



## Medicina

### Ordem nos processos celulares

# Controlar a DIVISÃO

Nas nossas células, há estruturas semelhantes a estradas e cromossomas que se comportam como carros, seguindo os sinais que lhes são dados. Os problemas surgem quando eles vão para o sítio errado e criam erros na duplicação das células, gerando acidentes graves como o cancro. Para tentar descobrir como evitá-los, o biólogo Helder Maiato recebeu um financiamento europeu de 2,3 milhões de euros.

**B**asta uma anomalia na distribuição dos cromossomas durante o processo de divisão das células para que estas pedras basais do organismo humano se voltem contra a nossa saúde, em vez de nos ajudarem a viver mais tempo. Não é para negligenciar, pois estes desvios na condução dos cromossomas para os locais onde eles devem estar, antes da divisão, são extremamente comuns nas células cancerígenas.

Com o intuito de resolver o problema e encontrar os mecanismos capazes de controlar o posicionamento dos cromossomas durante a formação de novas células, Helder Maiato, líder da equipa de Dinâmica e Instabilidade de Cromossomas do Instituto de Investigação em Saúde (I3S), da Universidade do Porto, recebeu um *Consolidator Grant* do Conselho Europeu de Investigação no valor de 2,3 milhões de euros. O financiamento – parte de um bolo de 5,9 milhões de euros que em dezembro passado foi atribuído a três cientistas portugueses –, destina-se a estudar dois novos modelos, com o intuito de perceber melhor como ocorre a divisão celular e de que forma a podemos manipular, para evitar danos para a nossa saúde.

#### “ESTRADAS” DENTRO DAS CÉLULAS

O interior do nosso corpo esconde uma “engenharia” avançada, aperfeiçoada pela evolução ao longo de milhões e milhões de anos, a que se dá nome de “mitose”, um dos dois tipos de divisão celular (o outro é a meiose), responsável por cada célula receber um conjunto de informações genéticas. É graças a esta divisão celular que crescemos, que se substituem as células mortas por outras e que se curam muitas das lesões que sofremos. A história parece bonita, mas há um senão: nem sempre o processo de divisão celular corre bem, podendo degenerar num cancro ou outro tipo de doença.

Basicamente, durante a mitose as células do nosso corpo multiplicam-se, mas antes de se dividirem para formar duas novas células os cromossomas que existem no seu núcleo têm primeiro de se duplicar: geram-se dois núcleos dentro da célula-mãe, cada um com 23 pares de cromossomas. Esses núcleos, após a divisão celular, vão equipar as células-filhas.

