

## "Sequestro" de gene causa microcefalia

Cientistas descobriram que ao invadir a placenta, o Zika usa a proteína ANKLE2 para criar a reprodução viral nas células hospedeiras, provocando o crescimento anormal do cérebro, o subdesenvolvimento do crânio e a cognição do feto

» ISABELLA ALMEIDA

O vírus Zika, transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, é conhecido também por causar microcefalia, uma condição em que o cérebro fica menor do que o normal. Um estudo, publicado ontem na revista *mBio*, revela que o Zika 'sequestra' uma proteína do hospedeiro chamada ANKLE2, essencial para o desenvolvimento cerebral, e amplia sua capacidade de reprodução própria e os efeitos no organismo da gestante. Como o Zika, ao contrário da maioria dos outros vírus, consegue atravessar a placenta, pode causar sérios problemas na gestação.

"É uma situação em que o Zika está no lugar errado, na hora errada", afirmou Priya Shah, autora principal da pesquisa e professora associada nos departamentos de microbiologia e genética molecular e de engenharia química da Universidade da Califórnia, nos Estados Unidos.

O estudo também revelou que outros vírus semelhantes, como o da dengue e o da febre amarela, também utilizam a proteína ANKLE2 para a mesma finalidade. Para os cientistas, a descoberta pode abrir caminho para novas estratégias no desenvolvimento de vacinas ou de tratamentos contra agentes patogênicos.

Conforme a publicação, os vírus carregam um conjunto limitado de instruções no material genético e, para se reproduzirem, dependem da invasão das proteínas e funções das células hospedeiras. O laboratório de Shah investigou essas interações. Em pesquisas anteriores, a equipe identificou que uma proteína do Zika, chamada NS4A, interage com a ANKLE2 nas células hospedeiras. Trabalhando com moscas-das-frutas (*Drosophila*), a equipe demonstrou que essa relação poderia levar à microcefalia.

Entre 2015 e 2017, uma epidemia da doença deixou em alerta o Brasil. A saúde das gestantes e seus filhos foi o maior motivo de preocupação. Somente em 2015, o governo registrou quase três mil casos de bebês com microcefalia em razão do Zika.

Raul Santana/FioCruz



Inseto *Aedes aegypti*, transmissor da dengue e da Zika, invasor cuja capacidade multiplicadora é analisada em busca de vacina

### Fábricas de vírus

No novo estudo, liderado pelo estudante de doutorado Adam Fishburn, a equipe cultivou o vírus em células humanas. Quando o gene ANKLE2 foi silenciado nessas estruturas, a capacidade de replicação do Zika foi reduzida de maneira significativa. Nas células infectadas, há o acúmulo em bolsões ao redor do retículo endoplasmático — uma rede celular responsável pela produção de proteínas. A proteína viral NS4A interage com a ANKLE2 para formar esses bolsões, que funcionam como fábricas de vírus, detalhou Shah. Reunir todos os componentes necessários para a formação dos patógenos em um único local torna a replicação mais eficiente e também ajuda a esconder o vírus do sistema imunológico.

Henrique Freitas, neurologista e coordenador da equipe de neurologia da Rede Mater Dei de Saúde, detalhou o mecanismo do agente patológico. "O vírus reduz a disponibilidade dessas proteínas fundamentais para o desenvolvimento

cerebral. A ANKLE2 é recrutada para ajudar na replicação e na ocultação do vírus do sistema imunológico e fica em falta para o desenvolvimento de células cerebrais específicas. Isso faz com que naquele momento fundamental do desenvolvimento e do crescimento do cérebro — um processo rápido —, tenha uma queda da replicação celular e do desenvolvimento adequado daquelas células nas crianças, o que vai gerar todas as consequências futuras."

Conforme Fishburn, o Zika e outros vírus evoluíram para se esconder nesses bolsões de replicação, evitando a detecção. "Acreditamos que a ANKLE2 seja sequestrada para facilitar esse processo e, sem ela, os bolsões não se formam adequadamente, permitindo que o sistema imunológico controle melhor a replicação do vírus".

Os cientistas descobriram que o Zika também utiliza a ANKLE2 para infectar células de mosquitos, o que sugere que essa relação é importante tanto em hospedeiros humanos quanto em insetos. A equipe verificou que a

proteína NS4A de outros vírus transmitidos por mosquitos, interagem com a ANKLE2 de forma semelhante.

### Futuro

Para Sílvia Fonseca, os resultados são relevantes para o combate da doença no futuro. "Como ainda não temos vacinas contra ZIKA, e já que o papel da ANKLE2 foi considerado importante para o desenvolvimento da microcefalia na infecção por ZIKA, os estudos devem continuar, pois esse poderá ser um caminho para a produção de uma vacina eficiente. Será importante determinar se outros agentes infecciosos causam infecções congênitas."

