

UALGORITMO

A Ciência trocada por miúdos



Volume 1 – outubro 2019

- 01** Introdução editorial
- 05** Como é que os habitantes da Praia de Faro olham para os riscos costeiros?
Rita B. Domingues, Márcio C. Santos, Saul Neves de Jesus e Óscar Ferreira
- 11** Utilização de compostos com atividade antimalária no controlo de perkinsiose
em bivalves.
Lília I. L. Cabral, Catarina Dias, Ricardo B. Leite e Maria L. S. Cristiano
- 17** Rejuvenescer células "velhas", é possível?
José Bragança e João M.A. Santos
- 23** A aprendizagem implícita em crianças disléxicas.
Filomena Inácio, Luís Faísca, Christian Forkstam, Susana Araújo, Inês Bramão,
Alexandra Reis e Karl M. Petersson
- 29** Gelificação dos oceanos – e a culpa não é da alforreca.
Pedro Morais, Katherine Amorim, Ester Dias, Joana Cruz, Ana Barbosa e
Alexandra Teodósio
- 35** EcoPLis a Pré-história no Rio Lis, da serra ao Atlântico.
Telmo Pereira, Vânia Carvalho, Trenton Holliday, Eduardo Paixão, Patrícia Monteiro,
Marina Évora, João Marreiros, Sandra Assis, David Nora, Roxane Matias e Carlos Simões
- 39** Viés de manutenção da atenção na Ansiedade Social.
Catarina Fernandes, Susana Silva, Joana Pires, Alexandra Reis, Antónia Ros,
Luís Janeiro, Luís Faísca e Ana Teresa Martins

Título: Ualgoritmo

Editor: José Bragança

Colaboradores: Saúl Neves de Jesus, Maria Alexandra Teodósio, Manuel Célio de Jesus da Conceição, Salomé D'horta, André Botelho, Cristina Veiga Pires e Laura Alves.

Ilustração e design editorial: Sarita Camacho – Gabinete de Comunicação e Protocolo da Universidade do Algarve

ISSN:

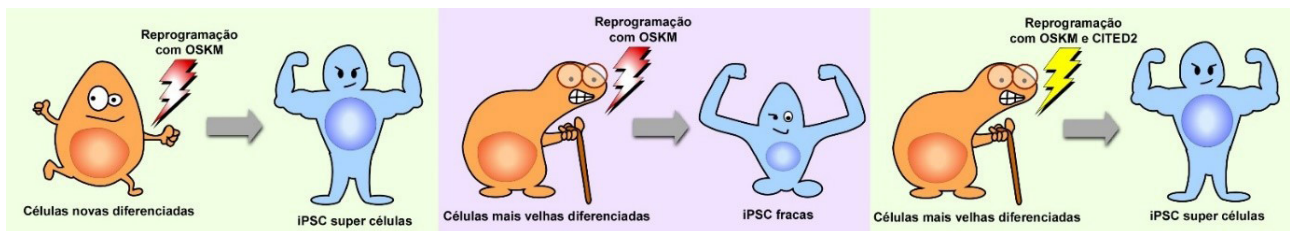
Depósito legal: 462212/19

Para citar esta publicação: nome do(s) autor(es) (2019). Título do artigo. *Ualgoritmo* 1: pp. intervalo de páginas.

Acessível online em: <https://ualgoritmo.wixsite.com/website> e <http://hdl.handle.net/10400.1/12772>

Universidade do Algarve, Portugal
Campus de Gambelas, 8005-139, Faro

Rejuvenescer células “velhas”, é possível?



Autores:

José Bragança e João M.A. Santos

Afilições:

Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina,
Centro de Investigação em BioMedicina-CBMR, Universidade do Algarve

Revisão:

Escola: ES Pinheiro e Rosa, Faro

Alunos: Catalina Botnaru, Diogo Lourenço, Inês Borges, Janine Ferro, Luena Marques, Maximilian Kaiser, Pedro Jesus, Rodrigo Fernandes, Rúben Gonçalves e Sofia Ramalho

ABSTRACT:

The possibility of reprogramming differentiated adult cells which are limited in their functions, into cells capable of generating all cell types of the adult organism has opened new horizons in regenerative medicine. However, for a safe use of reprogrammed cells in new clinical applications, the reprogramming process remains to be improved. We have showed that the use of the protein Cited2 in during the reprogramming procedure increases the efficiency and homogenizes the process.

Glossário

Zigoto (ou Ovo)

Célula que resulta da união dos núcleos do óvulo e do espermatozóide. O zigoto dá origem a um novo indivíduo (embrião).

Células estaminais embrionárias

Células indiferenciadas originadas na massa celular interna do blastocisto que, nos ratinhos, é um embrião com 3 ou 4 dias de vida.

