

# Reprogramação *in vivo*

Técnica experimental modifica células de defesa no próprio organismo para combater fibrose no fígado

RICARDO ZORZETTO

**E**m experimentos com camundongos, um grupo internacional de pesquisadores, do qual participou o veterinário brasileiro Bruno Cogliati, mostrou ser possível reprogramar células de defesa dos animais para combater um dos problemas hepáticos mais comuns em seres humanos: a fibrose decorrente do acúmulo de gordura no fígado, para a qual ainda são escassos os tratamentos disponíveis. Comum em pessoas com excesso de peso, diabetes ou desequilíbrio dos níveis de colesterol e outras gorduras

no sangue, o acúmulo de gordura no fígado atinge de 30% a 40% da população adulta (os números variam segundo a região do mundo). Entre essas pessoas, de 4% a 8% desenvolvem fibrose mais intensa, com a formação de cicatrizes no órgão, que, a partir de certo estágio, se torna rígido e deixa de funcionar adequadamente – a forma mais avançada dessa fibrose, conhecida como cirrose, é uma importante causa de transplante de fígado. Uma das novidades do estudo, publicado no final de janeiro na revista *Science Translational Medicine*, é que a reprogramação das células de defesa ocorreu no

Células estreladas  
ativadas (*em vermelho*)  
em meio a hepatócitos  
(*núcleos azuis*  
*grandes*) em fígado  
com fibrose

próprio organismo dos roedores – *in vivo*, como dizem os pesquisadores –, sem a necessidade de extraí-las e manipulá-las em laboratório.

“Os resultados são animadores”, relata Cogliati, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), que colaborou nos experimentos durante o período sabático que, com apoio da FAPESP, iniciou em 2022 no grupo do hepatologista norte-americano Scott Friedman, da Escola de Medicina Icahn, no Hospital Mount Sinai, em Nova York. “Apesar do sucesso inicial, ainda precisamos de mais experimentos para conhecer quais seriam a dosagem adequada e o número de aplicações necessário para tratar diferentes graus de fibrose, antes de se pensar em testes com seres humanos”, explica o pesquisador, que permanecerá mais algum tempo no Mount Sinai.

Especialista em fibrose hepática, Cogliati investiga como o acúmulo de gordura altera a comunicação entre os diferentes tipos de células do fígado e leva ao surgimento de cicatrizes no órgão, que, com o tempo e o aumento da gravidade, pode resultar em falência (cirrose) ou originar um câncer. Há três anos, ele foi para o laboratório de Friedman interessado em detalhar o comportamento das células estreladas, que, em situações específicas, desencadeiam a fibrose.

**N**o fígado sadio, as células estreladas desempenham várias funções benéficas, como demonstrou Cogliati em um artigo publicado em 2023 na revista *Nature Reviews Gastroenterology & Pathology*. Elas armazenam a vitamina A, essencial para a visão, e colaboram para a renovação celular em diferentes tecidos do corpo. Também auxiliam na manutenção e na proliferação dos hepatócitos, as células mais abundantes do fígado, responsáveis por produzir e armazenar proteínas, transformar carboidratos em reservas de energia, sintetizar colesterol e quebrar compostos tóxicos para o organismo.

Sob condições de dano ou estresse prolongado, como o causado por certas infecções ou quadros inflamatórios, porém, as células estreladas sofrem uma transformação radical: saem do estado de repouso, ou quiescente, no qual realizam as funções metabólicas benéficas aos hepatócitos, e se tornam ativadas. Elas perdem seus depósitos de vitamina A, deixam de fornecer suporte aos hepatócitos, mudam de forma e passam a proliferar e migrar. Também iniciam a produção e a secreção de colágeno e de outras proteínas que formam uma rede de fibras no espaço entre as células – o acúmulo dessas fibras é chamado de fibrose ou cicatrização tecidual.