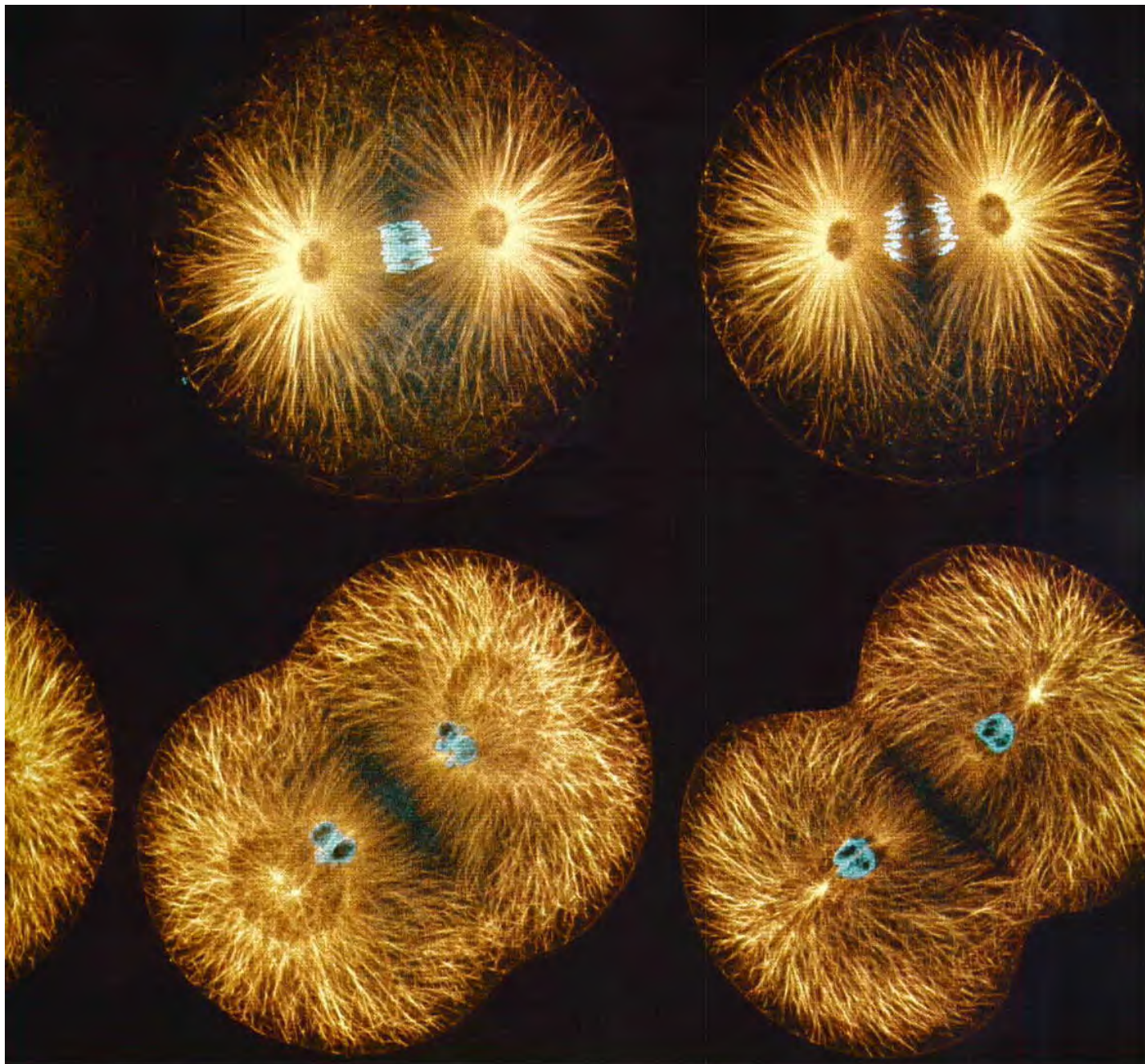
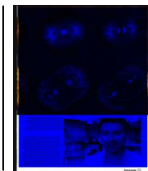
A equipa de Helder Maiato vai olhar para este processo e focar a sua atenção nas estruturas por onde tudo circula dentro das células, os chamados “microtúbulos”, uma série de



**Duplicar a vida.** Esta sequência de imagens microscópicas mostra uma célula a atravessar, em diferentes momentos, o processo de divisão (a mitose). Os filamentos amarelos são os microtúbulos, as “estradas” pelos quais viajam os cromossomas (a azul). As cores provêm de químicos inseridos para causar fluorescência.

“estradas” ao longo das quais os cromossomas se deslocam para chegarem ao centro da célula antes de esta se dividir. O ponto de interesse está nos sinais que os cromossomas seguem. “Até há pouco tempo, não se sabia que os cromossomas, durante a divisão celular, seguem uma lógica de sinais, ou seja, seguem as informações que estão contidas nos microtúbulos”, explica o investigador. “Julgava-se que os microtúbulos eram todos iguais, que estas estradas não eram discriminadas, mas, afinal, elas são utilizadas pelos cromossomas de forma inteligente.”





**Fundamental.** O biólogo Helder Maiato é o fundador e líder da equipa de Dinâmica e Instabilidade de Cromossomas do Instituto de Investigação em Saúde da Universidade do Porto. O grupo vai tentar descobrir, nos próximos cinco anos, como funcionam alguns mecanismos que controlam a divisão celular.

Os microtúbulos, portanto, têm diferenças entre si, na medida em que têm diferentes sinais. Cada cromossoma prefere seguir determinado caminho com base no sinal que aí existe, o que lhe permite dirigir-se para o sítio onde tem de estar durante a divisão celular.