Pluripotente

Capacidade de uma determinada célula de se diferenciar em todos os tecidos do organismo adulto.

Fibroblastos

Células que participam na cicatrização de lesões e que se encontram no tecido conjuntivo (tecido resistente que tem por função de conectar, nutrir e proteger os órgãos).

Fator de transcrição

Proteínas que estimulam ou reprimem a transcrição de um gene.

Medicina regenerativa

Uso de células ou produtos celulares para substituir ou regenerar células ou órgãos disfuncionais.

Células senescentes

Células “velhas” que pararam de se dividir.

Após a fecundação, o **zigoto** divide-se rapidamente e origina **células estaminais embrionárias**, das quais derivam todas as células que vão constituir o futuro organismo. Estas células são ditas **pluripotentes** por terem essa capacidade de gerar todos os tipos de células presentes no organismo adulto. Em 2006, a equipa do Professor Shinya Yamanaka, investigador da Universidade de Quioto – Japão, conseguiu reprogramar células diferenciadas da pele de um ratinho (**fibroblastos**) em células com propriedades semelhantes às das células estaminais embrionárias. Estas células foram chamadas células estaminais pluripotentes induzidas (induced Pluripotent Stem Cells em Inglês, cuja sigla é iPSC), e tal como as células estaminais embrionárias, as iPSC podem gerar um organismo (ratinho, neste caso) viável e fértil. A reprogramação em iPSC tornou-se possível através da expressão forçada nas células diferenciadas de quatro **fatores de transcrição** Oct4, Sox2, Klf4 e Myc, que são importantes para manter as células estaminais embrionárias pluripotentes. Em 2007, a equipa de investigação do Professor Shinya Yamanaka, tal como outros grupos de investigação norte-americanos, obtiveram iPSC a partir de células diferenciadas humanas usando a mesma abordagem. Assim as iPSC são células rejuvenescidas, com potencial para originar qualquer tipo de célula, e eventualmente tecidos, do corpo, representando uma nova fonte de células para **medicina regenerativa** e novas terapias.

No entanto, o processo de reprogramação ainda é pouco eficaz (poucos fibroblastos são realmente reprogramados), demorado, originando colónias de iPSC com níveis expressão de genes variáveis entre elas, e é difícil de uso para reprogramar **células senescentes**. Assim, o processo de reprogramação precisa ainda de ser melhorado.

Aumento da eficiência da reprogramação de iPSC

Em trabalhos anteriores, o nosso grupo de investigação mostrou que o fator de transcrição CITED2 é essencial para a proliferação e sobrevivência

Fatores de Yamanaka

Fatores de transcrição Oct4, Sox2, Klf4 e Myc, usados para a reprogramação de células diferenciadas em iPSC.

Pluripotência

Potencial das células estaminais embrionárias e das iPSC (células pluripotentes) de dar origem a todos os tipos de células que constituem um organismo.

Biografia dos autores

José Bragança

é doutorado em Bioquímica e Biologia Molecular (Université Paris XI, France) e Professor Auxiliar, Presidente do Conselho Científico do Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina (DCBM) da Universidade do Algarve (UAIG). É Diretor do Mestrado em Ciências Biomédicas–Mecanismos de Doença do DCBM e do Programa Doutoral em Medicina Regenerativa e Mecanismos de Doenças (ProRegeM) conjunto à Universidade do Algarve e Universidade Nova de Lisboa. É também Investigador Principal, membro da Comissão Científica, e coordenador do grupo de investigação em biologia cardiovascular do

das células estaminais embrionárias de ratinho. Demonstrámos também, que CITED2 controla a expressão de genes que sustentam o estado pluripotente. Além disso, obtivemos resultados que indicam que CITED2 é extremamente importante para iniciar o processo de reprogramação de fibroblastos embrionários de ratinho em iPSC.

Recentemente, mostrámos que a expressão forçada de CITED2 em combinação com os fatores de transcrição Oct4, Sox2, Klf4 e Myc, atualmente também chamados **fatores de Yamanaka**, facilita a iniciação do processo de reprogramação dos fibroblastos embrionários ainda “jovens”, ou já pré-senescentes, o estado mesmo antes de se tornarem senescentes.

CITED2 facilita a reprogramação de células diferenciadas pré-senescentes

As células senescentes são difíceis de reprogramar. Nas nossas condições experimentais, a reprogramação de fibroblastos pré-senescentes só com os fatores de Yamanaka resultou numa mistura de colónias de iPSC com morfologia de células pluripotentes e outras com uma morfologia diferente, enquanto todas as células reprogramadas com os fatores de Yamanaka e CITED2 formaram colónias com uma morfologia parecida às células pluripotentes (Fig. 1).

