



מכון ויצמן למדע

WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE

Science Tips

Media Relations Department

<http://wis-wander.weizmann.ac.il> news@weizmann.ac.il

Tel: 972-8-934-3852 / 56 Fax: 972-8-934-4132

Setembro 2017

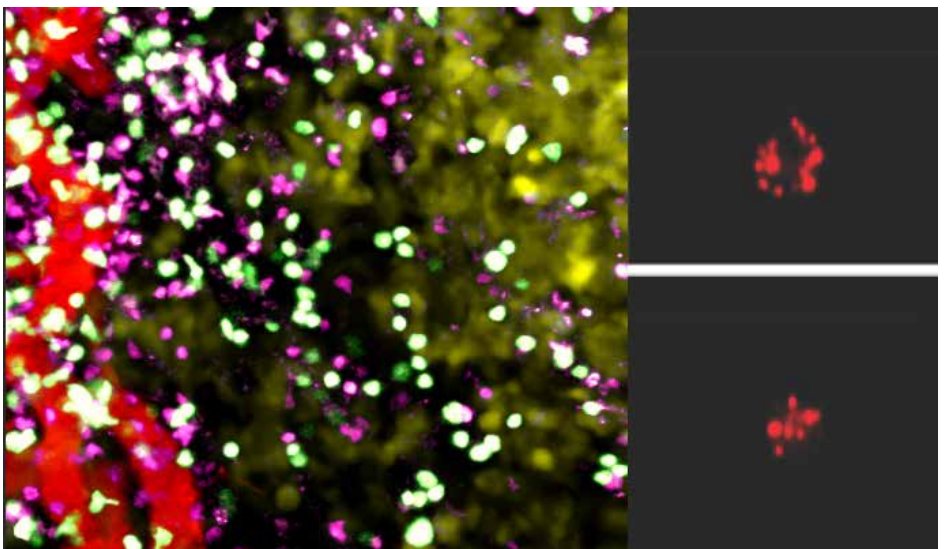
Treinamento em Altitude para Células de Combate ao Câncer

A falta de oxigênio pode fortalecer a imunidade mediada por células T na imunoterapia do câncer.

Alpinistas e fundistas não são os únicos que beneficiam do treinamento em altitude – ou seja, a aprendizagem para manter um bom desempenho sob condições de escassez de oxigênio. No final das contas, constata-se que as células de combate ao câncer em um sistema imunológico também podem melhorar seu desempenho por meio de uma versão intracelular dessa escassez. Em um estudo publicado na revista *Cell Reports*, pesquisadores do Instituto Weizmann de Ciências demonstraram que as células T-assassinas, encontradas no sistema imunológico, destroem tumores cancerígenos com muito mais eficácia se forem privadas de oxigênio.

O preparo do sistema imunológico para lutar contra a doença – uma abordagem conhecida como imunoterapia do câncer – já começou a salvar vidas de pacientes com câncer nos últimos anos. Em uma importante versão dessa abordagem, as células T-assassinas são removidas do sangue do paciente e cultivadas em um recipiente de laboratório, adaptado para a identificação e destruição de células cancerígenas; em seguida, são devolvidas à corrente sanguínea do paciente. Esse método tem dado mais certo até ao momento contra determinados tipos de leucemias e linfomas, mas não contra tumores sólidos, possivelmente porque nesse tipo de tumor, a concentração de oxigênio é muito baixa: 0,5% a 5% do gás dissolvido no fluido extracelular – volume inferior ao da maioria dos órgãos saudáveis, e certamente muito inferior aos níveis de uma incubadora comum de laboratório, em que o oxigênio representa 20% dos gases dissolvidos no fluido utilizado na cultura das células.

As células dos tumores são capazes de processar glicose, o principal combustível celular, mesmo com baixa concentração de oxigênio. Mas as células T têm dificuldade de penetrar



Tecido de tumor canceroso visto no microscópio: As células T crescem sob condições de baixo nível de oxigênio (área verde) e células T regulares (área roxa) apresentam padrões de distribuição semelhantes aos dos vasos sanguíneos (área vermelha) à Direita: O teor de granzima B, uma enzima exterminadora de células (área vermelha) é muito mais alto nas células T desenvolvidas com escassez de oxigênio (área superior) do que nas células T normais (área inferior)

em tumores e executar sua função assassina. Estudos anteriores demonstraram que as células T que se desenvolvem sob condições de escassez de oxigênio ajudam a exterminar outras células nos recipientes laboratoriais, mas sua capacidade real de combater o câncer nunca foi testada.

