

Edição GENÉTICA tem potencial para tratar CÂNCER

Cientistas desenvolvem técnica que permite distinção precisa de células tumorais, abrindo caminho para remoção do DNA das estruturas danificadas sem atingir as saudáveis. Método ainda é experimental, mas carrega promessa imensa de avanço

» ISABELLA ALMEIDA

As células cancerígenas são fugazes e escapam facilmente do sistema de defesa do organismo. Diferenças químicas sutis, no entanto, as distinguem das estruturas saudáveis. Agora, uma equipe de cientistas da Universidade Wageningen, na Holanda, e do Instituto Van Andel, nos Estados Unidos, identificou uma maneira de explorar essa distinção para tratar a doença. Usando uma variante do CRISPR, uma ferramenta para edição de DNA, eles conseguiram diferenciar o material genético tumoral do saudável e cortaram seletivamente apenas o do câncer. Para especialistas, o trabalho publicado ontem na revista *Nature* é o primeiro passo rumo a uma promissora terapia contra a doença.

De acordo com os pesquisadores, o novo método se baseia em grupos metil, pequenas etiquetas químicas ligadas ao DNA que regulam a expressão gênica. Esse processo, chamado metilação do DNA, é alterado em células cancerígenas e pode funcionar como uma “impressão digital” molecular que diferencia estruturas saudáveis das doentes.

Para o estudo, a equipe usou a ThermoCas9, uma variante do CRISPR descoberta em bactérias há alguns anos. Assim como outros sistemas de edição, os pesquisadores podem programá-la para localizar e cortar seções específicas de DNA dentro de uma célula.

Ao avaliar a ThermoCas9, a equipe descobriu que ele pode distinguir entre genes não metilados e metilados. Eles então o introduziram em células humanas cultivadas em placas, algumas com tumor e outras sem. A abordagem funcionou como esperado, o editor genético cortou o DNA das estruturas tumorais, deixando o DNA das células saudáveis intactas.

“A ThermoCas9 é a primeira enzima associada ao CRISPR a responder a diferenças no tipo mais abundante de metilação do DNA em células humanas e de outros eucariotes”, disse John van der Oost, cientista de Wageningen e responsável pela descoberta da ThermoCas9.

Essa é a primeira vez que um método baseado em CRISPR usou a metilação para atingir células cancerígenas humanas. “A ThermoCas9 usa a metilação como um endereço para atingir com precisão as células cancerígenas, deixando as células saudáveis intactas”, disse Hong Li, pesquisadora do instituto e líder do estudo. “Essas



Isso permitirá intervenções celulares em diferentes ambientes, dentro ou fora do corpo, que poderão levar à destruição específica da célula maligna”

Patrícia Schorn, oncologista clínica e coordenadora do Centro de Oncologia do Hospital Santa Lúcia, em Brasília

descobertas podem mudar o jogo.”