Acreditamos que as células reprogramadas apenas com os fatores de Yamanaka e que apresentam uma morfologia diferente das colónias de células pluripotentes de ratinho, podem ser células que não acabaram por completo o processo de reprogramação.

CITED2 permite obter iPSC com menor variabilidade de expressão de genes associados à pluripotência

Além das diferenças morfológicas, as células reprogramadas apenas com os fatores de Yamanaka mostraram também mais variabilidade na expressão de genes essenciais à manutenção da **pluripotência**

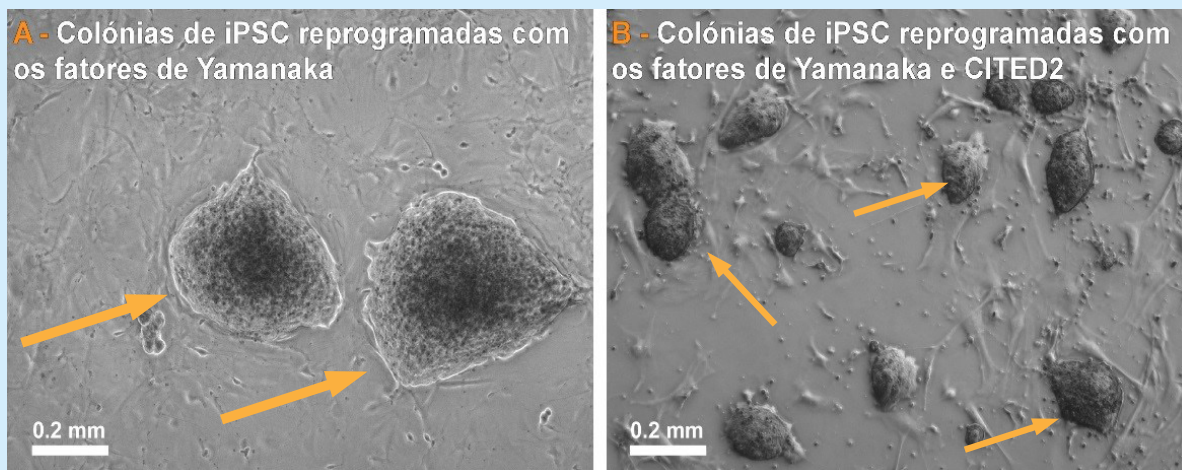


Figura 1. Morfologia das colónias de iPSC reprogramadas a partir de fibroblastos pré-senescentes só com os fatores de Yamanaka (A), e com a expressão adicional de CITED2 (B). As setas indicam algumas colónias. Imagens obtidas por microscopia de contraste (autores João Charneca, Ana Catarina Matias e José Bragança).

Centro de Investigação Biomédica/Centre for BioMedical Research (CBMR) da UAlg, e dirige o Laboratório de Biologia de Células Estaminais.

João M.A. Santos

realizou o Mestrado em Ciências Biomédicas na Universidade da Beira Interior e é actualmente aluno de doutoramento do Programa ProRegeM. É também membro do Laboratório de Biologia de Células Estaminais do DCBM/CBMR.

Artigo original

Charneca J, Matias AC, Escapa AL, Fernandes C, Alves A, Santos JMA, Nascimento R e Bragança J. Ectopic expression of CITED2 prior to reprogramming, promotes and homogenises the conversion of somatic

do que as células reprogramadas conjuntamente com esses fatores e CITED2. Esta observação foi ainda mais evidente quando foram usados fibroblastos pré-senescentes para iniciar a reprogramação (Fig. 2). Esta observação torna-se interessante porque implica que a presença de CITED2 de fatores de Yamanaka torna o processo de reprogramação mais constante entre as várias sessões de reprogramação e até entre células que estão a ser reprogramadas numa mesma experiência.

Conclusão

Demonstrámos que a expressão de CITED2 em conjunto com os fatores de Yamanaka aumenta a eficiência de reprogramação dos fibroblastos embrionários primários de rato e leva à obtenção de iPSC com menor variabilidade na expressão de genes associados à pluripotência. Estas observações foram verificadas especialmente quando as células destinadas à reprogramação eram fibroblastos pré-senescentes.