Por detrás deste mapa de sinais está a tubulina, a substância que compõe os microtúbulos. De momento, um dos desafios da biologia celular é decifrar o seu "código" e perceber como interfere na navegação dos componentes celulares, precisamente aquilo que a equipa de biólogos do I3S pretende fazer. O primeiro





## ► O projeto foi financiado com 2,3 milhões de euros

objetivo é “investigar em pormenor a natureza molecular deste GPS celular, deste sistema de navegação”, indica Maiato.

A importância desta investigação não é de somenos: quando surgem erros no sistema de navegação, pode ocorrer uma distribuição incorreta dos cromossomas, e sabe-se que em alguns cancros este código está alterado.

### DECIFRAR O CÓDIGO SECRETO

A noção de que a tubulina contém um código, responsável pelas diferenças entre os microtúbulos, tem quase uma década. Contudo, faltava perceber qual a sua utilidade para a célula. Em maio de 2015, a equipa de Dinâmica e Instabilidade de Cromossomas deu a conhecer um estudo em que se verificou que esse código, afinal, tem mesmo uma função importante, estando envolvido no processo de divisão celular. Foi esta investigação que abriu portas para o que se vai fazer a seguir: perceber o código e quais as suas implicações para o movimento e o posicionamento dos cromossomas quando nele surgem erros.

“O código da tubulina surge alterado em alguns tumores, mas desconhecemos se isso é causa ou consequência, ou o que significa a alteração”, frisa o líder da equipa da Universidade do Porto. “Decifrar o código e a sua função num contexto normal de divisão celular poderá explicar, por exemplo, de que forma determinados tipos de cancro obtêm vantagens que as células normais não têm, por via de determinadas propriedades que adquiriram.” Subjacente ao código da tubulina está um processo enzimático: há proteínas que modificam os microtúbulos. “Se este código estiver alterado em determinados cancros, então poderemos atuar sobre as enzimas com um intuito terapêutico”, conclui o investigador.

### ESCOLHER O MELHOR ALVO

Por norma, os tratamentos destinados a combater a proliferação das células cancerígenas apontam as suas armas a alvos enzimáticos, mas as baterias também podem ser direcionadas para alvos estruturais, como os microtúbulos. Maiato explica que uma das drogas mais usadas contra o cancro da mama tem como alvo específico estas estradas: “Sem elas, as células não conseguem dividir-se ou então dividem-se mal, além de que fica comprometida uma série de outros processos biológicos.”

Todavia, esta prática terapêutica tem um grande problema: os efeitos secundários associados à quimioterapia, pois as células saudá-



**Imortais.** Duas células HeLa acabadas de nascer após uma divisão celular. A HeLa pertence à linhagem de células imortais, comumente utilizada em investigações científicas. A sua origem remonta a células de cancro cervical retiradas de uma paciente, Henrietta Lacks, em 1951. Estas células revelaram-se incrivelmente duradouras e prolíficas, tendo chegado a contaminar outras linhagens celulares usadas em pesquisas.

veis que se dividem rapidamente, como as do trato intestinal, da medula óssea ou dos folículos capilares, são igualmente afetadas.

Para evitar estes danos colaterais e chegar a um método terapêutico mais eficiente, atuar sobre as enzimas com o objetivo de modificar o código da tubulina que surge adulterado nas células tumorais prefigura-se como uma forte aposta. No fundo, quer-se controlar (manipular), pelo menos em parte, o processo de divisão celular.

A segunda parte do projeto de investigação liderado por Helder Maiato envolve outro mecanismo da mitose, embora este tenha lugar na fase final da divisão, sendo capaz de o atrasar. “Depois de se separarem da célula, mas antes de cada grupo de cromossomas acabar em distintas células-filhas, há um mecanismo, descoberto por nós em 2012, que assegura que os cromossomas estão suficientemente separados antes de serem acolhidos, de forma irreversível, pelas novas células. Este processo

ocorre numa fase da divisão em que se julgava, erradamente, já estar tudo determinado.”