Se vírus mais comuns, como o da dengue, também atacam a ANKLE2, por que não causam microcefalia como o Zika? A resposta provavelmente está na localização. O Zika é diferente porque consegue atravessar a placenta e alcançar o feto, onde a ANKLE2 é fundamental no desenvolvimento do cérebro. A maioria dos outros

### Palavra de especialista

#### Complexidade de mecanismos

"A identificação de que o Zika e outros vírus, como dengue e febre amarela, usam a ANKLE2 como uma proteína hospedeira comum revela um ponto de vulnerabilidade que pode ser explorado para desenvolver vacinas de espectro mais amplo. Estratégias vacinais poderiam focar na inibição dessa interação, prevenindo a replicação de múltiplos arbovírus e aumentando a eficácia em regiões endêmicas. A descoberta de que o Zika manipula essa proteína essencial para o desenvolvimento cerebral humano ressalta a complexidade dos mecanismos de infecção viral. O estudo demonstra como vírus aparentemente semelhantes podem causar doenças muito diferentes devido a fatores como tropismo celular e capacidade de superar barreiras biológicas, como a placenta. Isso destaca a necessidade de abordagens interdisciplinares para compreender e combater infecções virais emergentes."

Manuel Palacios, infectologista do Hospital Anchieta

patógenos é barrada na placenta e não consegue atingir o feto.

O infectologista César Omar Carranza Tamayo, professor da Universidade Católica de Brasília, destaca que o vírus Zika passa pela placenta em razão da capacidade que tem de abrir espaços entre as células desse órgão. "Essa lesão causada na placenta é mais marcada nesse vírus do que em outros. A descoberta é investigada há vários anos para tentar que o Zika e outros microrganismos diminuam sua passagem por esses espaços celulares."

"Essas descobertas podem revolucionar como lidamos com doenças transmitidas por mosquitos, ampliando e melhorando a proteção contra essas infecções. Completou o especialista, que também é doutor em medicina tropical.

### UNIVERSO

## Luzes e flashes de um buraco negro

Um grande buraco negro, chamado de IES 1927+654 e localizado a 100 milhões de anos-luz da Terra, tem atraído a atenção de astrônomos nos últimos anos devido a eventos inesperados que desafiam o atual conhecimento sobre esses objetos. Cientistas do MIT, nos Estados Unidos, perceberam que o astro estava emitindo raios-x em flashes que aumentavam de frequência. Em apenas dois anos, esses flashes passaram de um intervalo de 18 minutos entre eles para apenas sete. Esse aumento na frequência é uma novidade para os pesquisadores, que nunca haviam visto algo semelhante em um buraco negro.

Após investigar diferentes possibilidades, a equipe chegou à conclusão que a causa provável desses flashes seja uma anã branca — uma estrela morta e compacta — que está orbitando o buraco negro e se aproximando de sua borda, conhecida como horizonte de eventos. A anã branca, apesar de estar muito perto, ainda parece conseguir manter sua órbita, o que é um fenômeno raro e surpreendente. Caso essa hipótese seja confirmada, seria a primeira vez que se observa uma anã branca tão próxima de um buraco negro sem ser engolida.

Essa interação entre os dois objetos celestes pode gerar ondas gravitacionais — distúrbios no espaço-tempo causados por objetos massivos em movimento acelerado — que poderiam ser notadas por observatórios especializados. Essa detecção representaria um avanço no estudo dos buracos negros e das

Aurore Simonnet/Sonoma State University



O IES 1927+654, que está a 100 milhões de anos-luz da Terra, gera desafios

ondas gravitacionais.

Os cientistas que estudaram esse sistema estão empolgados com a possibilidade de aprender mais sobre a física extrema que ocorre perto de um buraco negro. Em 2018, a equipe já havia observado o buraco negro enquanto ele passava por mudanças na coroa, que se reconstruiu com o tempo. Agora, com as novas descobertas sobre os flashes de raios-x, eles têm mais uma pista sobre o que acontece nos arredores de um buraco negro supermassivo.

Se confirmado, os pesquisadores afirmam que esse cenário poderá ensinar

muito mais sobre os comportamentos extremos no espaço. A equipe de pesquisa continua monitorando o buraco negro e está ansiosa para estudar mais a fundo esse sistema, o que permitirá a detecção de ondas gravitacionais de maneira mais precisa.

"A única coisa que aprendi com essa fonte é nunca parar de olhar para ela porque ela provavelmente nos ensinará algo novo. O próximo passo é apenas manter os olhos abertos", afirmou Megan Masterson, estudante de pós-graduação em física no MIT e coautora do trabalho.

### Voo suspenso

A empresa espacial Blue Origin, do bilionário Jeff Bezos, suspendeu, novamente, o primeiro voo do foguete New Glenn, por problemas técnicos. O foguete de 98 metros de altura, do tamanho de um prédio de 32 andares, deveria ter partido ontem do Cabo Canaveral, nos Estados Unidos, às 6h da manhã, 3h

no horário de Brasília. A contagem regressiva foi interrompida diversas vezes enquanto as equipes tentavam sanar várias "anomalias", antes que a missão fosse oficialmente suspensa pela segunda vez. Com esse veículo, Bezos, que também é dono da Amazon, pretende entrar na nova corrida espacial.

Getty Images via AFP