“As células T-assassinas são responsáveis por destruir as células cancerígenas, mas nem sempre conseguem eliminar o mal” – disse o líder da equipe, Prof. Guy Shakhar, do Departamento de Imunologia do Instituto Weizmann. “Demonstramos que o desenvolvimento dessas células T em ambiente de escassez de oxigênio permite transformá-las em assassinas mais eficazes”.

No novo estudo, a estudante de pesquisa Yael Gropper e Revital Zehavi-Feferman, de equipe de Shakhar, em conjunto com os Drs. Tomer Meir Salame e Ziv Porat, do Núcleo de Ciências Naturais do Instituto Weizmann, e a Dr^a Tali Shalit, do Centro Nacional Israelense Stephen e

Nancy Grand de Medicina Personalizada, colocaram as células T em um ‘treinamento’ em altitude – cultivando-as em uma incubadora com baixas concentrações de oxigênio, até 1%. Em seguida, a equipe dividiu camundongos afetados por melanomas em dois grupos; um grupo foi tratado com células T submetidas à escassez de oxigênio e o outro com células T cultivadas em condições normais de oxigênio.

Células submetidas à escassez de oxigênio foram comprovadamente muito mais eficazes na luta contra o câncer. Os camundongos tratados com essas células viveram mais tempo e seus tumores se reduziram muito mais drasticamente, em comparação aos camundongos tratados com células T comuns. Surpreendentemente, as células T submetidas à escassez de oxigênio não penetraram nos tumores melhor do que as células comuns. Ao que tudo indica, elas combateram o câncer com maior eficiência porque tinham maior teor da enzima destruti-

<<<

va chamada granzima B, que penetra e mata células cancerígenas.

“Da mesma forma que o treinamento em altitude aumenta a resistência em seres humanos, a cultura de células T-assassinas em um “regime de treinamento” aparentemente as fortalece” – disse Shakhar.

Se essas constatações se confirmarem com Células T humanas, elas

poderão representar um método imediato para melhorar a imunoterapia contra tumores sólidos. Shakhar: “Na imunoterapia celular, as células T devem ser removidas e cultivadas fora do corpo, qualquer que seja a situação. Cultivá-las sob baixa pressão de oxigênio é relativamente simples, mas esse pequeno ajuste nos protocolos clínicos existentes pode

melhorar significativamente a eficácia da terapia.” ■

A pesquisa do Prof. Guy Shakhar tem o apoio do Fundo Filantrópico Dr. Dvora e Haim Teitelbaum; e de Marion Sharp, no Reino Unido. O Prof. Shakhar ocupa a cadeira professoral de pesquisa do câncer Norman e Helen Asher.

[http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(17\)31213-5](http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(17)31213-5)

Reciclagem Genômica: Genes Ancestrais assumem novas funções

Muitas vezes ouvimos falar sobre a grande variedade de genes que temos em comum com outros primatas ou outros seres vivos, mas essas comparações costumam ser um tanto errôneas. “Seres humanos e peixes, por exemplo, compartilham mais de 70% dos genes codificadores de proteínas, mas somente cerca de 0,5% de uma importante classe de genes reguladores – aqueles que geram os chamados RNAs longos não codificadores, ou lncRNAs” – relata o Dr. Igor Ulitsky, do Departamento de Regulação Biológica do Instituto Weizmann de Ciências.

Os lncRNAs (link-RNAs) até recentemente recebiam pouca atenção. Além de haver cerca de 20.000 genes lncRNA no genoma humano – aproximadamente o mesmo número de genes codificadores de proteínas – os lncRNAs recentemente revelaram que funcionam como chaves gerais para uma série de processos biológicos, ativando e desativando genes reguladores, e controlando o destino de células durante o desenvolvimento fetal, assim como a divisão celular e a morte de organismos adultos.

Em um estudo recente publicado na revista *Genome Biology*, Ulitsky e sua equipe – os estudantes de pesquisa Hadás Hezroni, Gali Housman e Zohar Meir, e os Drs. Rotem Ben-Tov Perry e Yoav Lubelsky – conseguiram identificar uma classe de lncRNAs de mamíferos que evoluiu de genes antigos, assumindo novas funções.

