

O cérebro humano traduzido por ratos

Modelo de camundongo foi desenvolvido para o estudo de doenças e condições neurológicas graves, como esquizofrenia e autismo severo. Pesquisadores completaram crânio do roedor com tecidos cultivados em laboratório

» PALOMA OLIVETO

Pesquisadores da Stanford Medicine, nos Estados Unidos, criaram um camundongo com metade do cérebro de origem humana para estudar distúrbios do neurodesenvolvimento, autismo severo e doenças como esquizofrenia e demências raras. O experimento, descrito na revista *Nature*, resultou em animais com redes neurais funcionando normalmente, o que foi comprovado por testes de laboratório.

Em uma coletiva de imprensa on-line, Sergio Pasca, professor de psiquiatria e ciências comportamentais e líder do estudo, explicou que há décadas busca modelos cerebrais para estudo de condições desafiadoras associadas ao cérebro. Porém, mesmo quando os cientistas conseguiam cultivar organoides — “minicérebros”, ou tecidos tridimensionais que reproduzem regiões cerebrais —, limitações técnicas impediam investigações complexas.

“Por exemplo, mesmo quando mantidos em laboratório durante anos, esses modelos não crescem até atingir o tamanho que teriam no cérebro. Eles não apresentam a mesma atividade eletrofisiológica e, naturalmente, não recebem os estímulos nem produzem as conexões de saída que são tão importantes para o desenvolvimento do cérebro humano”, explicou Pasca. Foi então que o cientista teve a ideia de produzir organoides com células do cérebro humano e implantá-las em camundongos.

Lentidão

Os primeiros modelos foram frustrantes, recordou. “Quando transplantávamos as células humanas, elas mantinham seu próprio ritmo. Em outras palavras, se desenvolviam pelo menos 20 vezes mais lentamente do que as células do roedor.” Enquanto os neurônios do organoide começavam a crescer, os naturais do camundongo já estavam fazendo milhares de conexões entre elas.

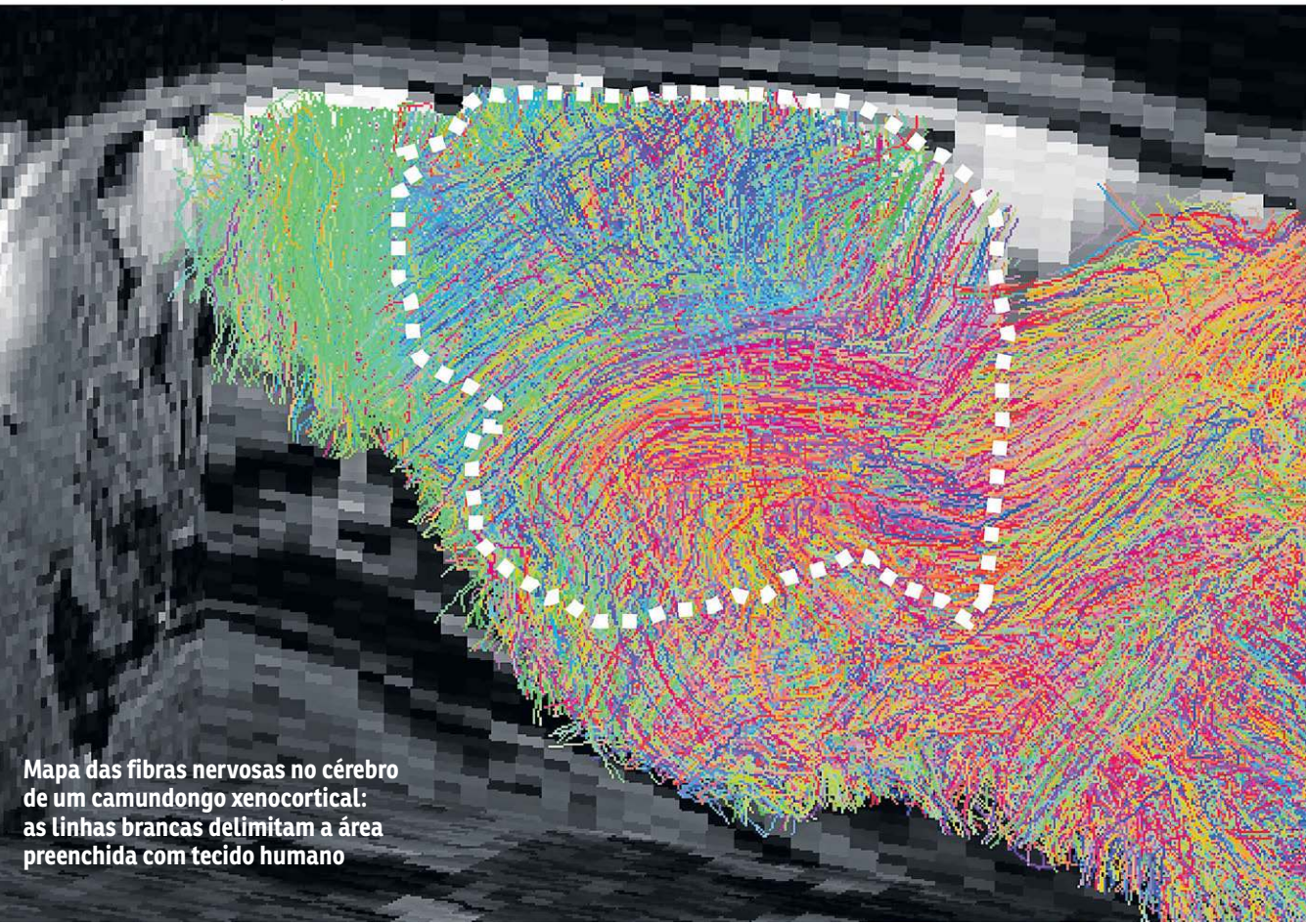
Para enfrentar o problema, os cientistas desenvolveram com engenharia genética um camundongo com “meio cérebro”. “As células que normalmente dariam origem ao córtex ou ao hipocampo são modificadas para que não consigam se dividir. Isso produz o que chamamos de camundongo palial, animais que não possuem cerca de metade do volume do cérebro, embora sejam surpreendentemente funcionais.”

