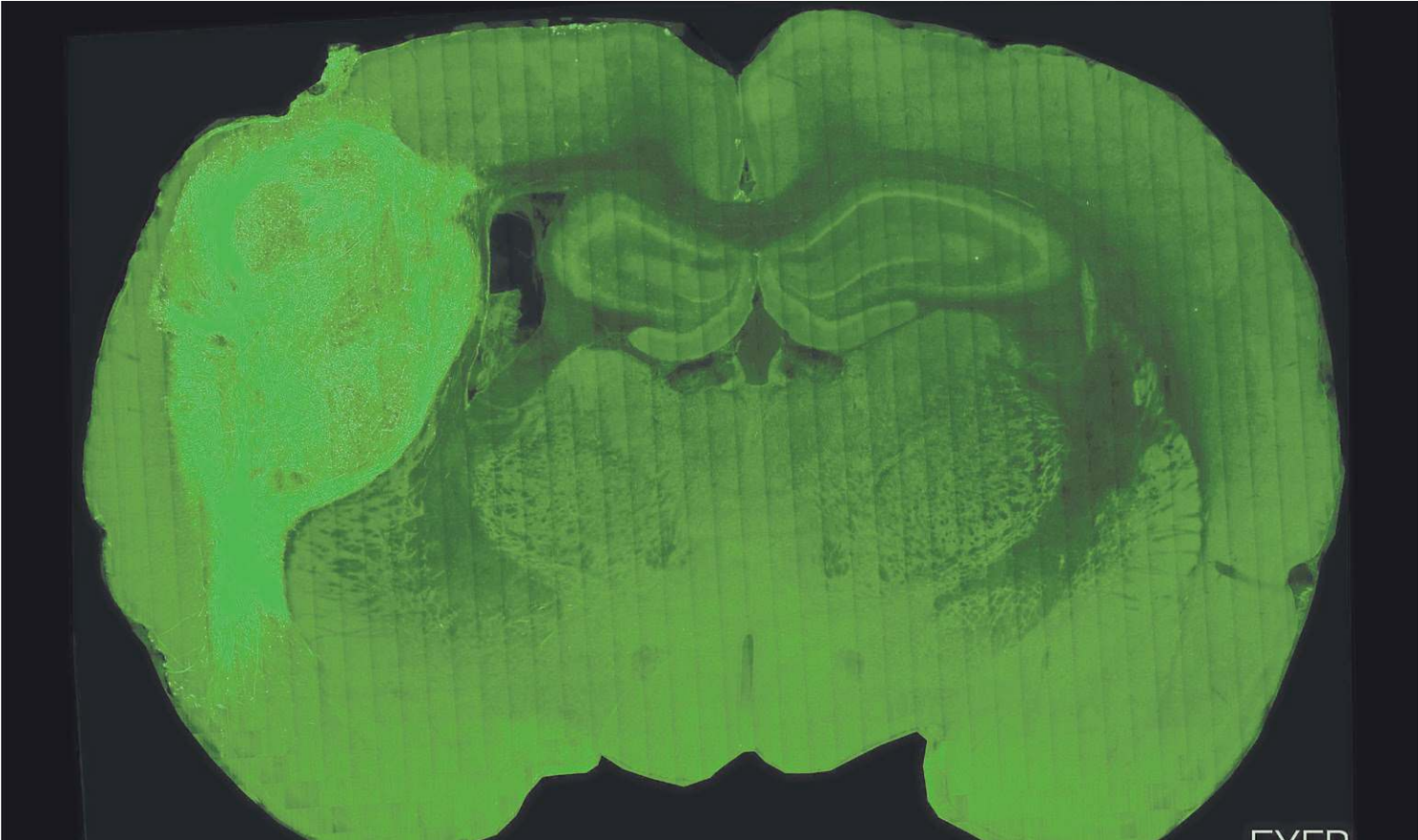
humanas saudáveis e de células com a base genética de uma doença congênita rara, a síndrome de Timothy, que, entre outras coisas, causa distúrbios neurológicos semelhantes ao transtorno do espectro autista.

Os organoides foram transplantados para uma área do cérebro de ratos recém-nascidos, o córtex somatossensorial, associada ao processamento das sensações táteis. Bem integrados ao órgão dos animais, esses tecidos se desenvolveram e alcançaram a maturidade, permitindo a observação da conectividade dos neurônios e como isso se traduzia no comportamento dos roedores.

