

BIOLOGIA CELULAR

Herança materna

Mecanismo de transmissão de bactéria da mãe para a prole de insetos auxilia pesquisa de células-tronco e tratamento de doenças tropicais



De uma pesquisa sobre uma bactéria que sob o microscópio se parece com um grão de arroz emergiram informações que ajudam a entender a propagação de infecções e explicam um pouco melhor o desenvolvimento das células-tronco, a esperança da medicina contemporânea por originarem outros tipos de células. Além disso, algumas conclusões podem ser úteis para combater doenças tropicais como a dengue e a ele-

fantíase. As perspectivas que agora parecem tão amplas nasceram de uma pergunta puramente científica: Como a bactéria *Wolbachia* pode ter se tornado um dos microorganismos mais bem-sucedidos do planeta, a ponto de disseminar-se entre milhões de espécies de artrópodes, incluindo insetos, aranhas e crustáceos, além de vermes como a lombriga? A aranha que cai da cortina ou a mosca que entra pela janela provavelmente carregam milhares de bactérias do gênero *Wolbachia*.

O biólogo brasileiro Horácio Frydman carregava essa dúvida em 2002 quando bateu à porta de um dos laboratórios da Universidade de Princeton, Estados Unidos, coordenado por Eric Wieschaus, um dos ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina em 1995 por ter descoberto os genes e os mecanismos que controlam o desenvolvimento embrionário – ele trabalhara com a mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster*, mas esses princípios se aplicam também a organismos superiores, incluindo os seres humanos. Frydman contou-lhe que havia feito o mestrado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP) com Roberto Santelli e doutorado na Universidade Johns Hopkins com Allan Spradling, respeitado especialista em células-tronco, e que pretendia estudar a *Wolbachia* em *Drosophila*. Wieschaus nunca tinha ouvido falar em *Wolbachia*, mas gostou da proposta e deu-lhe um ano para mostrar resultados; se não conseguisse, Frydman teria de abandonar seu projeto próprio e começar a trabalhar em uma das linhas de pesquisa em andamento no laboratório.

Frydman trabalhou avidamente – e conseguiu. Primeiramente, desenvolveu algumas técnicas de microscopia que lhe permitiram visualizar as bactérias no interior da *Drosophila* e, pouco a pouco, elucidar como elas se instalam no organismo hospedeiro e são depois transmitidas. Quando injetada no abdômen de uma mosca, essa bactéria demora 15 dias para atravessar membranas e tecidos musculares e chegar aos ovários do inseto, que têm o aspecto de um cacho de bananas. Mas por que os ovários, e não os intesti-



Modelo iluminado

Após embasar os estudos em genética, a *Drosophila melanogaster* mostra que pode ensinar muito sobre a transmissão de parasitas e o desenvolvimento de células-tronco. Todas as células desta mosca têm uma proteína fluorescente verde, que facilita a identificação de tecidos transplantados.

nos, o coração ou o cérebro, como outros parasitas? Porque nos ovários – ou melhor, em um de seus compartimentos, o germário – é que estão as células-tronco somáticas, que originam a casca do ovo e outras estruturas que vão proteger o embrião, e as células-tronco germinativas, que originam as células sexuais ou gametas. As células-tronco, ao se dividirem, originam diferentes tipos de células, de acordo com o tecido em que se formam.



Mas a bactéria não as infecta diretamente. Antes – e essa foi a descoberta mais notável –, a *Wolbachia* se acumula em um microambiente do germário chamado nicho, que fornece proteínas e estímulos essenciais à manutenção e à multiplicação das células-tronco. Como Frydman demonstrou produzindo e analisando imagens

como as que ilustram esta reportagem, a *Wolbachia* também usufrui desse espaço, como se tivesse chegado à casa materna depois de uma longa viagem e pudesse finalmente estabelecer-se, alimentar-se e multiplicar-se. Só então sai e infecta as células somáticas e as germinativas. “Dezoito dias depois da infecção inicial”, conta ele, “todas as células germinativas estão infectadas com *Wolbachia*”. A partir do nicho, a bactéria pode se infiltrar nas células que formam o ovo e propagar-se nas gerações seguintes.

