

O desafio do tempo e da longevidade

Estudo avalia como supercentenários alcançam a velhice saudável. Segundo os pesquisadores, a chave do mistério está na expansão seletiva de certas células T, mesmo com a idade extremamente avançada

» ISABELLA ALMEIDA

O sistema imunológico humano possui células especializadas chamadas linfócitos T citotóxicos CD4 (CD4 CTLs) capazes de destruir estruturas tumorais em alguns tipos de câncer. Quando uma pessoa adocece, elas se multiplicam em um processo chamado expansão clonal para ajudar a combater a infecção. Agora, em um novo estudo publicado, ontem, na revista *Cell Reports*, pesquisadores liderados pela Universidade de Osaka, no Japão, mostram que essas agentes imunológicas também podem desempenhar um papel no envelhecimento saudável entre pessoas supercentenárias.

“O envelhecimento imunológico não é simplesmente um processo de declínio”, afirma o primeiro autor, Kosuke Hashimoto, professor associado da Universidade de Osaka. “A expansão seletiva de certas células T sugere que, mesmo em idade extremamente avançada, o sistema imunológico pode continuar a se adaptar aos desafios relacionados à idade.”

De acordo com a publicação, os linfócitos T citotóxicos CD4 são uma assinatura celular dos supercentenários, pessoas que vivem até os 110 anos ou mais. Durante o estudo, os pesquisadores descobriram que essas células se expandem e se adaptam nessa população idosa. “Os linfócitos T citotóxicos CD4 são uma população de células T atípicas e relativamente raras”, disse o primeiro autor. “Portanto, seu aumento acentuado em supercentenários pode fornecer pistas importantes sobre como o sistema imunológico é mantido em idades extremamente avançadas.”

Para o trabalho, os cientistas analisaram amostras de sangue de 28 adultos, divididos em três faixas etárias: 70 a 99, 100 a 109 e 110 anos ou mais. A proporção de linfócitos T citotóxicos CD4 aumentou com a idade, com percentuais médios de 4%, 9,6% e 17,6%, respectivamente.

Embora os resultados sugiram que a expansão de CTL CD4 comece por volta dos 100 anos, esse fenômeno não foi exclusivo de centenários e supercentenários. Entre os voluntários, um com menos de um século de vida apresentou a maior proporção dessas estruturas. Em seguida, a equipe analisou os receptores de células T dos participantes e descobriu que os linfócitos T citotóxicos CD4 se clonam quando o sistema imunológico está sob ataque.

No estudo, o clone mais proeminente apresentou, em média, 33,3% dos linfócitos

T citotóxicos CD4, indicando que os idosos podem estar respondendo a ameaças imunológicas persistentes. Em uma amostra de sangue de um centenário, um único clone representou 53,8% dos CTL CD4.

Respostas imunes

Em seguida, os pesquisadores compararam as sequências de receptores do clone de CTL CD4 mais prevalente de cada participante com as de um banco de dados público. Quase 30 correspondências pertenciam a pessoas com câncer, especificamente tumor de pulmão, mama e fígado. Como nenhum dos centenários ou supercentenários estudados havia sido diagnosticado com esses tipos de doença, os cientistas levantaram a hipótese de que a expansão de CTL CD4 poderia refletir respostas imunes precoces.

“Alguns linfócitos T citotóxicos CD4 podem reconhecer alvos relacionados ao câncer, embora seus alvos exatos permaneçam desconhecidos”, diz Hashimoto. O estudo, que se concentrou nas células T circulantes no sangue, não prova

que ter uma abundância de CTLs CD4 previna o câncer ou faça com que uma pessoa viva mais tempo. A equipe afirma que o próximo passo é pesquisar como essas células se comportam nos tecidos humanos.

Segundo Rinaldo Pereira, professor de genética médica e imunologia da Universidade Católica de Brasília (UCB), o primeiro passo para tornar essa descoberta uma estratégia para o envelhecimento saudável é identificar com precisão quais antígenos desencadeiam essas respostas. “Sem conhecer o alvo, não é possível projetar intervenções seguras. E, no trabalho, os clones de CD4 citotóxicos eram únicos para cada voluntário, ou seja, contavam uma história individual.”

“Há, também, um risco real: o acúmulo excessivo de CD4 citotóxicos está associado a doenças autoimunes e inflamação crônica em outros contextos. O caminho mais imediato e realista é usar essas descobertas para desenvolver biomarcadores capazes de monitorar o risco de câncer e prever trajetórias de envelhecimento. Antes de intervir, é preciso aprender a medir”, completou.

“A medida que envelhecemos, células anormais, incluindo células senescentes e cancerosas, tornam-se mais comuns. Nossos resultados sugerem que a adaptação imunológica a essas mudanças pode contribuir para uma longevidade excepcional”, destacou Hashimoto.

Imagem de magnific



Células T explicam o segredo da imunidade em idade avançada. Para chegarem a essa conclusão, os cientistas analisaram amostras de sangue de 28 adultos, em três faixas etárias: 70 a 99, 100 a 109 e 110 anos ou mais

Duas perguntas para

DANIELE AMARO, oncologista, cofundadora do canal Longidade e especialista em longevidade

O estudo mostra um aumento expressivo de linfócitos T citotóxicos CD4 em pessoas com mais de 100 anos. O que essa descoberta revela sobre a relação entre sistema imunológico e longevidade?