Os cientistas começaram considerando que a evolução é um processo econômico: Se um gene perder sua função, ele pode muito bem ser “reciclado” para finalidades diferentes no âmbito da célula. Os membros da equipe desenvolveram uma série de algoritmos que permitiram encontrar esses genes “reciclados” no genoma dos mamíferos. Primeiramente, eles identificaram quase 1.000 genes que codificam proteínas em galinhas, peixes, lagartos e outros vertebrados não mamíferos, mas não em seres humanos, cães, ovelhas e outros mamíferos. Os cientistas formularam a hipótese de que pelo menos alguns desses genes, depois de perderem sua função de codificação de proteínas, iniciaram a geração de lncRNAs em



Seres humanos e peixes compartilham mais de 70% dos genes de codificação de proteínas, mas somente cerca de 0,5% dos genes RNAs reguladores longos não codificadores (lncRNAs)

mamíferos. Ao comparar as “vizinhanças dos genes” nas proximidades dos lncRNAs e dos genes que haviam interrompido a codificação de proteínas, os pesquisadores revelaram que, na verdade, mais de 60 genes lncRNA nos mamíferos – ou 2% a 3% dos lncRNAs compartilhados por seres humanos e outros mamíferos – pareciam derivar de genes ancestrais. A sequência genética de alguns deles era semelhante à dos genes antigos, mas haviam perdido a capacidade de codificar proteínas.

“É difícil descobrir o que fez com que esses genes perdessem seu potencial de codificação de proteínas há mais de 200 milhões de anos, quando os mamíferos evoluíram de seus ancestrais vertebrados” – afirmou Ulitsky. “Mas o fato de que esses genes foram conservados no genoma por tanto tempo sugere que eles têm um papel importante na célula.”

A identificação desses “fósseis”

de genes codificadores de proteínas no genoma dos mamíferos irá facilitar estudos adicionais sobre os lncRNAs humanos, e pode ajudar os cientistas, em última instância, a compreenderem o que acontece quando sua função é alterada. Por exemplo, os lncRNAs ajudam a criar diferentes tipos de neurônios no cérebro dos fetos; se falharem ao determinar corretamente a destino desses neurônios, isto poderá contribuir para a incidência de epilepsia. Como os lncRNAs estão envolvidos no controle da divisão celular, o mau funcionamento desses genes pode estar implicado na incidência do câncer. Finalmente, a manipulação dos lncRNAs pode possibilitar o tratamento de determinados distúrbios genéticos.

Ulitsky explica: “Nos últimos anos, descobriu-se que os lncRNAs são fatores importantes na ativação ou repressão de genes relevantes para uma série de distúrbios. Um dia, pode

>>>

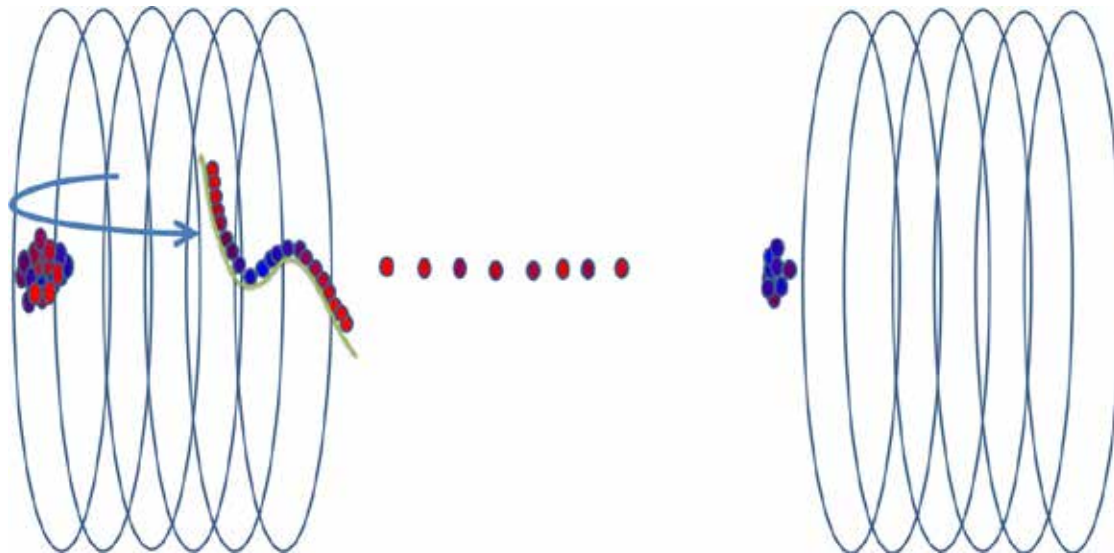
ser possível tratar esses distúrbios focando-se nos lncRNAs de forma a reprogramar as redes de genes reguladores inteiramente. Por exemplo, em um estudo com camundongos, pesquisadores da Faculdade de Medicina de Baylor, em

Houston, Texas, advertiram sobre a progressão da síndrome de Angelman, causada por mutações no cromossoma 15 – silenciando um lncRNA específico para desencadear a expressão de um gene por ele reprimido.” ■

<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1293-0>

A pesquisa do Dr. Igor Ulitsky tem o apoio do Centro para Jovens Cientistas da Família Abramson; da Rising Tide; e do Sr. e Sra. Gary Leff. O Dr. Ulitsky ocupa a cadeira de desenvolvimento de carreiras em bioinformática Sygnet.