Frydman demonstrou que a chamada transferência ou infecção vertical – da mãe para os filhos – foi bem-sucedida quando coletou os ovos das moscas em que havia injetado bactérias e verificou que as gerações seguintes também estavam infectadas. Era uma prova de que a *Drosophila* – um inseto de 2 a 3 milímetros ao qual a maioria das pessoas não costuma dar nenhuma atenção, mas é considerado um dos melhores modelos de estudo para a genética por multiplicar-se rapidamente e apresentar cromossomos que podem ser manipulados com relativa facilidade – também pode ensinar muito sobre a transmissão de parasitas. Publicado na *Nature* de 25 de maio, esse trabalho é

Nas entranhas da *Drosophila*

Após vencer várias membranas e tecidos musculares da *Drosophila*, a bactéria *Wolbachia* (em vermelho) chega ao ovaríolo, a estrutura alongada ao lado. Ali se acumula no germário (em amarelo, na página à direita), principalmente no nicho das células-tronco (em verde). É no nicho que a *Wolbachia* se multiplica antes de conquistar as células germinativas e chegar às células que vão formar o ovo e o embrião (em vermelho na página ao lado). A *Wolbachia* assegura assim sua transmissão para as gerações seguintes da *Drosophila*.

a primeira demonstração do mecanismo de transmissão dessa bactéria de um organismo para outro e o primeiro relato de uma bactéria infectando especificamente o nicho da célula-tronco.

Casa materna - Mas por que a *Wolbachia* conquista primeiramente o nicho? “É um artifício extremamente vantajoso, que explica como essa bactéria se tornou tão onipresente”, diz o biólogo de 40 anos, que atualmente trabalha como pesquisador associado na Universidade de Princeton, mas deseja um dia retornar ao Brasil. “O nicho é uma estrutura permanente do ovário dos insetos, permitindo que a população de bactérias que o ocupam se renove, amplifique e espalhe. Curiosamente, é a mesma estratégia de que as células-tronco se valem ao formarem os tecidos.” Spradling,

seu ex-orientador de doutorado, insistia há pelo menos seis anos na importância do nicho, um conceito emprestado da ecologia para designar uma região que, embora de localização e constituição ainda hoje imprecisas, definiria as características fundamentais das células-tronco. O nicho também controlaria a taxa de divisão e o processo de diferenciação em outros tipos de células. A identidade que as células-tronco pudessem assumir dependeria, portanto, do ambiente em que vivessem.

No início essas idéias atraíram apenas olhares desconfiados. No entanto, uma série de pesquisas feitas nos últimos anos demonstrou que diversos tipos de células-tronco, de insetos a humanos, realmente dependem do nicho em que vivem. Uma reportagem publicada no ano passado na *Nature* mos-





Infecção confirmada

Dois germários retirados de uma *Drosophila* com proteína fluorescente verde foram injetados em uma mosca infectada com *Wolbachia*. Os germários se desenvolveram e formaram mais dois ovários, marcados em verde mais claro na imagem abaixo. A *Wolbachia* contaminou também esses dois novos ovários.



trou como as idéias de Spradling e de outros pioneiros agora são aceitas – o nicho tornou-se objeto de intensa pesquisa. Hoje se sabe que células já diferenciadas podem regredir ao estágio de células-tronco se recolocadas no nicho, como se fossem adultos que voltassem a se comportar como crianças ao regressarem à casa materna.

“A *Wolbachia* deve encontrar algo especial no nicho, que ainda não sabemos o que é”, diz Frydman. Por essa razão ele acredita que essa bactéria poderia se tornar uma ferramenta para estudar o nicho e entender melhor o desenvolvimento e as potenciais aplicações médicas das células-tronco. Não seria a primeira vez que os biólogos se aliam com parasitas: muito do conhecimento sobre o esqueleto celular resultou do estudo da *Listeria*, outra bactéria que vive

no interior das células. Desta vez, porém, não seria nada trivial, já que cada órgão – fígado, ossos ou cérebro – deve abrigar nichos específicos e populações distintas de células-tronco. “Em muitos órgãos, por falta de marcadores específicos, é impossível diferenciar o nicho e as células-tronco das outras células”, diz.

Mesmo assim, o conhecimento sobre as estratégias de sobrevivência dessa bactéria pode ajudar a combater doenças tropicais transmitidas por insetos ou por vermes. Uma equipe da Universidade de Queensland, na Austrália, receberá US\$ 10 milhões da Fundação Bill e Melinda Gates para deter a propagação do vírus da dengue na África intervindo nas populações de *Wolbachia* que se instalam nos mosquitos transmisso-

res. A pesquisa com *Wolbachia* também oferece novas perspectivas

de tratamento para doenças como a elefantíase, enfermidade que atinge 120 milhões de pessoas em 80 países, caracterizada pelo entupimento dos vasos linfáticos e pelo inchaço descomunal das pernas ou dos órgãos genitais. Como se descobriu recentemente, as células germinativas dos vermes que a provocam estão repletas de *Wolbachia*. Portanto, os antibióticos, em associação com os vermífugos, podem ser bastante úteis. Os primeiros testes mostraram que os vermes se tornam estéreis e também morrem quando as bactérias são destruídas pelos antibióticos. •

por CARLOS FIORAVANTI