

# Investigadores testam controlo remoto sobre células do coração criadas em laboratório

<https://health.ucsd.edu/news/releases/Pages/2018-05-18-researchers-operate-lab-grown-heart-cells-by-remote-control.aspx>

A superfície gráfica permite aos investigadores controlar o comportamento celular com luz - uma técnica que poderia acelerar a procura de drogas terapêuticas mais precisas e menos tóxicas

Maio 18, 2018 | Heather Buschman, PhD

Os investigadores da Escola de Medicina da Universidade da Califórnia, em San Diego, e os seus colaboradores, desenvolveram uma técnica que lhes permite acelerar ou abrandar o crescimento de células cardíacas humanas numa placa [de grafeno] sob comando – simplesmente brilhando uma luz sobre elas e variando a sua intensidade. As células são cultivadas sobre um material chamado grafeno, que converte luz em electricidade, proporcionando um ambiente mais realista do que nas placas normais de plástico ou vidro de laboratório.

O método, descrito na edição de 18 de Maio do Science Advances, poderia ser utilizado para uma série de investigações e aplicações clínicas, incluindo: testar drogas terapêuticas em sistemas mais relevantes do ponto de vista biológico, desenvolver drogas específicas para o uso que sejam mais precisas e tenham menos efeitos sistémicos, e criar melhores dispositivos médicos, tais como *pacemakers* controlados por luz.

*"Quando começámos a ter isto a funcionar no nosso laboratório, de repente tivemos algo como 20 pessoas a reunir-se, a gritar coisas como 'Impossível!' e a acusar-me dos enganar. Nunca tínhamos visto nada assim",* disse o primeiro autor Alex Savchenko, PhD, um cientista investigador do Departamento de Pediatria da UC San Diego School of Medicine e Sanford Consortium for Regenerative Medicine. Savchenko liderou o estudo com Elena Molokanova, PhD, CEO da Nanotools Bioscience.

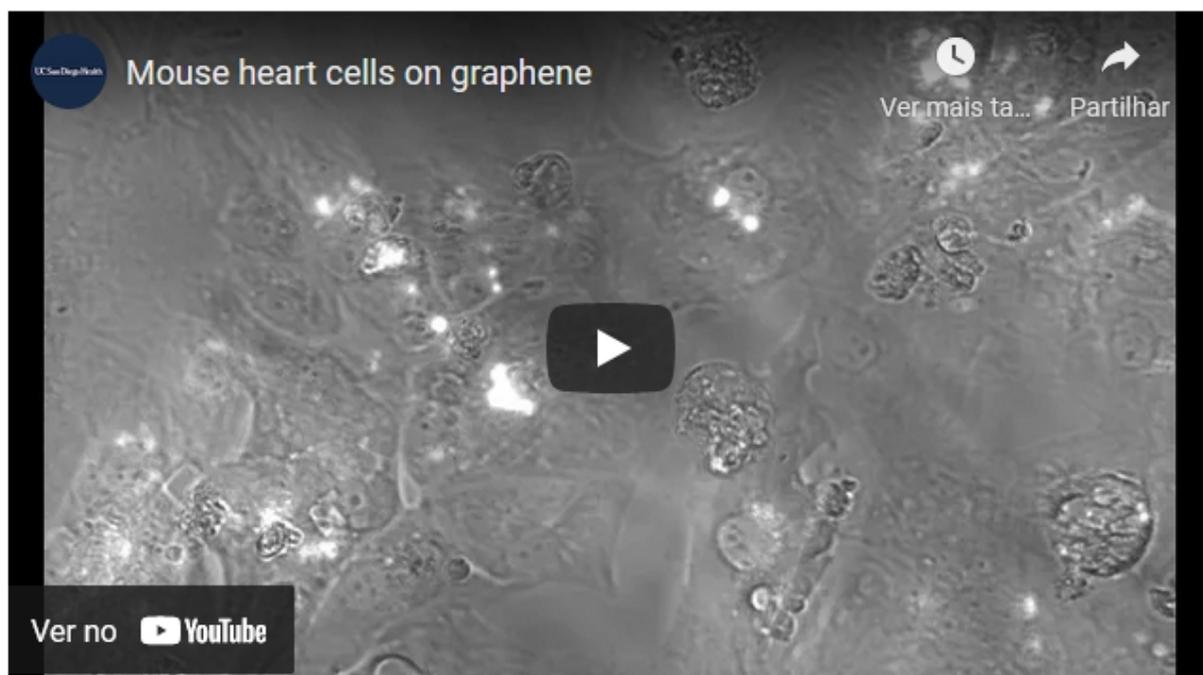
Embora de certa forma seja simplesmente uma versão mais fina de grafite ("mina de lápis"), as propriedades únicas da grafite só foram verdadeiramente apreciadas há relativamente pouco tempo, um esforço reconhecido com o Prémio Nobel da Física 2010, atribuído a Andre Geim, PhD, e Kostantin Novoselov, PhD, ambos físicos da Universidade de Manchester, no Reino Unido. **Grafeno** é um semi-metal composto por uma malha de átomos de carbono, o mesmo elemento que forma a base de todos os organismos vivos. Parte do que torna o grafeno especial é a sua capacidade de converter eficazmente a luz em electricidade. Em contraste, o vidro e o plástico são isolantes – não conduzem electricidade. A maioria da investigação biomédica baseia-se em células individuais ou culturas de células cultivadas em placas de petri de plástico ou em placas de vidro.

