

Envelhecimento contido

Cientistas revelam, em artigo na revista *Nature*, como conseguiram "limpar" do organismo de ratos as células danificadas pelo tempo. A técnica permite sonhar com a contenção, em humanos, do desenvolvimento de doenças típicas da velhice

» CAROLINA VICENTIN

Não é de hoje que a humanidade busca a juventude eterna — ou, pelo menos, tenta atrasar os incômodos da velhice. Agora, um grupo de cientistas deu mais um passo para a realização desse sonho. Em experimentos com ratos, eles conseguiram eliminar as células velhas do organismo, responsáveis por males como a catarata, a osteoporose e os acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Além de reverter o desgaste do corpo dos animais, o mecanismo também conteve a evolução das doenças quando elas já haviam dado os primeiros sinais. A técnica, descrita na edição de hoje da revista *Nature*, ainda precisa ser aprimorada, mas, após novos testes, a expectativa é que ela possa reduzir a vulnerabilidade de idosos.

Os pesquisadores norte-americanos e holandeses trabalharam no cerne do problema: o envelhecimento das células. Esse processo ocorre a cada instante. "Quando a célula 'respira', ela produz radicais livres, moléculas reativas que acabam causando danos ao DNA do indivíduo ao longo do tempo", detalha José Eduardo Vargas, pesquisador do Laboratório de Sinalização e Plasticidade Celular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Isso, no entanto, explica apenas uma parte da questão. As células também ficam velhas porque o sistema imunológico das pessoas deixa de recolher estruturas que estão sem função dentro do corpo (veja infografia).

Basicamente, as células passam pela chamada senescência, a fase do amadurecimento que determina quando elas devem parar de se dividir. Assim que cumprem essas etapas, elas ficam paradas no organismo, sem exercer qualquer atividade relevante. Para eliminar esse "entulho", o corpo faz uma limpeza periódica, que, com o avanço da idade, deixa de ser tão eficiente. As células senescentes, ou velhas, começam, então, a criar problemas. "Elas param de se dividir, se acumulam em diferentes tecidos e passam a liberar substâncias que causam danos", explica o pesquisador James Kirkland, da Mayo Clinic College of Medicine, coautor do estudo.

Essa é a causa de uma série de doenças comuns na velhice. A secreção das células senescentes provoca inflamações e corrói órgãos e tecidos. É o que ocorre, por exemplo, com idosos que sofrem de catarata. Nesse caso, as células velhas se aglomeram na região do cristalino (a lente dos olhos) e acabam deixando a visão turva. O mesmo fenômeno justifica o aparecimento da osteoporose, que deixa os ossos frágeis, ou certos tipos de demência, provocados pela morte de regiões do cérebro. "Embora existam poucas células senescentes, elas parecem ter efeitos generalizados sobre a função (dos órgãos e dos tecidos), pois, quando as removemos de ratos, observamos uma retrocesso em diversas mudanças relacionadas à idade", disse Kirkland ao *Correio*.

Controlando genes

Retirar as células senescentes, no entanto, não foi uma tarefa fácil. Primeiro, a equipe criou camundongos geneticamente modificados. Por meio da inserção de genes no DNA dos animais, os pesquisadores desenvolveram um sistema de seleção celular definido para reagir aos experimentos que seriam feitos ao longo da pesquisa. "Em ciência, você precisa controlar as variáveis o máximo possível. Isso permite testar suas hipóteses de forma clara", explica o pesquisador José Eduardo Vargas. Os genes inseridos nos

camundongos também permitiram adiantar o envelhecimento dos animais. Caso contrário, os cientistas teriam de esperar que as amostras estivessem "prontas" antes de aplicar a droga que promoveu a morte das células velhas.

Para acabar com as causadoras das doenças da velhice, James Kirkland e seus colegas identificaram um marcador biológico (uma proteína conhecida como p16), presente nas senescentes. Ao rastrear o marcador, uma droga agiu diretamente nessa proteína, fazendo com que as células morressem. "Essa foi a primeira

vez que se conseguiu eliminar células senescentes de um organismo vivo de forma concisa", lembra o especialista da UFRGS. Depois dessa fase, os pesquisadores realizaram uma série de testes comparativos entre o tecido das amostras e o de camundongos mais novos.

Os cientistas avaliaram como ficou a curvatura da coluna vertebral dos camundongos que passaram pelo "rejuvenescimento". Outros testes incluíram a análise do diâmetro das fibras musculares (que diminuem com o passar do tempo), a formação

de cataratas nos olhos e o acúmulo de tecido adiposo, outros fenômenos frequentes com o avanço da idade. Além de comprovar a eficácia do método, os resultados demonstraram a relação entre as células senescentes e o aparecimento das doenças da velhice. Agora, dizem, resta saber se o método vai ter sucesso em organismos vivos que não tenham passado por nenhuma modificação genética. "Esse é um pequeno passo, mas, cada dia, estamos mais perto de entender como funciona uma célula dentro de seu contexto. E, entendendo isso, as

terapias antienvhecimento vão virar realidade", aposta José Vargas.