Essa descoberta é muito interessante porque nos ajuda a abandonar uma visão simplista de que o sistema imunológico necessariamente vai apenas “enfraquecendo” à medida em que envelhecemos. O que parece acontecer nos indivíduos que alcançam idades extremas é algo mais complexo: existe perda de algumas funções, evidentemente, mas também existe adaptação. Nesse estudo, a proporção de linfócitos T citotóxicos CD4 aumentou progressivamente entre os grupos avaliados: a mediana foi de cerca de 4% entre 70 e 99 anos; 9,6% entre 100 e 109 anos e 17,6% nos indivíduos com 110 anos ou mais. Essas são células relativamente raras, capazes de adquirir uma função citotóxica, ou seja, de reconhecer e destruir células consideradas anormais. O fato de estarem tão expandidas nos supercentenários sugere que a longevidade excepcional talvez esteja associada não simplesmente a um sistema imunológico “jovem”, mas a um sistema imunológico que envelheceu de maneira particularmente eficiente



Arquivo cedido

uma consequência de um sistema imunológico que já envelheceu de maneira diferente?

Essa é provavelmente a pergunta mais importante que o estudo deixa aberta. Nesse momento, as duas possibilidades são plausíveis. Essas células podem participar ativamente da longevidade, ajudando a eliminar células infectadas, senescentes ou potencialmente malignas ao longo da vida. Mas também podem ser uma espécie de “marca” de pessoas cujo sistema imunológico, por razões genéticas e ambientais, conseguiu se adaptar melhor ao envelhecimento. O desenho deste estudo não permite separar causa de consequência. Ele é observacional e avaliou apenas 28 indivíduos distribuídos em três grupos etários. Além disso, os pesquisadores estudaram células presentes no sangue, e ainda não sabemos se essas mesmas células estão exercendo uma atividade protetora nos tecidos, que é onde efetivamente surgem muitos tumores e outras alterações relacionadas à idade. Portanto, eu diria que encontramos uma assinatura imunológica associada à longevidade excepcional, mas ainda não um mecanismo comprovadamente responsável por ela. Essa distinção é muito importante.

VONTADE DE DORMIR

Onde nasce o sono

Pesquisadores da Universidade de Basel, na Suíça, identificaram populações neuronais no cérebro de camundongos que são ativadas durante períodos prolongados de vigília e cruciais para o sono. As descobertas, publicadas, ontem, na revista *Nature*, ajudam a compreender melhor como o cérebro gera a necessidade de dormir.

Apesar do sono ser indispensável para vida, os cientistas têm se esforçado para entender como o cérebro controla o tempo em vigília e o transforma na necessidade de dormir. A equipe liderada pelo professor Alex Schier, da Universidade de Basel, em colaboração com outras instituições, identificou neurônios específicos que são cruciais para essa relação equilibrada.

“Identificamos populações neuronais que monitoram a vigília prolongada e promovem ativamente o sono. Essa é uma peça importante que faltava para entendermos por que sentimos sono”, detalhou Schier.

Para identificar as regiões cerebrais

envolvidas, os pesquisadores compararam os padrões de ativação cerebral em camundongos durante ciclos normais de sono-vigília, privação de sono e descanso de recuperação.

A análise revelou áreas específicas que refletiam o tempo gasto em vigília. Dentro de uma dessas regiões, eles identificaram, ainda, duas populações neuronais distintas que influenciam a necessidade de sono: neurônios GABAérgicos e serotoninérgicos no tronco encefálico.

A ativação de ambas as populações neuronais aumentou quanto mais tempo os animais permaneceram acordados e diminuiu novamente após o início do sono. Em seguida, os pesquisadores questionaram se esses neurônios apenas refletiam o estado de vigília ou se geravam ativamente uma resposta compensatória ao sono.

Quando ambas as populações foram ativadas artificialmente, os camundongos dormiram por mais tempo e mais profundamente, apresentando uma forma de sono reparador



imagem de drobotdean no Magnific

Cientistas se esforçam para entender como o cérebro controla o tempo em vigília e o transforma em sono

que normalmente ocorre após períodos prolongados de vigília. Em contrapartida, a inibição dessas células reduziu drasticamente a vontade de dormir e permitiu que os animais se mantivessem um estado de alerta.

“Esses neurônios não apenas sinalizam que um animal esteve acordado. Nossos experimentos mostram que eles são cruciais para promover o sono e que podem ser componentes-chave do circuito neural que gera o impulso para dormir”, detalhou Schier.

Experimentos adicionais mostraram que a inibição a longo prazo das duas populações neuronais reduziu substancialmente a necessidade de sono, com os ratos dormindo, aproximadamente, 70% menos do que o habitual. Inesperadamente, a maioria desses animais não apresentou alguns dos graves comprometimentos comportamentais que tipicamente acompanham a privação de descanso.

Definição

De acordo com Andrea Bacelar, neurologista, neurofisiologista, especialista em medicina do sono e membro titular da Academia Brasileira do Sono ABS, há a necessidade de mais estudos na área. “Não apenas em camundongos, mas também em pessoas com hipersonia, para que a gente defina vias. Já temos algumas, como as GABAérgicas, antioresinérgicas, e anti-histamínicas. Existem fármacos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina; existem vários remédios que agem para melhorar o tempo e a qualidade do sono e melhorar o alerta durante o dia.”

“Também existem agonistas de hipocretina para pessoas com hipersonia, pessoas com narcolepsia. Então, a ciência tem evoluído muito nesse sentido. Agora, hoje, dizer que teremos formas ou fármacos que nos farão dormir um tempo menor do que o nosso tempo biológico e que essa falta de sono não compromete a nossa saúde física e mental, isso aí nós ainda não temos”, completou a especialista.