Como é que a célula sabe que os cromossomas estão suficientemente separados antes de os distribuir pelo novo par que está a ser gerado? Usando uma coisa tão simples como uma régua, mais especificamente, uma régua molecular. No cume de tudo está um gradiente, formado por uma proteína (a enzima Aurora B, envolvida em reações que modificam outras proteínas), que quando está muito concentrado no meio da célula impede que a fase final da divisão ocorra prematuramente.

“À medida que os cromossomas se afastam do centro, onde existe uma grande concentração da proteína, a sua ação inibitória perde força, permitindo que as células completem o processo”, esclarece o investigador do Porto. Ou seja, é uma forma de as células medirem indiretamente, micrómetro a micrómetro, a distância percorrida pelos cromossomas. De momento, é esta uma das metas da equipa





NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

do I3S, “pretende-se saber quais são as outras proteínas, intervenientes no processo, que também estão a ser reguladas por esta régua”.

#### IR À RAIZ E INVESTIGAR

Quando o Conselho Europeu de Investigação concede este género de bolsas, não está à espera de que as equipas financiadas produzam resultados no curto-prazo, nem prontos a serem aplicados. Estes financiamentos servem, acima de tudo, para garantir que se faz ciência fundamental, para explorar, construir e testar novos conceitos e teorias, edificar conhecimentos que, em seguida, poderão então ser usados para criar novos fármacos e terapias.

O que vai mudar com este impulso orçado em 2,3 milhões de euros? “Vai resolver uma série de problemas que surgem no nosso dia a dia e dar à nossa equipa um maior horizonte temporal para trabalhar em projetos de risco controlado, cujos resultados podem demorar algum tempo a aparecer”, diz o homem que foi o responsável,

## Adorado pelos cientistas

Visto de longe, este veado do sueste asiático, de semblante simpático e do tamanho de um cão, a que se junta uma bela pelagem curta de tons castanhos, faz lembrar o cândido Bambi da Disney. Puro engano. O Muntjac indiano (*Muntiacus muntjak*), equipado com dois pequenos cornos e um par de presas (os dentes caninos), é extremamente territorial e feroz. Contudo, o mais interessante, pelo menos para os biólogos, está no facto de fazer parte da família de veados (Muntjac) mais antiga do planeta e ter apenas três pares de cromossomas. Ou seja, trata-se do mamífero com menos cromossomas de que há conhecimento. Aliás, nem a mosca da fruta, muito usada em experiências, tem tão poucos cromossomas: a *Drosophila melanogaster* tem quatro pares de cromossomas.

Para quem faz testes em laboratório, as células vivas do Muntjac indiano são um excelente modelo, na medida em que “não são muito diferentes das do ser humano” e porque possibilitam uma “maior qualidade de visualização” em situações complexas, explica Helder Maiato. O facto de ter apenas três pares de cromossomas simplifica muito os testes e a leitura dos resultados.

“O genoma deste animal é praticamente igual ao nosso, com a diferença de que colou os seus 23 pares de cromossomas uns aos outros, de forma a ficar só com três pares”, esclarece Maiato. Porque é que o Muntjac indiano tem tão poucos cromossomas e de que forma isso lhe pode ter sido vantajoso em termos evolutivos? Presume-se que há muitos milhares de anos dois cromossomas se tenham fundido (as suas pontas uniram-se) dentro de uma célula de reprodução (gâmeta) de um Muntjac (quer dizer, no interior de um espermatozoide ou de um óvulo), tendo surgido descendentes com poucos cromossomas, mas grandes. Com o tempo, a maior parte dos cromossomas que existiam nas células foram-se fundindo, e uma das suas subespécies, o indiano, acabou por ficar com três pares de cromossomas, embora os machos tenham sete cromossomas. Esta fusão não prejudicou os veados, quanto mais não seja porque o resultado final não é assim tão diferente do que existia antes.

Há milhões de anos, um dos cromossomas dos humanos modernos também surgiu a partir da fusão de outros dois. David Ray, biólogo da Universidade de Tecnologia do Texas, resumiu no



O Muntjac indiano revela-se um bom aliado dos cientistas que estudam os processos de divisão celular.

blogue de ciência *io9* o que está em causa: “Se pensarmos nos cromossomas como se fossem livros com informação, é possível perceber porque é que um animal que tem uma fusão de cromossomas pode ser perfeitamente normal. É o mesmo que pegar em dois livros e colá-los. A informação ainda lá está e pela mesma ordem. A diferença é que encontra-se entre duas capas, em vez de estar dividida por dois livros.”

