

Zika contra câncer

Vírus da doença é testado como ferramenta para tratar tumores agressivos do sistema nervoso central

Karina Toledo, da Agência FAPESP

Quando o vírus zika pegou o Brasil de surpresa, no final de 2015, provavelmente já circulava silencioso pelo país por pouco mais de dois anos. Razoavelmente silencioso, porque apesar de causar alguma febre, dor no corpo e nas articulações, manchas no corpo, entre outros sintomas da doença que escapava ao diagnóstico pela semelhança com dengue e chikungunya, nada se compara ao dramático nascimento de crianças com problemas no desenvolvimento do cérebro – a microcefalia fetal. Agora surgem formas mais rápidas, confiáveis e práticas de diagnosticar o vírus, permitindo antecipar tratamento e medidas de saúde pública. E quanto à sua capacidade neurodestruidora, que tal usá-la em benefício próprio?

É a ideia do grupo da geneticista Mayana Zatz, do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP) e coordenadora do Centro de Pesquisas do Genoma Humano e Células-Tronco (CEGH-CEL), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) apoiados pela FAPESP. Em artigo publicado no final de abril na revista *Cancer Research*, os pesquisadores mostraram, em

camundongos, que o vírus zika pode ser usado como ferramenta no tratamento de tumores humanos agressivos do sistema nervoso central. É a primeira vez que isso foi feito em um modelo vivo.

Mayana coordenou a investigação ao lado de Oswaldo Keith Okamoto, também do IB-USP e do CEGH-CEL. “Nossos estudos e de outros grupos mostraram que o vírus zika causa microcefalia porque infecta e destrói as células-tronco neurais do feto, impedindo que novos neurônios sejam formados. Foi então que tivemos a ideia de investigar se também atacaria as células-tronco tumorais do sistema nervoso central”, diz Okamoto.

Os experimentos começaram *in vitro* com três linhagens tumorais humanas que causam câncer no sistema nervoso central. Os pesquisadores acrescentaram quantidades crescentes do vírus às células tumorais em cultura e acompanharam por meio de microscopia de imunofluorescência. “Observamos que pequenas quantidades do zika eram suficientes para infectar as células de tumores do sistema nervoso central. As de próstata chegaram a ser infectadas, mas em uma proporção muito menor”, ele relata. Ao comparar o efeito em células-

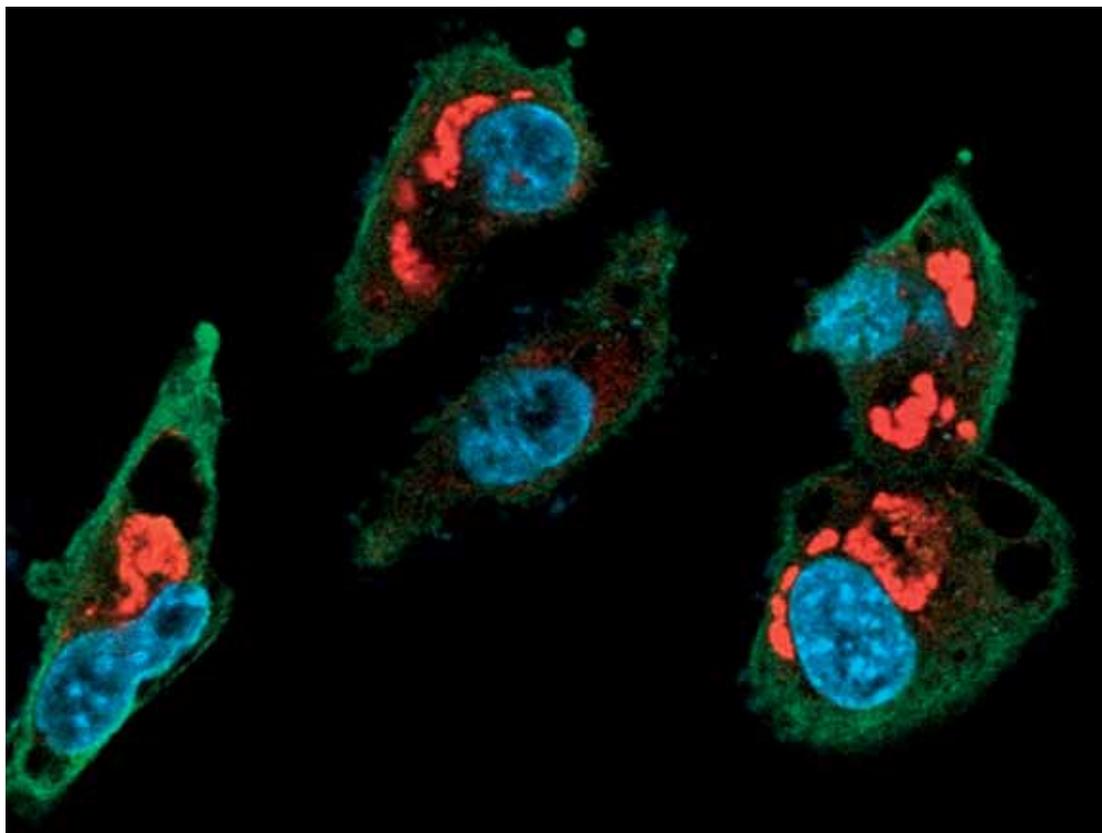
-tronco neurais saudáveis – obtidas a partir de células-tronco pluripotentes induzidas (IPS, células adultas reprogramadas em laboratório para se comportarem como células-tronco) – e tumorais, verificaram que o vírus é mais eficiente em destruir estas últimas. “Também expusemos neurônios maduros ao vírus e vimos que eles não foram infectados ou destruídos pelo patógeno”, acrescenta Okamoto. “Essa é uma ótima notícia, uma vez que nosso objetivo é destruir especificamente células tumorais”, completa Mayana.