É o que acontece, por exemplo, com quem está com peso um tanto acima do ideal. Em excesso no organismo, a gordura passa a se acumular no interior dos hepatócitos e dispara uma inflamação. Células de defesa atacam os hepatócitos repletos de gordura e os matam, emitindo sinais químicos para as células estreladas. Estas, por sua vez, tornam-se ativadas e iniciam a síntese e a liberação das fibras de colágeno e proteínas, que formam uma barreira ao redor das células eliminadas. Quanto maior o acúmulo de gordura no fígado, maior a extensão das cicatrizes, que, a partir do segundo dos quatro estágios de evolução, começam a prejudicar o funcionamento do órgão.

“Após certo grau de fibrose, o fígado reduz a produção de proteínas que levam nutrientes a outros tecidos, e o sangue passa a enfrentar resistência para irrigar o órgão. Essa resistência, ao se agravar, leva ao extravasamento de líquidos para a cavidade abdominal”, explica a hepatologista Claudia Souza de Oliveira, da Faculdade de Medicina da USP, que orientou Cogliati em um estágio de pós-doutorado e não participou da pesquisa atual. “Com o aumento da deposição de colágeno e o avanço da fibrose, os hepatócitos também deixam de produzir e excretar a bilirrubina, que se acumula nos tecidos e dá o tom amarelado à pele; de produzir fatores de coagulação, favorecendo a ocorrência de sangramentos; e de degradar substâncias tóxicas como a amônia, cujo aumento atrapalha o funcionamento cerebral”, conclui Oliveira.

No laboratório de Friedman no Mount Sinai, os pesquisadores decidiram buscar um modo de impedir – ou ao menos de reduzir – a cicatrização eliminando as células estreladas ativadas. Essas células, o grupo havia constatado, apresentam uma característica que as distingue das demais. Uma vez ativadas, passam a exibir em sua superfície uma quantidade abundante da proteína alfa de ativação dos fibroblastos (FAP). Essas proteínas seriam um alvo interessante para o qual direcionar as defesas do corpo e, assim, atingir apenas as células estreladas ativadas. O desafio era ensinar as células de defesa a reconhecer as FAP.

Uma forma de encaminhar os componentes do sistema imune para atingir um alvo celular específico é por meio da modificação de linfócitos T, uma família de células especializadas em identificar e destruir células doentes ou infectadas por patógenos. Para isso, os pesquisadores costumam extrair esses linfócitos do organismo e, em laboratório, alterá-los geneticamente para exibir em sua superfície um receptor quimérico de antígeno (CAR), uma espécie de ímã com predileção pelo alvo. Essa é a forma mais comum de produzir os chamados linfócitos ou células CAR-T. É uma estratégia complexa, trabalhosa e cara que vem sendo usada, por exemplo, para

combater algumas formas de câncer (ver Pesquisa FAPESP nºs 286 e 354).

No trabalho publicado em janeiro na *Science Translational Medicine*, Cogliati e colaboradores testaram outra saída. Em vez de extrair os linfócitos e alterá-los em laboratório, optaram por modificá-los diretamente no organismo dos roedores. Para isso, usaram uma estratégia semelhante à adotada nas vacinas de RNA mensageiro (mRNA) contra a Covid-19. Inseriram cópias de um mRNA que codifica o receptor quimérico de antígeno (CAR) específico para a proteína FAP – o ímã – no interior de diminutas gotículas de gordura (nanopartículas lipídicas) recobertas por anticorpos com atração por linfócitos T (ver infográfico).

“A estratégia adotada nesse estudo elimina as etapas complexas de coleta, engenharia e expansão celular *ex vivo* [fora do organismo], geralmente empregadas na produção de células CAR-T”, explica a bióloga Virginia Picanço e Castro, da USP em Ribeirão Preto, que não participou do trabalho da *Science Translational Medicine*. “Isso reduz significativamente a complexidade do processo e representa uma alternativa potencialmente mais adequada para doenças não oncológicas, nas quais a persistência prolongada da CAR-T pode não ser desejável”, conta a pesquisadora, responsável por desenvolver as células CAR-T usadas no maior ensaio clínico

nacional para avaliar a segurança e a eficácia do produto contra cânceres sanguíneos (ver Pesquisa FAPESP nº 354).