Não obstante, só uma das 12 subespécies de Muntjac ficou com os seis grandes cromossomas. As restantes têm um número superior: o Muntjac chinês tem 23 pares, como nós.

Ainda estamos longe de perceber se estes veados tiveram, de facto, uma vantagem evolutiva graças a estas fusões. Por um lado, segundo o biólogo norte-americano, ter menos cromossomas pode ser uma mais-valia, porque “torna o processo de divisão celular muito mais simples”. O problema é que durante a criação das células-filhas costumam surgir erros, e o impacto não é tão grande quando se perdem cromossomas mais pequenos, ou seja, contendo menos informação.

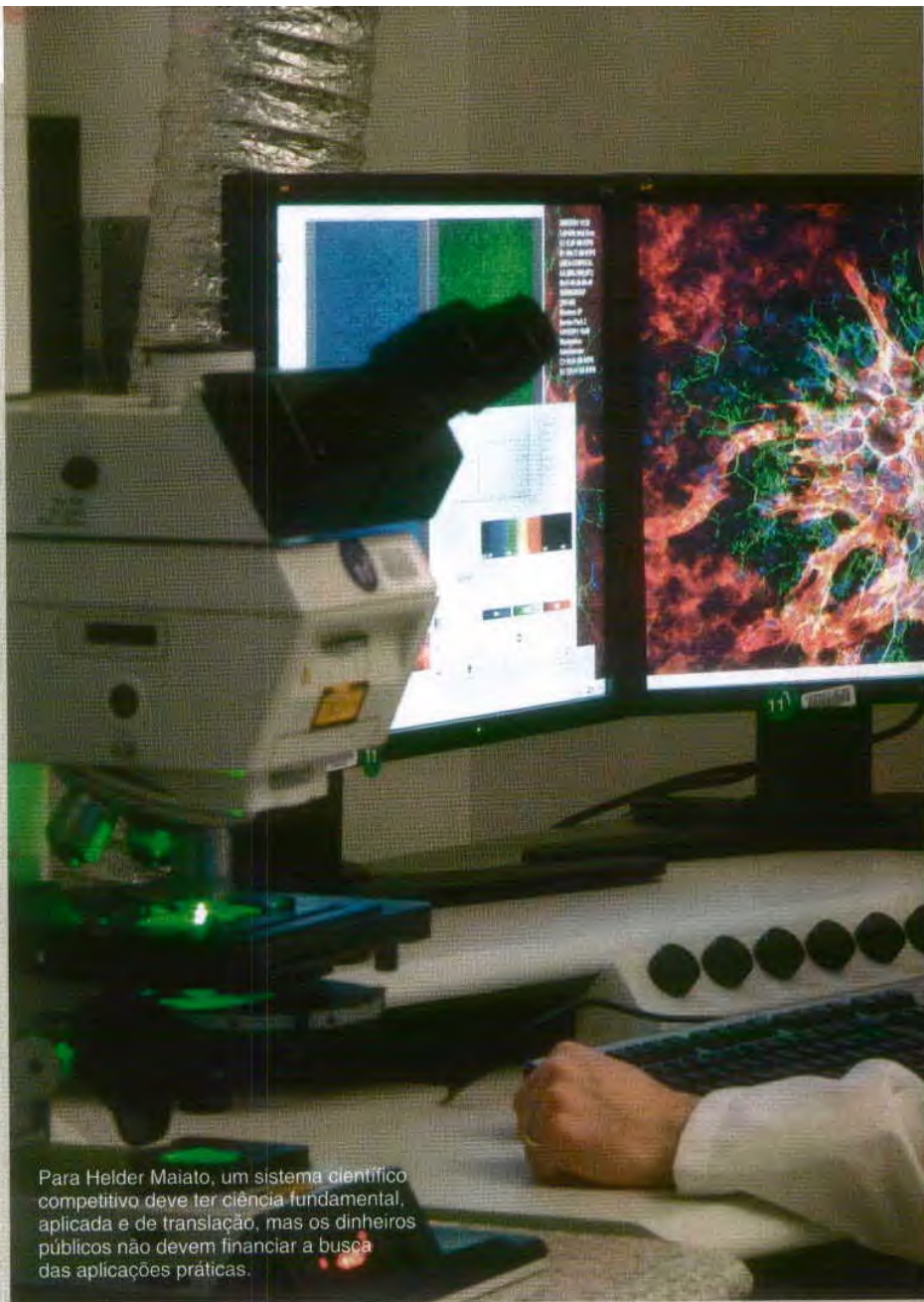


## Ciência fundamental e aplicada: dois mundos diferentes?

No que se refere à capacidade de inovação, Portugal revela uma capacidade muito superior nas fases a montante, reunindo recursos e condições, do que nas fases a jusante (processos e resultados), mais próximas da aplicação no mercado. Foi esta constatação a que chegou o economista Manuel Mira Godinho com base nos dados estatísticos existentes. O motivo? Para o especialista em políticas de ciência e tecnologia, uma das principais causas está na fraca colaboração entre diferentes setores institucionais. Dito de outra forma, ainda existe um grande desligamento entre as universidades e as empresas portuguesas no que se refere à investigação científica.