Passando aos ensaios com camundongos portadores de tumores humanos no encéfalo, uma parte dos animais recebeu uma injeção com pequena dose de zika e, no grupo tratado, houve uma redução significativa do volume tumoral. O grupo pretende avançar para ensaios clínicos. “A ideia seria começar com dois ou três pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais e, se a estratégia funcionar, estender para um grupo maior”, propõe Mayana. O grupo submeteu uma patente com o protocolo terapêutico adotado em roedores.

APRENDIZADO DE MÁQUINA

O vírus zika também foi o ponto de partida para desenvolver uma plataforma capaz de diagnosticar diversas doenças por meio de marcadores metabólicos no sangue de pacientes. “Nesse caso, a precisão diagnóstica ultrapassa 95%”, afirma o farmacologista Rodrigo Ramos Catharino, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). “Uma das grandes vantagens é que o método não perde a sensibilidade mesmo se o vírus sofrer mutações.”

O método alia a tecnologia de espectrometria de massas, que permite identificar dezenas de milhares de moléculas presentes no soro sanguíneo, com um algoritmo de inteligência artificial capaz de encontrar padrões associados a enfermidades – tanto de origem viral como bacteriana, fúngica e até mesmo genética. Os resultados, parte do doutorado do farmacologista Carlos Melo e publicados em abril na revista *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, revelam a capacidade de detectar o vírus mesmo 30 dias após o início da infecção. “Nenhum kit para diagnóstico disponível tem sensibilidade para detectar a infecção pelo zika após o término da fase agu-



Células de meduloblastoma, um tipo de câncer cerebral, infectadas pelo zika (vermelho)

da. Nosso método poderia ser útil, por exemplo, para analisar bolsas de sangue para transfusão”, comenta Catharino.

EM CAMPO

Enquanto o vírus zika pode ser reconhecido e até útil em laboratório, no mundo externo ele ainda é difícil de ser detectado com a agilidade necessária para se minimizar os efeitos maléficos.

Resultados promissores para uso em campo vêm do grupo da geneticista iraniana-americana Pardis Sabeti, do Instituto Broad, nos Estados Unidos, conforme publicado em abril na revista *Science*. A virologista Catherine Freije, doutoranda na Universidade Harvard, e o biólogo de sistemas Cameron Myhrvold, em estágio de pós-doutorado no Broad, estiveram à frente do trabalho, que aprimorou a plataforma de diagnóstico Sherlock (sigla para Desbloqueio Enzimático Específico de Alta Sensibilidade), desenvolvida por outro grupo do mesmo instituto. O método modificado foi batizado como Hudson (sigla de Aquecendo Amostras Diagnósticas não Extraídas para Obliterar Nucleases) e permite detectar RNA e DNA por meio de uma reação enzimática que po-

de ser feita até em tiras de papel, longe do laboratório. Isso foi possível graças a um tratamento químico e térmico que inativa enzimas que, de outra forma, degradariam os alvos genéticos.

O conjunto Sherlock-Hudson reconhece vírus na amostra – sangue, saliva ou urina – graças ao sistema Caspr-Cas13, capaz de encontrar sequências no genoma viral de maneira muito específica, encaixando apenas se houver uma concordância alta entre o alvo e o modelo transportado pelo sistema. “Esse sistema é único na família Caspr porque, quando uma sequência é reconhecida, a enzima Cas13 consegue romper uma sequência adicional de RNA”, a dupla de autores explicou em e-mail assinado conjuntamente. “Isso é particularmente útil no contexto do diagnóstico porque podemos introduzir moléculas-repórter que criam uma marca fluorescente ou visual quando quebradas.”

O método detectou, em menos de duas horas, os vírus causadores da febre zika e da dengue em amostras de pacientes brasileiros coletadas entre 2015 e 2016 no âmbito de um projeto coordenado pelo virologista Maurício Lacerda Nogueira, da Faculdade de Medicina de São José

do Rio Preto (Famerp). “Dengue e zika são vírus muito parecidos, que frequentemente apresentam resultados cruzados nos testes. Essa plataforma Sherlock diagnosticou com 100% de acerto mesmo as amostras positivas para mais de um vírus”, afirma Nogueira.

Ele diz que esse tipo de tecnologia permite adaptar o teste para se adequar às necessidades. “Caso surja uma epidemia com um vírus novo, é possível rapidamente desenvolver o kit com os reagentes e levá-lo ao local. Porém, ainda estamos a alguns anos de uma aplicação comercial.” O reconhecimento detalhado de sequências genéticas pode permitir discriminar mutações específicas, como em proteínas associadas ao desenvolvimento de microcefalia fetal, ou rastrear a origem geográfica da linhagem presente em um paciente. O método está em fase de aprimoramento e pode ser complementar a outros já desenvolvidos, como o sistema de sequenciamento do projeto ZiBRA (ver Pesquisa FAPESP nº 256). ■

Com colaboração de Maria Guimarães

Os artigos e projetos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.