Mesmo sem 98% do córtex, a camada externa associada a muitas funções superiores, como cognição, linguagem, atenção e tomada de decisões, os camundongos paliais se movimentavam normalmente, relatou Pasca. Segundo o cientista, essa é uma evidência de que, quando partes do sistema nervoso são removidas no início do neurodesenvolvimento, as restantes conseguem assumir algumas dessas funções, o que não ocorreria em animais já adultos.

Xenoenxerto

Na cavidade restante do crânio dos camundongos modificados geneticamente, os

S. Pasca, Universidade de Stanford/Divulgação



Palavra de especialista

Inovação vital

“O novo estudo eleva o transplante de tecido humano em roedores a um novo patamar, ao tentar substituir uma região inteira do cérebro de um rato por células humanas. Inovar em modelos pré-clínicos é vital, e esse trabalho se baseia no sucesso recente do transplante de organoides cerebrais humanos cultivados em placas de Petri para cérebros de roedores, que demonstrou que, alguns meses após o transplante, o cérebro hospedeiro vasculariza os organoides e acelera a maturação do tecido neural humano. O problema é que novas terapias com potencial altamente promissor em modelos

animais tradicionais quase sempre falham em ensaios clínicos com humanos. Apesar do nosso crescente conhecimento sobre a anatomia e a função do cérebro humano, o progresso terapêutico em neurologia praticamente estagnou. Enquanto isso, os distúrbios cerebrais estão aumentando em nossas sociedades com populações envelhecidas e, para a maioria, não há cura disponível. A comunidade científica agora percebe, cada vez mais, a necessidade de modelos pré-clínicos mais centrados no ser humano, em conjunto com as abordagens existentes.”

Cedric Bardy, professor da Faculdade de Medicina e Saúde Pública da Universidade Flinders

cientistas implantaram o tecido cerebral humano cultivado em laboratório. O xenoenxerto (em grego, xeno significa “estranho”, “forasteiro”) sobreviveu, prosperou e desenvolveu conexões funcionais com os neurônios dos roedores — inclusive com a medula espinhal.

“As células humanas colocadas nesses animais conseguem se dividir e crescer. Em poucas semanas a alguns meses, elas ocupam grande parte desse espaço e formam tecido cortical”, explicou o cientista de Stanford. “Essas células humanas, como descobrimos, ficam relativamente bem conectadas, porque têm mais espaço e mais tempo

para estabelecer conexões com o restante do sistema nervoso. Elas são eletricamente ativas. Podemos examiná-las e observar como estão formando essas redes.”

Segundo Pasca, o modelo animal representa “uma grande oportunidade para começar a utilizar esse modelo na investigação de questões difíceis relacionadas aos transtornos psiquiátricos”. Foi o que os cientistas fizeram em seguida, quando investigaram a possibilidade de modelar, nos animais, aspectos de uma condição chamada lesão hipóxica, provocada pela falta de oxigenação cerebral.

Oxigênio

“Por razões ainda desconhecidas, o cérebro humano é particularmente vulnerável à baixa concentração de oxigênio, especialmente durante o desenvolvimento”, explicou Pasca. Bebês humanos, especialmente prematuros, são muito vulneráveis à condição e, mesmo que o episódio seja curto, as consequências futuras podem ser devastadoras, incluindo epilepsia, paralisia cerebral e aumento do risco de transtorno do espectro autista. Já os filhotes de camundongo podem ser expostos à hipóxia e continuam bem.

Em um dos testes, os pesquisadores expuseram animais normais, paliais (com metade do cérebro) e aqueles que receberam o tecido humano à baixa concentração de oxigênio durante algumas horas. Dias depois, os primeiros e os segundos não haviam sido afetados. Porém, os xenotransplantados começaram a apresentar déficits motores, particularmente na maneira como estabilizavam a marcha. “Esse é um dos primeiros sinais de uma lesão que pode levar à paralisia cerebral e indica que a presença das células humanas provavelmente está contribuindo para esse déficit”

Segundo o psiquiatra, isso é útil não só para compreender como o processo acontece, mas poderá ser essencial para descobrir como tratar as condições. “Não temos falta de ideias sobre como prevenir ou reverter a hipóxia no cérebro em desenvolvimento. O que falta é uma plataforma para testar essas ideias, porque realizar ensaios clínicos nesse estágio tão precoce é extremamente difícil.”