Mais frio e ainda mais frio



Os íons no centro do conjunto são resfriados às temperaturas mais baixas possíveis, e podem então ser acelerados no mecanismo de captura de feixes de íons

Quando os cientistas se deparam com um desafio: A temperatura ambiente, átomos individuais em um gás carregam energia cinética e voam para todos os lados a uma alta velocidade. A temperatura é, em essência, o movimento relativo entre os átomos; desta forma a meta de manter os átomos a baixas velocidades envolve seu congelamento a temperaturas extremamente baixas. Um grupo de cientistas do Instituto Weizmann de Ciências desenvolveu recentemente um método universal de resfriamento de íons.

Íons, átomos com carga elétrica, são resfriados atualmente em mecanismos de captura, utilizando campos elétricos e magnéticos, seguidos de resfriamento a laser. O novo método, desenvolvido pelos Dr. Oded Heber e Dr. Michael Rappaport, e seus colegas de pós-doutorado Dr. Reetesh Kumar Gangwar e Dr. Koushik Saha, no laboratório do Prof. Daniel Zajfman do Departamento de Astrofísica de Física de Partículas do Instituto Weizmann de Ciências, não requer o uso de raios laser.

No passado, o Prof. Zajfman e sua equipe criaram uma versão melhorada de um mecanismo de captura de íons chamado armadilha eletrostática de feixes de íons – um dispositivo de armazenamento de íons muito menor do que os anéis padrão de armazenamen-

to de íons, que tendem a ser muito grandes e dispendiosos. Em uma armadilha eletrostática, as moléculas iônicas oscilam à medida que voam a velocidades de até 10.000 km/h – e se resfriam internamente na armadilha. Sistemas como esse podem recriar em um laboratório a matéria dispersa que existe no espaço inter-estelar.

Quando grupos de íons oscilam no interior da armadilha a altas velocidades, há uma distribuição natural de frequências. Nessa etapa, os cientistas dispõem de um método para aplicar a “tensão de impulso variável periódica” para separar os íons mais frios nessa distribuição, acelerando somente esses íons. Ao aplicar tensões continuamente, os pesquisadores podem acabar separando os íons mais frios. “Esse processo” – disse Heber – “não envolve tanto o resfriamento como uma ‘filtragem’ ou seleção de íons conforme a temperatura que atingem”.

Em experimentos recentes, entretanto, o grupo regulou a armadilha de forma que a densidade dos íons no mecanismo de captura de feixes de íons pudesse ser aumentada 1.000 vezes nas bordas. O aumento da densidade naturalmente aumenta também a incidência de colisões entre os íons no feixe, e o resultado é o compartilhamento de energia entre os íons.

Os cientistas descobriram que havia uma correlação aperfeiçoada entre a posição de um íon dentro do grupo e o seu nível de energia cinética. Os íons mais frios ficavam no centro. Na verdade, a energia – ou a temperatura – era transferida para os íons nas bordas, produzindo íons mais gelados no aglomerado mais acelerado. “Esse processo surpreendente” – disse Heber – “já ultrapassa o teste de resfriamento genuíno”.

Em um artigo publicado recentemente na revista *Physical Review Letters*, o grupo descreve uma série de experimentos em que os íons alcançaram temperaturas de cerca de um décimo de grau acima do zero absoluto. Os pesquisadores estão conduzindo experimentos adicionais, no momento, para refinar o sistema e obter temperaturas iônicas ainda mais baixas.

Heber disse que o novo método é significativo, uma vez que o processo de resfriamento não depende do tipo ou do peso dos íons. Desta forma ele pode ser utilizado, por exemplo, para investigar as propriedades de moléculas biológicas de grande porte ou de nanopartículas. ■

A pesquisa do Prof. Daniel Zajfman tem o apoio do Comisaroff Family Trust. O Prof. Zajfman é o titular da cadeira professoral de astrofísica Simon Weinstock.