Usando estimulação elétrica, os pesquisadores observaram a ativação das conexões cerebrais. Ao mexer nos bigodes dos ratos, os neurônios humanos implantados mostraram atividade, indicando que, de fato, essas células se integraram perfeitamente aos cérebros dos animais. Além disso, os pesquisadores fizeram experimentos voltados ao comportamento de busca e recompensa, também estimulando os tecidos cultivados previamente em laboratório, obtendo sucesso nos testes.

Em uma coletiva de imprensa on-line, Sergiu Pasca contou que, estrutural e funcionalmente, depois de sete a oito meses de crescimento, o organoide transplantado se assemelhava mais aos neurônios do tecido cerebral humano do que as amostras in vitro. “Os experimentos sugerem que essa nova abordagem pode capturar processos que vão além do que podemos detectar com os atuais modelos in vitro. Isso é importante porque muitas das mudanças que causam doenças psiquiátricas são provocadas, provavelmente, por diferenças sutis nos circuitos cerebrais.”

Stanford University/Divulgação



Com um marcador fluorescente, os cientistas destacaram o organoide humano, perfeitamente integrado ao cérebro dos animais

O pesquisador também contou que, em laboratório, as células de pacientes com síndrome de Timothy não demonstraram nenhum comportamento anormal. Porém, nos organoides integrados aos ratos, elas apresentaram diferenças estruturais, sugerindo que o modelo pode ajudar no estudo de doenças mentais e no teste de moléculas para tratá-las.

## Ética

“Os pesquisadores mostram que os neurônios humanos, quando ativados, interferem no comportamento dos ratos. As

células humanas se conectam funcionalmente ao cérebro do animal. Esta é a razão pela qual o trabalho é tão notável”, avalia Jürgen Knoblich, cientista do Instituto de Biotecnologia Molecular de Viena, na Áustria, que não participou do estudo. “O cérebro humano é o lar de algumas das mais terríveis doenças e, até agora, não o entendemos muito bem. Muitos experimentos cerebrais são feitos em animais como camundongos ou ratos, mas, na verdade, eles deveriam ser feitos em primatas, já que os cérebros dos primatas são mais semelhantes aos cérebros humanos, mas isso é muito controverso.

Modelos organoides de células-tronco humanas são promissores e resolvem esse conflito.”

Porém, em um artigo opinativo publicado também na revista *Nature*, Gray Camp, do Instituto Roche, e Barbara Treutlein, da Escola Politécnica de Zurique, ambos na Suíça, alertaram que a metodologia levanta dilemas éticos. Eles observaram que é preciso investigar, por exemplo, se implantar tecido cerebral humano em um animal pode alterar sua natureza. “Questões cruciais envolvem também se um organoide pode ter consciência e estatuto moral. Pesquisadores, bioeticistas, reguladores e

público são obrigados a desenvolver limites para a pesquisa que usa organoides como modelo de circuito do cérebro humano”, escreveram.

Sergiu Pasca concorda que há questões éticas a serem debatidas, mas disse que, no caso dos ratos, a grande velocidade com a qual o cérebro é desenvolvido não faria com que o animal perdesse sua característica original, para se assemelhar mais a um humano. De acordo com ele, porém, espécies mais próximas ao homem poderiam, sim, correr esse risco. Por isso, ele não recomenda o uso da metodologia em primatas.

Cortical Labs/Divulgação



Brett Kagan: “Podemos interagir com neurônios biológicos vivos”

## Agrupamento celular "joga" tênis in vitro

Uma equipe de cientistas liderada pela Universidade de Melbourne, na Austrália, mostrou, pela primeira vez, que um agrupamento de 800 mil células cerebrais cultivadas em um prato pode realizar tarefas direcionadas a cumprir objetivos. Neste caso, um jogo simples de computador chamado pong, semelhante ao tênis. Os resultados do estudo foram publicados na revista *Neuron*.

“Mostramos que podemos interagir com neurônios biológicos vivos de uma maneira que os obriga a modificar sua atividade, levando a algo que se assemelha à inteligência”, disse o principal autor, Brett Kagan, diretor científico da startup de biotecnologia Cortical Labs. O objetivo é testar

como o cérebro funciona e encontrar respostas sobre condições debilitantes, como epilepsia e demência, explicou Hon Weng Chong, CEO da companhia.