Pasca afirmou que o modelo animal poderá ser usado para testar, futuramente, tratamentos para paralisia cerebral, entre outras

Duas perguntas

IVÁN FERNÁNDEZ VEGA, COORDENADOR DO NÚCLEO DE ORGANOIDES NA PLATAFORMA DE BIOMODELOS E BIOANCOS DO INSTITUTO DE SAÚDE CARLOS III

A abordagem usada pelos pesquisadores foi adequada?

Sim. Trata-se de um estudo tecnicamente muito abrangente que combina histologia e imuno-histoquímica, transcriptômica espacial e de célula única, ressonância magnética, rastreamento neuronal, imagem de cálcio, eletrofisiologia e estudos comportamentais. O uso de abordagens independentes que convergem na mesma direção fortalece consideravelmente as conclusões. Elas examinam o fenômeno a partir de diferentes níveis. Os autores também utilizam controles apropriados, analisam o sexo quando possível e observam que os experimentos e análises foram realizados de forma cega (sem saber quem era do grupo controle) sempre que viável. Alguns dos experimentos mais sofisticados são realizados com apenas alguns animais, portanto, algumas descobertas precisarão ser replicadas em grupos maiores e com um número maior de linhagens celulares.

Quais as implicações clínicas da pesquisa?

A aplicação imediata não é clínica. Trata-se fundamentalmente de um novo modelo experimental. Sua principal utilidade reside no estudo de processos de neurodesenvolvimento, lesões como a hipóxia perinatal e certas doenças neurológicas, utilizando células humanas integradas a um sistema nervoso vivo, e na subsequente avaliação de potenciais tratamentos. O estudo serve como prova de conceito, demonstrando que o estresse hipóxico produz uma resposta marcante no tecido humano enxertado e alterações funcionais mensuráveis no animal. A médio prazo, o valor estará em determinar quais doenças humanas ele reproduz melhor do que os modelos atuais e se os resultados são reproduzíveis em diferentes linhagens de células-tronco pluripotentes, laboratórios e protocolos.

condições. Porém, o cientista alertou que há diversas limitações que impedem uma aplicação imediata. “Também é importante dizer que esse não é um sistema universal. Não é um modelo que substituirá os modelos de células-tronco humanas in vitro ou outros modelos, mas será útil para determinadas aplicações ou características que são difíceis de reproduzir em outros sistemas.”

DESCOBERTA

T.rex: tirano de sangue quente

O temível Tiranossauro rex não era como um lagarto preguiçoso que fica horas sob o Sol para regular sua temperatura. Na verdade, tinha sangue quente, concluiu uma equipe da Universidade da Califórnia em Los Angeles (Ucla), nos Estados Unidos. Os cientistas chegaram à conclusão examinando partes de dentes desse que é considerado um dos mais perigosos predadores do Cretáceo Superior.

Mesmo vivendo mais de 66 milhões de anos antes dos primeiros seres humanos, em um ambiente bastante diferente daquele que daria origem ao Homo sapiens, a temperatura do T.rex beirava os 36 graus celsius, a mesma de uma pessoa. Segundo os cientistas, que usaram fósseis do Museu de História Natural do Condado de Los Angeles, o “rei dos lagartos tiranos” era um predador

ágil capaz de sobreviver em climas frios, que seriam mortais para outros répteis.

A chave para medir a temperatura do T. rex reside em uma interação química de isótopos raros de carbono e oxigênio dentro do esmalte dentário. O número dessas ligações aumenta em temperaturas mais frias e diminui nas mais quentes. “Essa é a base do uso de isótopos como termômetro”, disse Robert Eagle, geobiólogo da Ucla e coautor do estudo.

Durável

Segundo Eagle, teoricamente, é possível fazer essa medição usando qualquer parte do esqueleto, mas os ossos estão constantemente sendo remodelados, dissolvidos e substituídos. “O esmalte dentário possui grandes estruturas cristalinas extremamente

duráveis, tornando-o a parte do esqueleto que mais resiste à alteração química pelo ambiente ao longo dos milênios.”

Eagle e o autor principal, Randy Flores, usaram uma broca odontológica para remover o esmalte dos fósseis e dissolveram o pó resultante em ácido fosfórico para liberar gás carbônico contendo as ligações isotópicas. A medição gasosa com um espectrômetro de massa revelou as proporções isotópicas, explicaram os autores.

Segundo a pesquisa, um T. rex com termorregulação reforça as teorias de que os tiranossauros eram animais ativos, que caçavam ou buscavam alimento para sustentar seu metabolismo acelerado, disse Eagle. Isso também amplia a cronologia, mostrando o quanto esse ancestral das aves modernas, de sangue quente, já havia divergido dos dinossauros de sangue frio.

Pixabay/Divulgação



O fóssil de um dente do tiranossauro: um dos mais predadores do Cretáceo Superior