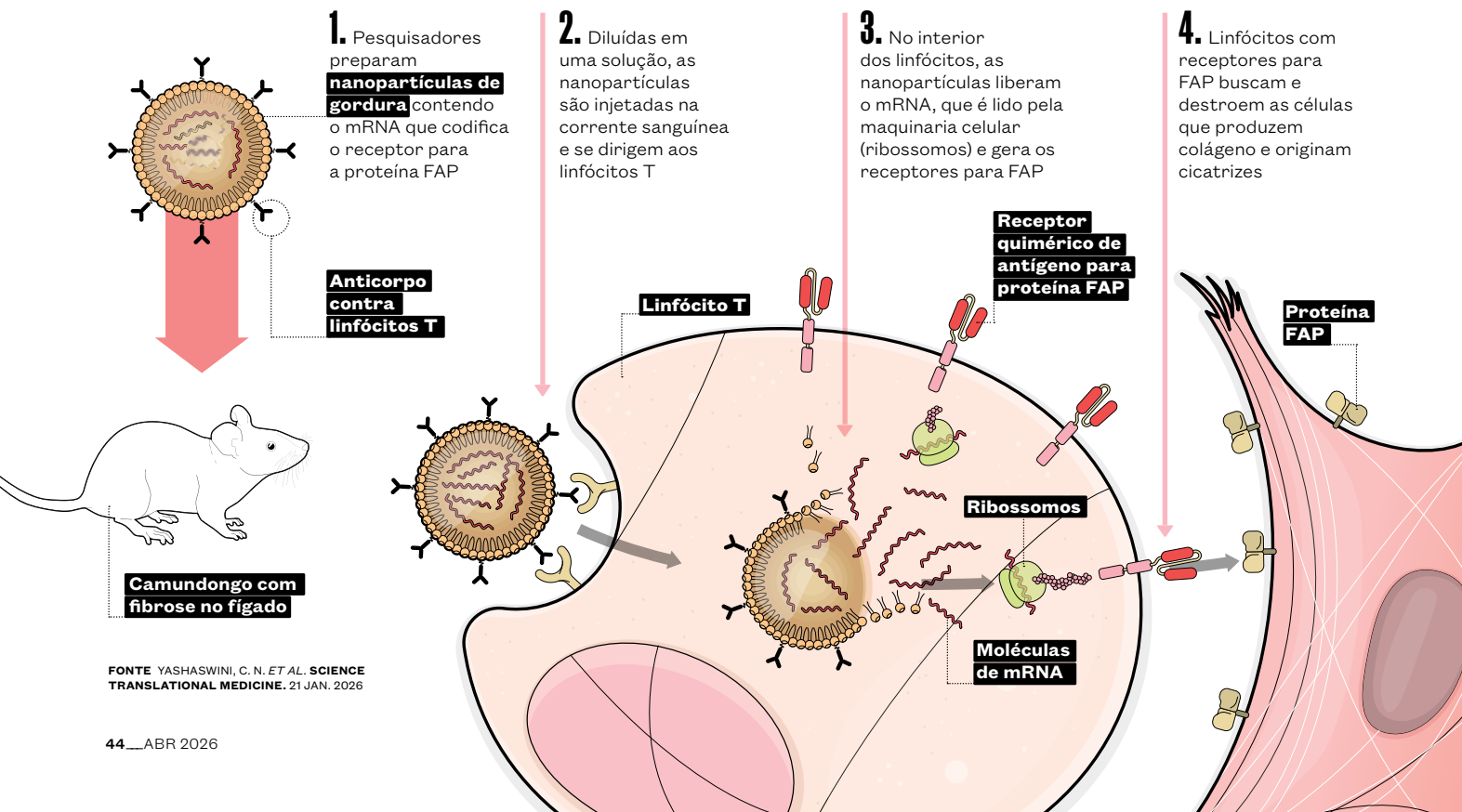
Injetada em uma veia na cauda dos roedores, as gotículas de gordura contendo o mRNA alcançaram as células de defesa, que, 18 horas mais tarde, estavam transformadas em mísseis direcionados para as células estreladas ativadas. Um conjunto de camundongos com fibrose hepática decorrente do acúmulo de gordura recebeu o tratamento ativo, enquanto outros dois funcionaram como grupos de controle – em um foi aplicada uma solução inerte (de água e sal) e no outro nanopartículas direcionadas aos linfócitos apenas com um marcador colorido. Todos os grupos foram acompanhados por um mês.