Na França

Os autores do artigo de hoje da *Nature* não são os únicos que buscam a fonte da juventude. Esta semana, um grupo liderado pelo francês Jean-Marc Lemaitre, do Instituto de Genômica Funcional da Universidade de Montpellier, afirmou ter conseguido transformar células somáticas de idosos centenários em células-tronco. Para isso, eles também tiveram que combater a senescência. Grosso modo, a equipe

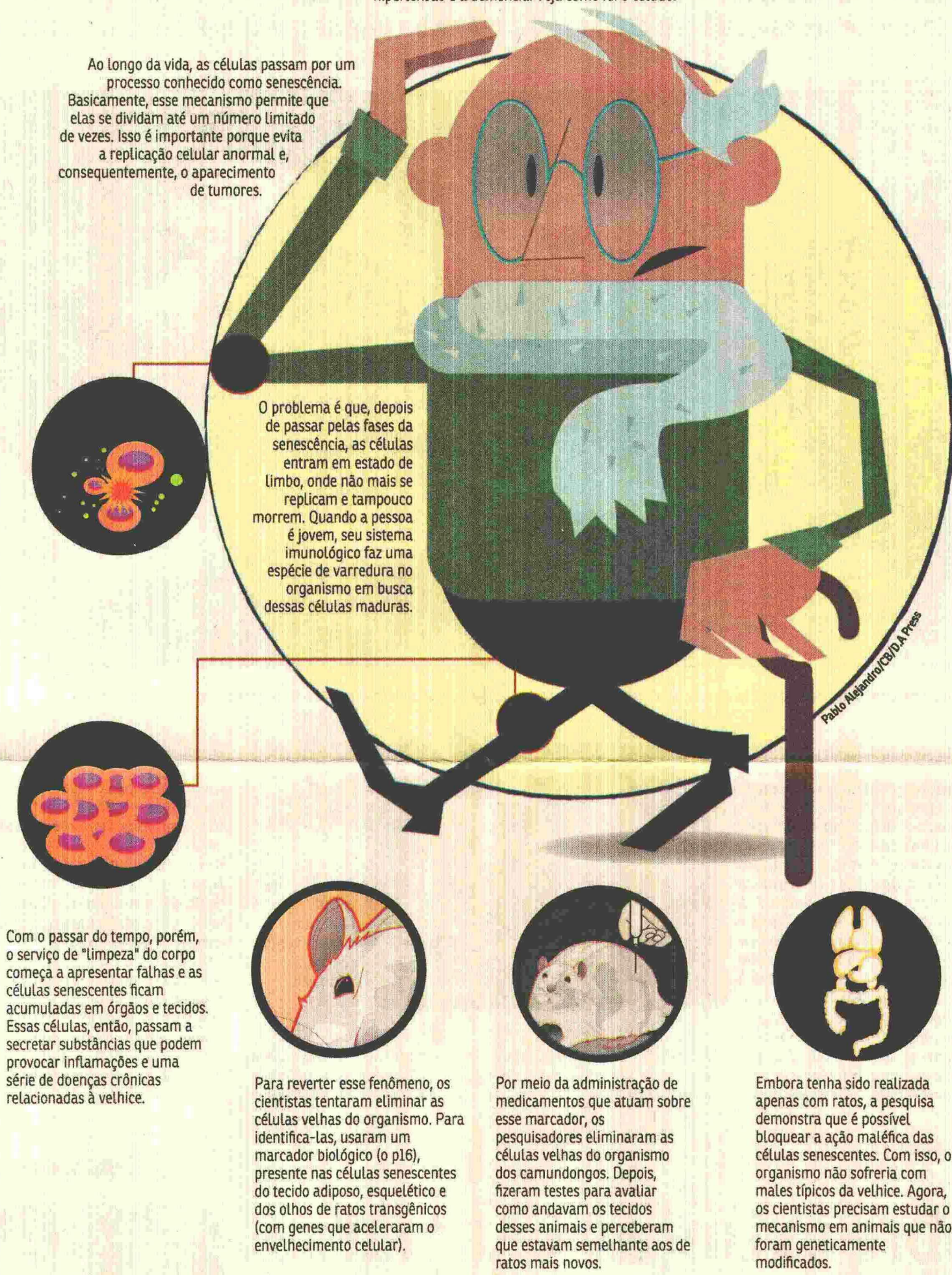
utilizou um método conhecido como **IPS** (do inglês célula pluripotente induzida), só que com a adição de alguns genes capazes de reverter a senescência das células. "Os marcadores de idade das células foram apagados e as células-tronco IPS que nós obtivemos podem produzir células funcionais, de todos os tipos, com capacidade de proliferação e de longevidade aumentadas", explicou Lemaitre à agência de notícias AFP. No futuro, os pesquisadores acreditam que a técnica pode dar origem a tratamentos com células-tronco, sem que a idade do paciente seja um empecilho a isso.