Para perceber o que está em causa, é preciso ter em conta os dois tipos de investigação científica que existem. Num dos lados da barricada, temos a investigação fundamental (também chamada "investigação de base"); do outro, a investigação aplicada. Tradicionalmente, as universidades debruçam-se sobre a primeira, enquanto a indústria, por norma, fica encarregue da segunda. A investigação de base "dedica-se à produção de conhecimento fundamental, através da construção e teste de teorias sobre os problemas científicos de maior envergadura", escreve Mira Godinho no livro *Inovação em Portugal* (Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2013). Quanto à investigação aplicada, "tem como objetivo a aplicação desses conhecimentos à resolução de problemas mais próximos da realidade prática". Um exemplo: Francis Crick, James Watson e Rosalind Franklin descobriram a estrutura em dupla hélice do ADN, na década de 1950 (Crick previu ainda a relação entre o ADN, o ARN e as proteínas); este conhecimento de base foi aproveitado pela indústria farmacêutica para produzir aplicações destinadas à saúde humana.

Uma das partes não pode existir sem a outra, e os pesos desta balança têm de ser cuidadosamente equilibrados. "Se uma fatia maior do investimento for dedicada ao segundo tipo de investigação, os resultados imediatos aumentam; porém, ao aumentar-se os efeitos de curto-prazo, está-se a secar a fonte de ideias fundamentais que contribui para manter viva e produtiva a própria investigação