Trinta dias após a aplicação, os roedores tratados com as nanopartículas contendo o mRNA do receptor da FAP apresentavam uma redução de aproximadamente 30% na extensão da fibrose, em comparação com os dos grupos de controle, um efeito significativo do ponto de vista estatístico, segundo o artigo da *Science Translational Medicine*. “Diminuir em um terço a fibrose no fígado parece pouco, mas, considerando a dificuldade em reduzir esse tipo de lesão, o efeito foi importante”, afirma Cogliati.

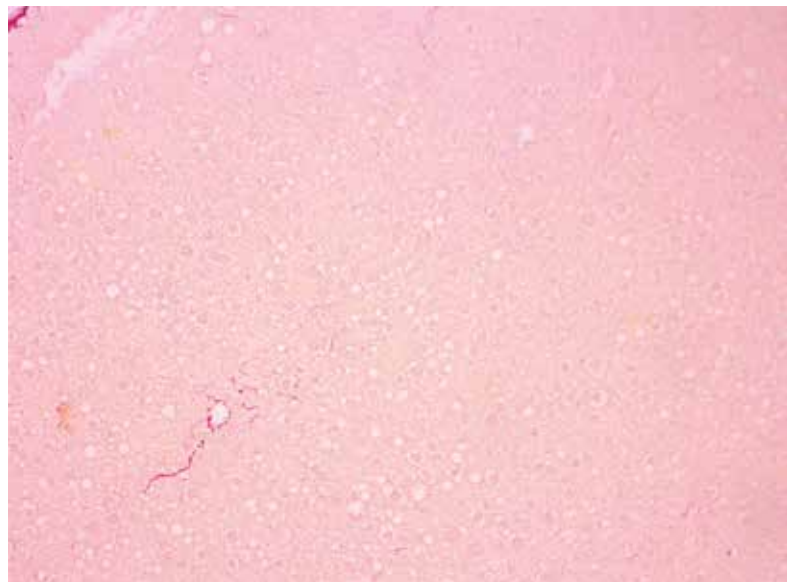
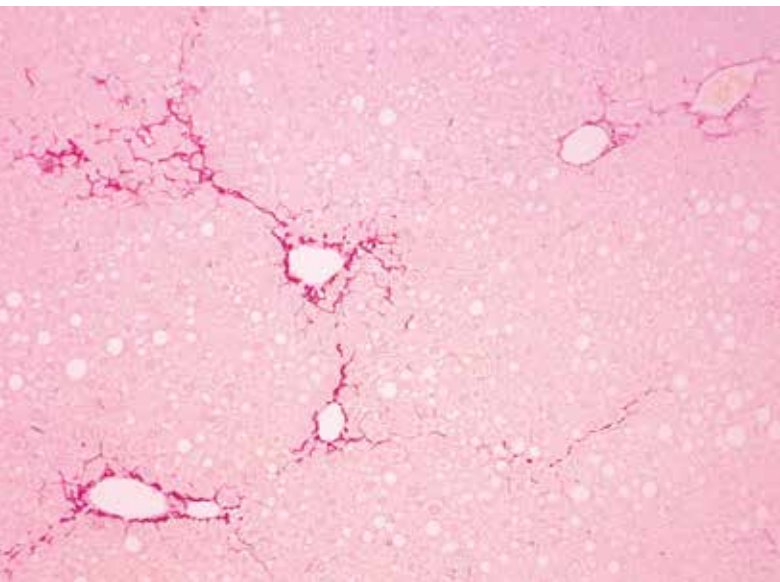
Os hepatócitos dos animais do primeiro grupo também passaram a funcionar melhor e aparente-