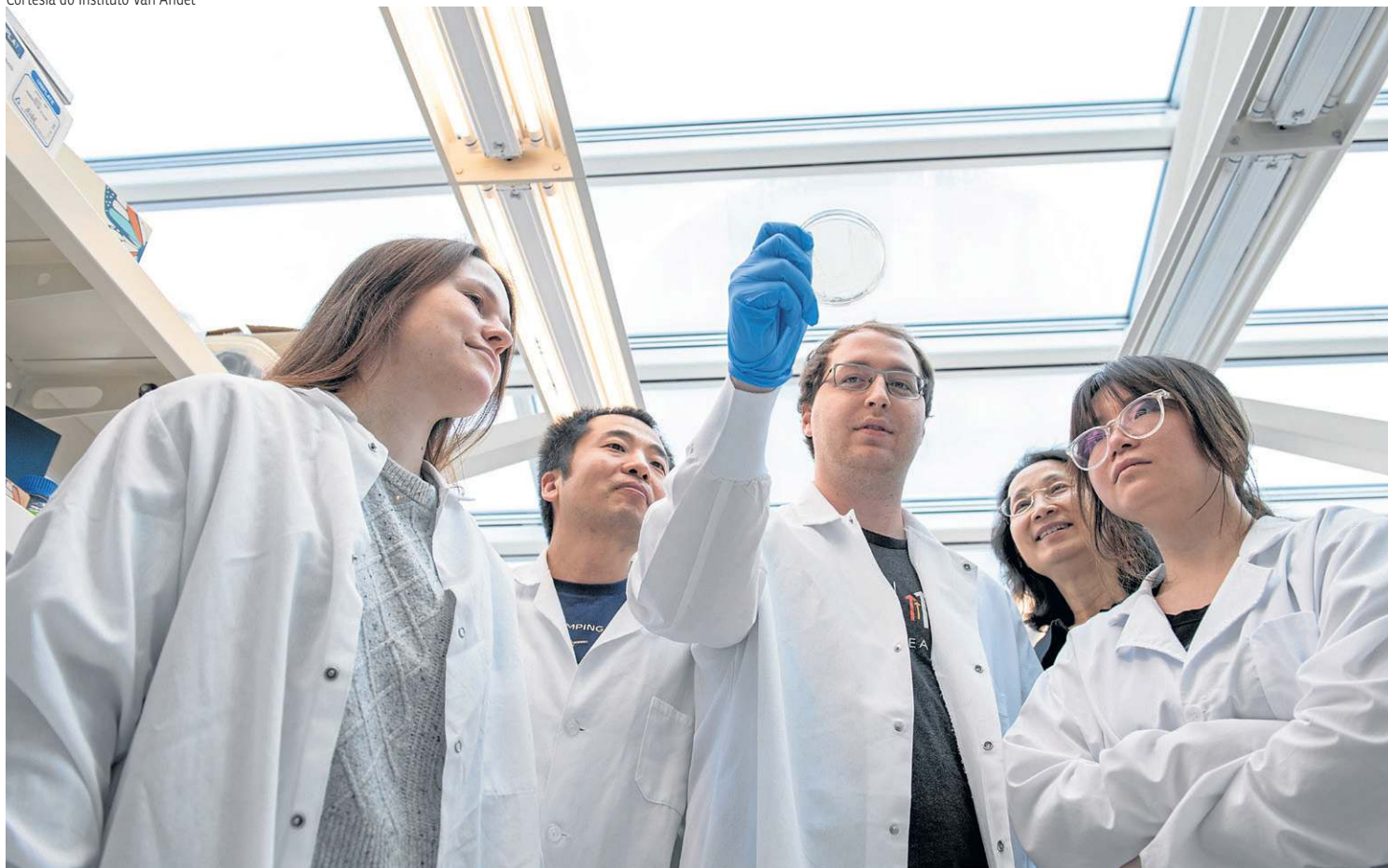
Conforme Thereza Loureiro geneticista da Dasa Genômica, no momento, terapias gênicas têm focado em mutações no código genético das células para o tratamento de tumores. “O aspecto mais relevante é que esta pesquisa inaugura uma nova lógica para a oncologia de precisão: utilizar características epigenéticas, que regulam a atividade dos genes sem mudar a sequência do DNA, do tumor, e não apenas mutações, como alvo terapêutico. Ainda assim, é fundamental comunicar com cautela que se trata de um avanço experimental promissor, mas distante da incorporação clínica rotineira. O principal mérito, neste momento, é abrir uma nova frente de pesquisa em terapias oncológicas baseadas em edição gênica”, finaliza.

Encaixe preciso

A explicação para o comportamento seletivo do ThermoCas9 está na forma como ele se liga ao DNA. Antes de um sistema CRISPR cortar o DNA, ele precisa se conectar a uma pequena sequência de reconhecimento próxima a esse alvo, conhecida como PAM — motivo adjacente ao protoespáçador. O ThermoCas9 é único porque sua sequência PAM inclui uma área de metilação humana, o que significa que ele pode conter um grupo metil, que aparece nos tumores.

“O sistema CRISPR se liga com muita precisão a esse código de reconhecimento”, explicou Van der Oost. “Compare isso a uma chave de fenda que se encaixa perfeitamente na cabeça de um parafuso correspondente. Se houver uma saliência dentro da ranhura, a chave de fenda não se encaixa mais e não consegue desempenhar sua

Cortesia do Instituto Van Andel



Equipe usou uma ferramenta de edição de DNA e a programou para localizar e cortar seções específicas do código genético de uma célula

Palavra de especialista

Alterações epigenéticas

FERNANDO VIDIGAL, oncologista do Hospital Brasília e diretor regional da Oncologia Américas Brasília

“Se essa estratégia evoluir para uso clínico, poderemos ter tratamentos com menor toxicidade sistêmica; maior precisão; e potencial combinação com imunoterapia ou terapias-alvo. Mas é importante reforçar que ainda estamos em uma fase muito inicial, e isso está longe de substituir

os tratamentos atuais no curto prazo. O ponto mais interessante do estudo é que ele muda a lógica do alvo terapêutico. Até hoje, focamos principalmente em mutações genéticas. Aqui, estamos falando de explorar alterações epigenéticas, como a metilação, que são dinâmicas e potencialmente reversíveis. Isso abre uma nova fronteira na oncologia, a possibilidade de tratar o câncer não só pelo ‘código genético’, mas também pela forma como esse código é regulado.”



Rede Américas

função. Da mesma forma, um grupo metil interrompe o encaixe entre a ThermoCas9 e o DNA, impedindo a ligação e deixando a sequência de DNA intacta.”

“Experimentos adicionais em nível celular, tecidual ou do organismo como um todo são necessários para demonstrar o direcionamento às células tumorais. No futuro, o ThermoCas9 ou uma abordagem semelhante poderá ter aplicações em outras doenças”, afirma Li ao *Correio*.