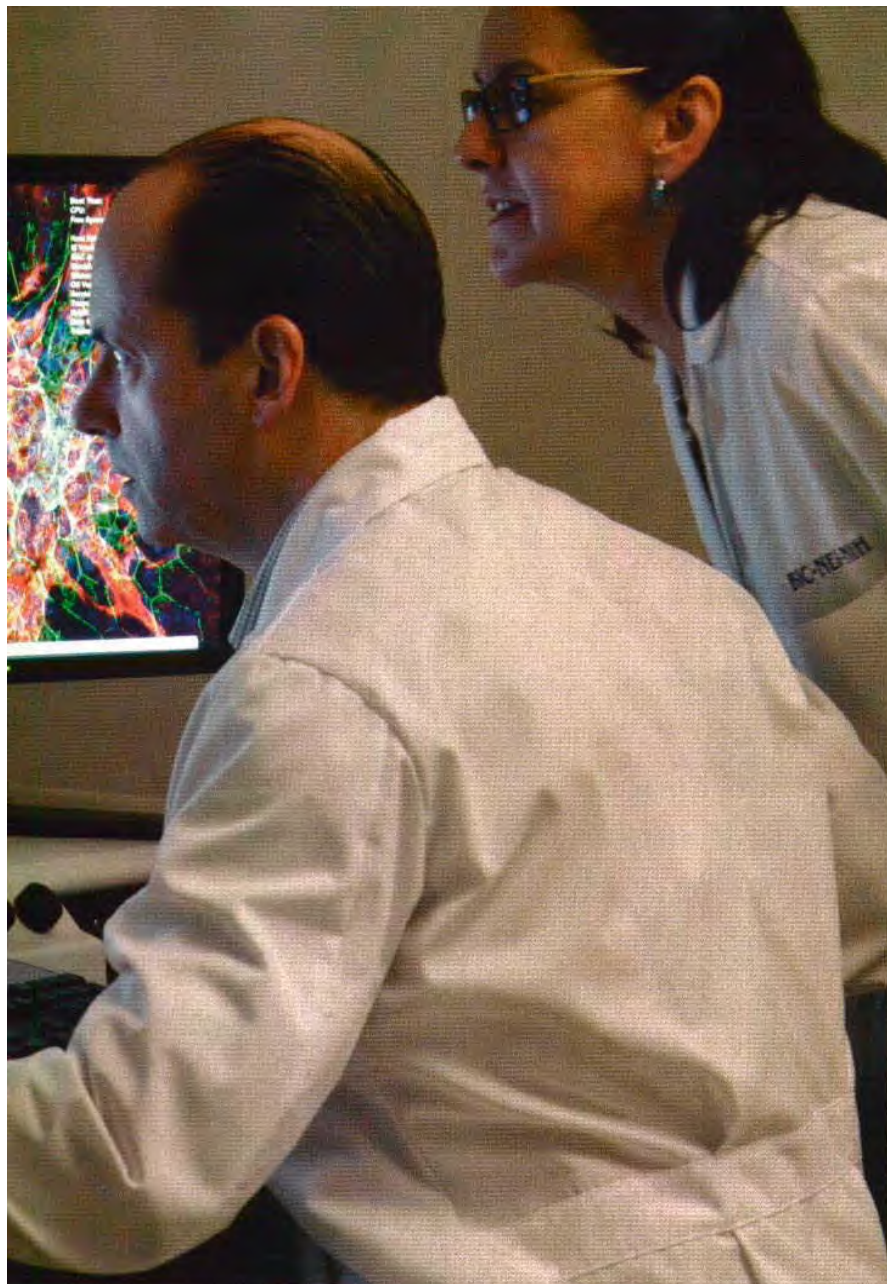
Para Helder Maiato, um sistema científico competitivo deve ter ciência fundamental, aplicada e de translação, mas os dinheiros públicos não devem financiar a busca das aplicações práticas.

aplicada", escreve Mira Godinho. Deve-se procurar, portanto, um equilíbrio entre uma e outra, o que obriga os investigadores ligados às universidades a não ficarem fechados em "torres de marfim", embora, e ao mesmo tempo, seja preciso ter cuidado para que a ênfase não recaia sobre a parte da comercialização, senão a investigação em ciência fundamental fica debilitada. Helder Maiato partilha a ideia da necessidade de "imperar o bom-senso, para que nenhuma das partes seja descuidada e haja sempre um equilíbrio entre ambas". Contudo, quando questionado sobre a realidade atual, é da opinião de que em Portugal, mais precisamente na área de investigação em saúde, é preciso dar mais apoio à ciência fundamental, havendo um enfoque demasiado grande na procura de aplicações imediatas. "Existe, neste momento, um fosso muito grande entre as duas. Isso

acontece, em parte, porque há ignorância, porque há pessoas que não percebem que a maior parte das coisas que se usam hoje em dia surgiram a partir da investigação fundamental."

Não obstante, parece não haver lugar para dramatizações, pois a aposta num ou noutro tipo de investigação acontece por ciclos, indica Maiato. Há períodos em que se aposta mais na ciência fundamental, mas, mais tarde, despontam correntes de opinião a criticarem-na, na medida em que costuma demorar muito tempo até que uma descoberta fundamental resulte numa aplicação útil para o nosso dia a dia. Surge então um novo ciclo, em que se investe mais em ciência aplicada, para algum tempo depois se chegar à conclusão de que não é possível inovar mais e criar novas aplicações porque o conhecimento básico precisa de novos desenvolvimentos. Os ciclos repetem-se.