## Direcionamento ao alvo

Estratégia guia linfócitos T para atacar células produtoras de colágeno no fígado



FONTE: YASHASWINI, C. N. ET AL. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE. 21 JAN. 2026



Fibras de colágeno (em vermelho) no fígado com fibrose (à esq.) e no órgão tratado com as células CAR-T (à dir.)

mente a processar de modo mais eficaz a gordura. “Ao reduzir a atividade da FAP, o tratamento pode aumentar a forma biologicamente ativa do hormônio FGF21, que tem efeitos protetores nos hepatócitos e pode contribuir para o equilíbrio metabólico do fígado”, conta Picanço e Castro.

O tratamento também diminuiu a exaustão dos linfócitos e ajudou a restaurar a camada de células que recobre internamente os vasos sanguíneos do fígado, danificadas na fibrose.

**O** outro achado importante, segundo os autores do estudo, é que, um mês após o tratamento, não havia mais linfócitos com receptor para FAP no organismo dos roedores. Isso significa que o tratamento tem uma duração limitada, algo extremamente importante para reduzir a toxicidade no longo prazo. Na forma mais usual de produzir linfócitos CAR-T, por meio da alteração do DNA, as células podem permanecer ativas por anos.

“O fato de o efeito ser transiente torna possível eliminar as células causadoras da fibrose e, depois, que as células estreladas saudáveis continuem a desempenhar a sua função normal”, comenta o biomédico Martín Bonamino, do Instituto Nacional do Câncer (Inca), que desenvolve terapias antitumorais com células CAR-T e não participou do estudo atual. “Em teoria, o tratamento proposto agora poderia ser realizado repetidamente até zerar a fibrose”, propõe Bonamino.

Atualmente, existem duas medicações aprovadas nos Estados Unidos para combater a fibrose no fígado decorrente do acúmulo de gordura. Uma é o resmetirom, vendido com o nome comercial Rezdiffra, que estimula a ação de um hormônio

que impede o acúmulo de gordura no fígado. Outra é a semaglutida, princípio ativo do Wegovy, receitado para combater a obesidade.

“A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) já aprovou o uso da semaglutida no Brasil para tratar gordura no fígado com fibrose de graus 2 e 3”, conta Oliveira, da USP. Ela é coautora de um estudo publicado em junho passado na revista médica *The New England Journal of Medicine* que mostrou que o tratamento prolongado com semaglutida reduziu, por mecanismos ainda desconhecidos, em 1 grau o nível de fibrose no fígado.

“Uma vantagem da produção de células CAR-T a partir do mRNA, adotada no estudo, é que, em tese, ela poderia ser usada para combater fibrose também em outros órgãos e tecidos”, comenta a pesquisadora. Em um estudo publicado em 2022 na revista *Science*, pesquisadores da Universidade da Pensilvânia, nos Estados Unidos, colaboradores da equipe do Mount Sinai, mostraram que era possível usar linfócitos CAR-T produzidos *in vivo* para reduzir a fibrose no coração de roedores e melhorar o bombeamento de sangue.

O caminho até que se possa pensar no uso em seres humanos, no entanto, ainda é longo. “Antes, é necessário avaliar a duração do efeito antifibrótico e os possíveis impactos da redução dos fibroblastos ativados na regeneração e no funcionamento do fígado”, conta Picanço e Castro, que atualmente trabalha no aprimoramento de outras células geneticamente modificadas – os linfócitos *natural killer* – para combater o câncer. “Também é preciso avaliar se o tratamento é eficaz em estágios mais avançados de fibrose”, lembra a pesquisadora da USP em Ribeirão Preto. ●

O projeto e os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.

**Célula  
estrelada  
ativada**