Ao construir um cérebro modelo vivo a partir de estruturas básicas, os cientistas poderão estudar a função cerebral real, disse Kagan. De acordo com ele, o próximo experimento investigará a ação do álcool no cérebro. “Estamos tentando criar uma curva de dose-resposta com etanol, basicamente deixar os neurônios ‘bêbados’ e ver se eles jogam o jogo com um desempenho pior, assim como quando as pessoas bebem”, explicou. De acordo com ele, isso abre uma nova janela para compreender o

que, de fato, acontece no órgão.

### Possibilidades

“Essa nova capacidade de ensinar culturas de células a realizar uma tarefa na qual exibem sentiência — controlando a raquete para devolver a bola via sensoramento — abre novas possibilidades de descobertas que terão consequências de longo alcance para a tecnologia, a saúde e a sociedade”, disse Adeel Razi, Diretor do Laboratório de Neurociência Computacional e de Sistemas da Universidade de Monash. De acordo com ele, as descobertas também levantam a possibilidade de criar uma alternativa aos testes em animais

para testar novos medicamentos ou terapias genéticas.

Para realizar o experimento, a equipe pegou células de camundongos embrionárias, bem como alguns neurônios humanos derivados de células-tronco, e os cultivaram em cima de matrizes de microeletrodos que poderiam estimulá-las e ler sua atividade. Eletrodos à esquerda ou à direita foram disparados para dizer ao Dishbrain, como o modelo foi batizado, de que lado a bola estava, enquanto a distância da raquete era indicada pela frequência dos sinais. O feedback dos eletrodos ensinou o aglomerado de células a devolver a bola, fazendo com que elas agissem como se fossem a raquete.

## AQUECIMENTO GLOBAL

# Pouco atenção à adaptação energética

A menos de um mês da COP27, a conferência sobre mudanças climáticas da Organização das Nações Unidas (ONU), um relatório da Organização Meteorológica Mundial (OMM) alerta que somente 40% dos planos de ação apresentados por governos para combater o aquecimento global priorizam a adaptação energética. Em 2015, com o Acordo de Paris, 196 nações se comprometeram a elaborar projetos que visam impedir um aumento de temperatura

superior a 1,5°C até o fim do século, em relação à era pré-industrial. As iniciativas relacionadas ao maior emissor de gases de efeito estufa, um setor que utiliza, por exemplo, petróleo, carvão mineral e gás natural, são tímidas e recebem baixo investimento, diz o organismo da ONU.

Para limitar o aumento do calor, o uso de fontes limpas precisa dobrar em oito anos, diz o relatório Estado de Serviços Climáticos da OMM, que inclui a contribuição de 26 organizações.

Se isso não acontecer, a segurança energética está ameaçada devido a climas mais extremos e estresse hídrico. Até mesmo o fornecimento de energia a partir de fontes renováveis pode ser prejudicado, aponta o documento. “O setor de energia é responsável por cerca de três quartos das emissões globais de gases de efeito estufa. É vital mudar para formas limpas de geração de energia, como solar, eólica e hidrelétrica, e melhorar a eficiência energética se quisermos

prosperar no século 21”, alertou, em comunicado, o secretário-geral da OMM, Petteri Taalas.

O objetivo, segundo Taalas, é “zero líquido até 2050”. “Mas só chegaremos lá se dobrarmos o fornecimento de eletricidade de baixa emissão nos próximos oito anos”, afirma. As emissões líquidas zero, ou neutralidade de carbono, são alcançadas quando o lançamento de CO2 por atividades humanas são equilibradas globalmente pelas remoções dos gases de efeito estufa durante um

período específico. Até 2050, as necessidades globais de eletricidade serão atendidas principalmente com energia renovável, especialmente a solar, diz o relatório.

### Estresse hídrico

Os países africanos têm a oportunidade de aproveitar o potencial inexplorado e prototipar o mercado, segundo Fatih Birol, diretor executivo da Agência Internacional de Energia, que ajudou no documento. A África abriga 60% dos melhores recursos solares do mundo, mas somente 1% da capacidade fotovoltaica é explorada.

O relatório destaca, ainda, a alta dependência de água das fontes não poluentes mais utilizadas no globo. Segundo a OMM, em 2020, 87% da eletricidade gerada por sistemas térmicos, nucleares e hidrelétricos estava em áreas de alto estresse hídrico. Onze por cento da capacidade hidrelétrica também está localizada em áreas com alto estresse hídrico, diz o relatório. E aproximadamente 26% das barragens existentes e 23% das projetadas estão dentro de bacias hidrográficas que atualmente têm um risco médio a muito alto de escassez de água. (PO)