## ▶ A equipa vai utilizar um microscópio de super-resolução

há dez anos, pela criação deste grupo de investigação umbilicalmente ligado à Universidade do Porto.

Além de garantir a manutenção dos seus melhores cientistas e o recrutamento de outros, o dinheiro ajudará a ter acesso a instrumentação imprescindível de última geração, nomeadamente um microscópio de super-resolução que, através de pequenos “truques”, consegue ultrapassar os limites físicos da ótica e aumentar a resolução daquilo que se vê.

Os testes laboratoriais a realizar ao longo dos cinco anos de duração do projeto serão feitos, essencialmente, com células em cultura, não só de humanos como também de um novo organismo modelo, o *Muntiacus muntjak*, um veado do sueste asiático que tem a extraordinária particularidade de possuir apenas três cromossomas no seu genoma, um record entre mamíferos.

### LIGAR E DESLIGAR O MOTOR

À microscopia de super-resolução nas células vivas, junte-se as perturbações moleculares que nelas se farão, seja através de ARN de interferência (para inibir a expressão de determinados genes) ou de fármacos usados na quimioterapia. Uma das drogas a usar tem como base a proteína CENP-E, presente no centrómero (a região central e mais densa) dos cromossomas. Esta proteína consegue ler o código da tubulina, funcionando como uma espécie de motor molecular que move o cromossoma de um lado para o outro. “Uma vez que este motor lê o código, tornou-se um dos alvos das terapias que neste momento estão em desenvolvimento (já há ensaios clínicos em humanos), usando-se inibidores específicos para este motor molecular.”

Os cientistas do I3S irão usar drogas como o CENP-E de uma forma controlada, tanto no tempo como no espaço, deixando-as atuar para perceber o seu papel em determinado momento. “Podemos ligar e desligar as drogas, levando as células, consequentemente, a ligar e a desligar o seu motor”, sublinha Maiato. “Alterando o código da tubulina, de forma controlada, também conseguimos modificar os microtúbulos para ficarem de determinada maneira.”

É com este tipo de engenharia, seja nas estradas das células ou nos motores que por eles passam, que se procurará corrigir, nos anos vindouros, algumas das pontas soltas que a evolução deixou por atar.

Pelo meio, entre a investigação fundamental e a que é feita para obter aplicações, surge a investigação de translação, cujo papel é fazer de ponte entre as outras duas.

Para o investigador Manuel Sobrinho Simões, neste capítulo, há dificuldades na ligação entre a investigação médica/biomédica e a aplicação clínica em Portugal, pese embora os consideráveis avanços obtidos nas últimas duas décadas nas ciências da saúde. A sua crítica está resumida na revista científica *Acta Médica Portuguesa*, num texto publicado no início de 2012: “Se partirmos da definição internacional de investigação de translação como o processo de converter descobertas científicas – oriundas do laboratório, do contexto clínico ou populacional – em produtos ou processos destinados ao diagnóstico, prognóstico, tratamento ou prevenção de doenças, lesões ou deficiências, daí resultando direta-

mente benefícios para a saúde humana, percebemos que nunca tenha sido fácil implementá-la numa organização social caracterizada pelo individualismo e pela escassíssima colaboração interinstitucional, como é infelizmente típico da cultura portuguesa”.

Para Helder Maiato, estas três vertentes (ciência fundamental, de translação e aplicada) têm de estar presentes num sistema científico que se quer competitivo e do qual se esperam frutos. Entretanto, deixa um aviso à navegação: “Não concordo que se usem os dinheiros públicos para financiar a investigação aplicada, para ajudar as empresas a obter os seus lucros. Deve-se fazer um bom investimento público em ciência fundamental, para os privados usarem esse conhecimento da forma que bem entenderem.”





**Divisão à lupa**  
O grupo do biólogo Helder Maiato recebeu 2,3 milhões de euros para investigar, nos próximos cinco anos, os segredos da divisão celular.  
**Pág. 68**