Tal como as células de rato, as células humanas envelhecidas são mais difíceis de reprogramar do que as células jovens. Numa situação de recolha de

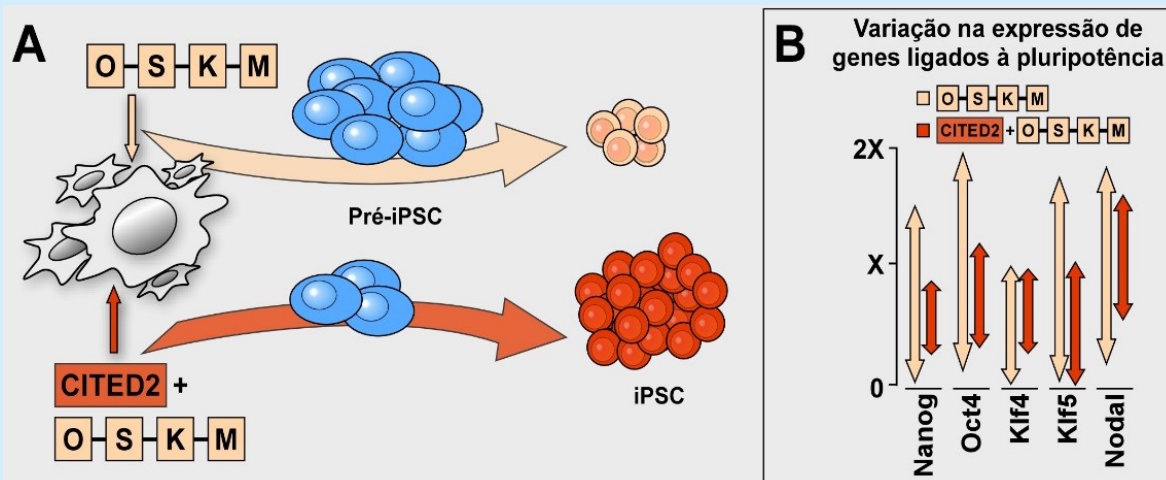


Figura 2. Resumo dos resultados da reprogramação só com os fatores de Yamanaka (O-S-K-M), ou com a expressão adicional de CITED2 (CITED2 + O-S-K-M) de fibroblastos pré-senescentes. (A) As células pré-senescentes (cinzentas à esquerda) reprogramadas com os fatores de Yamanaka dão origem a muitas pré-iPSC (células azuis) e algumas iPSC (células redondas à direita). Nas mesmas condições, as células pré-senescentes reprogramadas com os fatores de Yamanaka e CITED2, originam muitas iPSC e algumas pré-iPSC. (B) Representação da variabilidade de expressão de alguns genes ligados à pluripotência (Nanog, Oct4, Klf4, Klf5 e Nodal) nas células reprogramadas como indicado em (A). Os valores de expressão mais baixos (ponta com a seta virada para baixo) e mais altos (ponta com a seta virada para cima) estão indicados para cada gene.

cells into induced pluripotent stem cells. *Exp. Cell Res.* (2017) 359, 290–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.07.002>

Ligações internet relacionadas com o grupo de investigação:

Centro de investigação em BioMedicina – CBMR, Universidade do Algarve: <http://cbmr.UAlg.pt/research/stemcelldevelop/>

Site pessoal do grupo de investigação: <http://jembibet.wixsite.com/labcelestamjbraganc>

células diferenciadas a partir de um paciente para reprogramação destas em iPSC para fins de terapia, o estado jovem, pré-senescente ou senescente das células recolhidas é difícil de prever. O uso de CITED2, em combinação com os fatores de Yamanaka nesse processo seria vantajoso por facilitar a reprogramação em qualquer uma dessas situações.

Além disso, a capacidade de originar iPSC com expressão semelhante de genes entre elas, garante que as iPSC se comportam de maneira equivalente quando solicitadas a diferenciarem-se para obtenção das células para fins terapêuticos e medicina regenerativa. Por estas razões, estamos a investigar os potenciais benefícios da utilização de CITED2 na reprogramação de iPSC a partir de células diferenciadas humanas.

Os nossos revisores

Os nossos jovens revisores vêm da **Escola Secundária Pinheiro e Rosa**, em Faro, e foram orientados pela **Professora Ana Margarida Silva**. São eles: **Catalina Botnaru**, 11º ano C de Línguas e Humanidades, interessada em filosofia e história; **Diogo Lourenço**, 11º A de Ciências e Tecnologias, interessado em geologia, biologia e química; **Inês Borges**, 12º A de Ciências e Tecnologias, interessada em todas as formas de arte, física e matemática; **Janine Ferro**, 11º ano A de Ciências e Tecnologias, interessada em matemática e biologia; **Luena Marques**, 12º A de Ciências e Tecnologias, interessada em temáticas relacionadas com genética, história, cinema e literatura (decadentista e surrealista); **Maximilian Kaiser**, 11º B de Ciências e Tecnologias, interessado em história, geologia e física, para além de tudo o que pareça uma história bem inventada; **Pedro Jesus**, 12º B de Ciências Socioeconómicas, interessado em música, ciência e desporto; **Rodrigo Fernandes**, 11º A de Ciências e Tecnologias, interessado em matemática e desporto; **Rúben Gonçalves**, 11º C de Línguas e Humanidades, interessado em filosofia, história e literatura; e **Sofia Ramalho**, 11º A de Ciências e Tecnologias, interessada em biologia e química.