Para Patrícia Schorn, oncologista clínica e coordenadora do

Centro de Oncologia do Hospital Santa Lúcia, em Brasília, o mais importante é que a oncologia está passando por um momento muito relevante, com tecnologias cada vez mais avançadas e seletivas. “Isso permitirá intervenções celulares em diferentes ambientes, dentro ou fora do corpo, que poderão levar à destruição específica da célula maligna. É dessa forma que surge a esperança de cura: quando conseguimos atingir somente o alvo, preservando o tecido saudável, aumentamos o

sucesso terapêutico. Afinal, o objetivo é eliminar o câncer preservando a saúde.”

“Essas tecnologias são extraordinárias, e sempre que algo novo surge, aprofundamos os estudos na esperança de compreender todo o processo. Ainda não chegamos ao resultado final com essa técnica, mas a possibilidade de identificar um erro específico da célula maligna, manipulá-lo e eliminar seletivamente essa estrutura é realmente promissor”, completa a especialista.

Rumo à pesquisa clínica

Ainda há um longo caminho antes que a tecnologia se torne um potencial tratamento contra o câncer. O próximo passo da equipe é se concentrar em danificar o DNA do tumor o suficiente para desencadear a morte celular cancerígena. No futuro, o ThermoCas9 ou uma ferramenta CRISPR similar poderá evoluir para uma estratégia versátil que reconheça estruturas doentes por sua “assinatura” química e as desative.

LINGUAGEM

Comunicação das baleias-cachalote se assemelha à humana

Um novo estudo, publicado ontem na revista científica *Proceedings B*, revela que a comunicação vocal das baleias-cachalote apresenta semelhanças surpreendentes com a linguagem de pessoas, apesar da grande distância evolutiva entre as espécies. Os resultados indicam que esses mamíferos marinhos não apenas utilizam um sistema estruturado de sons, como também demonstram padrões comparáveis à fonética e à fonologia humanas.

A pesquisa mostra que as baleias-cachalote se comunicam por meio de sequências de cliques curtos, conhecidas como “codas”. A análise desses sons revelou a existência de um tipo de “alfabeto” e até mesmo de variações análogas às vogais usadas pelos humanos. Elas podem ser produzidas por alterações na duração dos cliques ou

por variações de frequência, como tons ascendentes e descendentes, mecanismos semelhantes aos encontrados em idiomas como mandarim, latim e esloveno.

Segundo o estudo, há paralelos estreitos com a fonética e a fonologia das línguas humanas, sugerindo uma evolução independente. As descobertas fazem parte das pesquisas conduzidas pelo Projeto Ceti (Iniciativa de Tradução de Cetáceos), que investiga grupos de baleias-cachalote na costa da Dominica. A iniciativa busca compreender o que esses animais estão comunicando entre si.

Vidas ricas

Até meados do século 20, não havia confirmação de que baleias-cachalote utilizavam vocalizações estruturadas. Hoje, com o auxílio

Mike Korostelev/Getty Images



Cachalotes mostram ter até uma espécie de alfabeto

de tecnologias, cientistas conseguem identificar padrões complexos nesses sons. Para o fundador do projeto, David Gruber, a descoberta traz uma reflexão

importante. “Acho que é mais um momento de humildade perceber que não somos a única espécie com vidas ricas, comunicativas, comunitárias e culturais.”

Gruber também destacou a profundidade histórica desse sistema de comunicação. “Essas baleias podem estar transmitindo informações de geração em geração há mais de 20 milhões de anos. Os humanos só agora têm as ferramentas certas e o desejo de analisar essas vozes para perceber a complexidade que sempre esteve presente.”

O estudo desses animais, no entanto, apresenta desafios logísticos. As baleias-cachalote passam até 50 minutos submersas em busca de alimento, emergindo por curtos períodos. É nesses momentos, próximos à superfície, que ocorrem suas interações sociais mais intensas.

Para os pesquisadores, os sons emitidos podem não parecer nada complexos, a princípio. No entanto, ao eliminar pausas entre

os cliques, surgem padrões comparáveis à fala humana. Assim como pessoas modulam as pregas vocais para formar diferentes sons, as baleias manipulam suas vocalizações para transmitir significados distintos.

O linguista Gaper Begu, responsável pelo estudo, frisa que o nível de complexidade observado supera o de outras espécies já analisadas. “Elas têm vidas muito diferentes das nossas, mas há muitos pontos em comum. Têm estruturas sociais complexas, cuidam umas das outras e compartilham comportamentos culturais.”

Para os pesquisadores, a expectativa é de que, no futuro, seja possível decifrar completamente esses sinais. Com isso, eles acreditam que será possível estabelecer algum tipo de comunicação entre humanos e esses animais.