Células "rejuvenescidas"

Pesquisadores descobriram um mecanismo que, no futuro, pode evitar o aparecimento de doenças relacionadas à velhice, como a osteoporose, a hipertensão e a demência. Veja como foi o estudo:

Ao longo da vida, as células passam por um processo conhecido como senescência. Basicamente, esse mecanismo permite que elas se dividam até um número limitado de vezes. Isso é importante porque evita a replicação celular anormal e, consequentemente, o aparecimento de tumores.

O problema é que, depois de passar pelas fases da senescência, as células entram em estado de limbo, onde não mais se replicam e tampouco morrem. Quando a pessoa é jovem, seu sistema imunológico faz uma espécie de varredura no organismo em busca dessas células maduras.



Com o passar do tempo, porém, o serviço de "limpeza" do corpo começa a apresentar falhas e as células senescentes ficam acumuladas em órgãos e tecidos. Essas células, então, passam a secretar substâncias que podem provocar inflamações e uma série de doenças crônicas relacionadas à velhice.

Para reverter esse fenômeno, os cientistas tentaram eliminar as células velhas do organismo. Para identificá-las, usaram um marcador biológico (o p16), presente nas células senescentes do tecido adiposo, esquelético e dos olhos de ratos transgênicos (com genes que aceleraram o envelhecimento celular).

Por meio da administração de medicamentos que atuam sobre esse marcador, os pesquisadores eliminaram as células velhas do organismo dos camundongos. Depois, fizeram testes para avaliar como andavam os tecidos desses animais e perceberam que estavam semelhante aos de ratos mais novos.

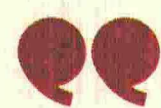
Embora tenha sido realizada apenas com ratos, a pesquisa demonstra que é possível bloquear a ação maléfica das células senescentes. Com isso, o organismo não sofreria com males típicos da velhice. Agora, os cientistas precisam estudar o mecanismo em animais que não foram geneticamente modificados.

Dispersas e determinantes

Os cientistas sabem da existência das células velhas há, pelo menos, 50 anos. O avanço nas pesquisas sobre essas estruturas, no entanto, esbarra no baixo número de senescentes. Especialistas acreditam que de 10% a 15% das células de um idoso tenham essa característica. Mesmo com o baixo índice, elas são essenciais no aparecimento das doenças, conforme revelou a pesquisa divulgada hoje.

Células de laboratório

A IPS é, atualmente, uma das técnicas mais difundidas para a criação de células pluripotentes in vitro. Grosso modo, os cientistas utilizam células maduras de indivíduos, inserem genes presentes durante o desenvolvimento do embrião e surge uma célula embrionária. O método, no entanto, ainda tem diversos problemas. Por vezes, os genes acabam provocando a replicação anormal celular, causando tumores.



Essa foi a primeira vez que se conseguiu eliminar células senescentes (que atingiram o ponto final de desenvolvimento) de um organismo vivo de forma concisa"

Eduardo Vargas, pesquisador da UFRGS

Duas perguntas para

JAMES KIRKLAND, PROFESSOR DA MAYO CLINIC COLLEGE OF MEDICINE

Como o senhor e sua equipe conseguiram fazer o envelhecimento dos ratos retroceder?

Os camundongos foram projetados para expressar um gene que codifica uma proteína (p16), que se tornou alvo da nossa droga removedora de células senescentes. Quando retiramos essas células de ratos que tiveram características da idade aceleradas por uma mutação, atrasamos o aparecimento dessas mudanças. Isso mostra que as células senescentes podem contribuir para alterações comuns durante o envelhecimento. Nosso trabalho indica que o desenvolvimento de agentes que removem as células senescentes ou a diminuição de seus efeitos pode ajudar a melhorar as condições de saúde de idosos.

Quais são os próximos passos do estudo?

Ainda temos muito trabalho para ser feito. Agora, vamos testar os efeitos da remoção de células senescentes durante o envelhecimento natural, cronológico, ao contrário do envelhecimento acelerado, para determinar se os efeitos da técnica são iguais ou melhores do que o observado e para estudar os efeitos colaterais de remoção de células senescentes. Dependendo dos resultados dessas etapas, vamos mover esforços de descoberta de drogas com base no direcionamento de cultura de células humanas. Mais tarde, gostaríamos de realizar estudos pré-clínicos e clínicos para determinar se podemos aumentar a qualidade de vida ou diminuir a fragilidade de idosos.