*"No entanto, no seu corpo, não se vêem muitas superfícies a agir como plástico ou vidro",* disse Savchenko. *"Em vez disso, somos condutores". Os nossos corações são extremamente bons a conduzir electricidade. No cérebro, é a condutividade eléctrica que me permite pensar e falar ao mesmo tempo".*

Savchenko, Molokanova e outros investigadores notaram que as células no laboratório crescem melhor em grafeno do que outros materiais, e comportam-se mais como as células se comportam no corpo. Savchenko e Molokanova creditam os seus antecedentes em física por os ajudarem a olhar para os sistemas biológicos de forma um pouco diferente da maioria.

Neste estudo, os investigadores geraram células cardíacas a partir de células cutâneas doadas, através de um tipo de célula intermediária chamada célula estaminal pluripotente induzida (iPSC). Depois cultivaram estas células cardíacas derivadas de iPSC numa superfície de grafeno.

Savchenko disse que a equipa demorou algum tempo a fixar a formulação óptima baseada em grafeno. Depois tiveram de encontrar a melhor fonte de luz e a melhor maneira de fornecer essa luz ao sistema de células de grafeno. Mas acabaram por encontrar uma forma de controlar com precisão a quantidade de electricidade gerada pelo grafeno, variando a intensidade da luz a que o expuseram.



*Células cardíacas do rato cultivadas em grafeno batem a um ritmo controlado por estimulação luminosa (como indicado por um círculo verde no canto superior esquerdo). Aqui, as células são também concebidas para produzir uma proteína fluorescente vermelha quando estimuladas pela luz verde.*

*"Ficámos surpreendidos com o grau de flexibilidade, que o grafeno permite ritmar as células literalmente à vontade", disse Savchenko. "Queres que elas batam duas vezes mais depressa? Não há problema - basta aumentar a intensidade da luz. Três vezes mais rápido? Sem problema - aumente a intensidade da luz ou a densidade do grafeno".*

Savchenko e colegas descobriram que poderiam igualmente controlar a actividade do coração num organismo vivo (embriões de peixe-zebra) utilizando luz e grafeno disperso.

A equipa também ficou surpreendida com a **ausência de toxicidade**, o que frequentemente apresenta aos investigadores um enorme desafio. "*Normalmente, se se introduzir um novo material em biologia, seria de esperar ver um certo número de células mortas no processo*", disse Savchenko. "*Mas nós não vimos nada disso. Faz-nos esperar que mais tarde possamos evitar problemas prejudiciais, à medida que testamos várias aplicações médicas*".

Os investigadores estão entusiasmados com as muitas aplicações possíveis para este novo sistema de grafeno/luz. Uma utilização potencial é no rastreio de drogas. Actualmente, os investigadores utilizam tecnologia robótica para testar centenas de milhares de compostos químicos, examinando-os quanto às suas capacidades de alterar o comportamento de uma célula. Os compostos que têm o efeito desejado são ainda mais estudados pelo seu potencial como uma nova droga terapêutica. No entanto, muitos compostos benéficos podem não ser detectados porque os seus efeitos não são facilmente visíveis na condição em que as células de teste são cultivadas - em plástico, fora do contexto da doença.

Por exemplo, os investigadores podem testar fármacos em células cardíacas cultivadas num prato de plástico padrão de laboratório. Mas essas células estão a contrair-se ao seu próprio ritmo, não modelando as condições que possam existir mesmo antes de uma pessoa ter um ataque cardíaco. Os fármacos que testam nessas células podem não parecer fazer nada se forem dependentes do uso - o que significa que os fármacos só têm um efeito sob certas condições.

Para testar esta aplicação, a equipa acrescentou *mexiletine*, um medicamento utilizado para tratar batimentos cardíacos irregulares (arritmias), às suas células cardíacas. A mexiletina é conhecida por ser dependente do uso - só tem efeito quando há um aumento do ritmo cardíaco, tal como ocorre durante uma arritmia. Os investigadores iluminaram as suas células cardíacas em grafeno com luz de diferentes intensidades. Quanto mais depressa conseguirem que as células cardíacas batessem, melhor a mexiletina as inibia.

Por agora, a equipa está concentrada nas **células cardíacas e neurónios**. Mas eles estão interessados em eventualmente aplicar o seu sistema de grafeno/luz para procurar medicamentos que especificamente matam células cancerosas, deixando as células saudáveis em paz. Os investigadores também prevêem a utilização do grafeno para encontrar alternativas opióides - medicamentos para a dor dependentes do uso que só funcionam quando e onde uma pessoa tem dores, reduzindo assim os efeitos sistémicos do que pode levar ao uso indevido e ao vício. Finalmente, Savchenko acredita que os *pacemakers* controlados por luz feitos de grafeno poderiam ser mais seguros e mais eficazes do que os modelos actuais.

Há muito trabalho a fazer, mas Savchenko é optimista. "*Pode-se espremer um meio ano de experiências em animais num dia de experiências com este sistema baseado em grafeno*", disse ele.

Estudo adicional em co-autoria inclui: Volodymyr Cherkas, Bogomoletz Institute of Physiology and Hannover Medical School; Chao Liu, Alexander Kleschevnikov, Yury I. Miller, UC San Diego; and Gary B. Braun, STEMCELL Technologies.

Esta investigação foi financiada parcialmente pelo National Institutes of Health (HL135737, R43TR001911), National Science Foundation (1746607) and American Heart Association (16POST27250126).