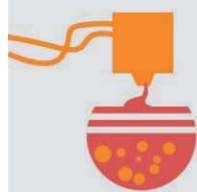


FÉRTIL DE NOVO

Cientistas mostram que é possível construir um ovário a partir de impressora 3D e uma pequena parcela de tecido biológico

O EXPERIMENTO



1 A base da prótese foi construída a partir de um material gelatinoso derivado do colágeno. A impressora 3D depositou camadas da substância até formar uma estrutura microporosa



2 Nessa estrutura, foram inseridos folículos ovarianos colhidos de ratos de laboratório. Essas estruturas esféricas são formadas pelos oócitos — as células que um dia se tornam óvulos — cobertos por células que secretam os hormônios femininos



3 Cultivou-se o tecido e preencheram-se os espaços da estrutura gelatinosa, formando um órgão saudável e funcional. A bioprótese foi implantada em ratos que tiveram os ovários retirados



4 O órgão artificial se estabeleceu no organismo dos roedores e se vascularizou naturalmente. Com o tempo, os animais passaram a ovular normalmente



5 As cobaias tiveram filhotes e, inclusive, puderam amamentar as crias. Os ovários implantados também restauraram o ciclo hormonal dos animais

A PROVA

Para se certificar de que os filhotes nascidos do experimento eram frutos da bioprótese, os pesquisadores criaram ratos com genes que expressavam uma proteína fluorescente

Esses animais doaram o material biológico usado para a fabricação dos ovários artificiais, que foram implantados em roedores que não tinham essa característica

A análise dos filhotes mostrou que eles produziam a proteína fluorescente, mostrando que eram geneticamente conectados aos doadores do tecido, não às mães que deram à luz a prole

POSSIBILIDADE DE RECUPERAÇÃO

Quando for adaptado para humanos, o procedimento experimental poderá ajudar mulheres que sofrem de infertilidade causada por diferentes condições, como:

- Crianças que tiveram o ovário removido
- Pacientes com doenças que não permitem tratamentos hormonais
- Mulheres com lesões causadas pelo tratamento contra o câncer
- Pacientes que sofrem de menopausa precoce
- Pessoas com problemas causados por doenças autoimunes

Valdo Virgo/CB/D.A Press

Gravidez com ovário impresso em 3D

Bioprótese implantada em ratos permitiu que as cobaias dessem à luz e tivessem funções hormonais restauradas. O órgão criado por cientistas dos EUA poderá beneficiar mulheres que sofrem com a infertilidade

» ROBERTA MACHADO

Com a ajuda de uma impressora 3D, cientistas construíram um ovário que restaurou a fertilidade de ratos de laboratório. A pesquisa pode resultar no desenvolvimento de uma bioprótese que ajude mulheres inférteis a terem filhos, além de recuperar as funções hormonais do órgão perdido ou ineficiente. O trabalho foi apresentado neste mês no encontro anual da Sociedade de Endocrinologia, em Boston.

A estrutura foi projetada com o intuito de ser rígida o suficiente para resistir ao processo cirúrgico, e flexível o bastante para se adaptar ao organismo dos roedores. A matéria-prima escolhida para a construção do órgão artificial foi um material biológico derivado do colágeno, que serviu de “tinta” para a impressora tridimensional. Depositada camada por camada, a proteína formou uma espécie de trama delicada e com espaços milimetricamente calculados para abrigar o tecido que formaria o ovário.

Nessa estrutura, foram depositados os folículos ovarianos, agregações de células formadas pelos oócitos (tipo de célula que um dia se torna um óvulo) e estruturas que secretam os hormônios femininos. “É

uma arquitetura de armação microporosa. Os folículos ovarianos são mecanicamente isolados dos ratos e aplicados nas camadas da armação”, descreve ao *Correio* Monica Laron-da, principal autora do estudo e pesquisadora de pós-doutorado na Universidade de Northwestern, nos Estados Unidos.

Depois que o tecido cultivado preencheu a estrutura gelatinosa e o órgão ficou completo, os pesquisadores implantaram as próteses em ratos que tiveram os ovários originais retirados e cujo sistema imune havia sido modificado para evitar qualquer rejeição ao transplante. A peça estabeleceu-se dentro do organismo dos animais receptores, permitiu que eles voltassem a ovular e até mesmo parir e amamentar as crias saudáveis. As células implantadas também reestabeleceram as funções hormonais dos roedores para níveis normais.

Barriga de aluguel

Mas, como os oócitos usados para a construção do ovário artificial não eram dos animais que receberam o transplante, os filhotes que nasceram depois do procedimento não eram geneticamente ligados às mães que os pariram. Isso significa

que os animais ovularam e engravidaram naturalmente, mas que, no fim das contas, serviram como um tipo de barriga de aluguel para o material genético de outros roedores.

A prova dessa condição veio de um segundo experimento que detectou um marcador genético presente nos filhotes por meio de uma proteína fluorescente. O mesmo gene estava presente nos ratos que doaram o material usado para a fabricação das próteses, mas não naqueles que receberam o ovário artificial. A contraprova mostrou que a cria era resultado do implante, não de algum tecido ovário original que pudesse ter restado no organismo do bicho submetido ao procedimento.

Teoricamente, seria possível fazer uma versão artificial do ovário de uma fêmea, permitindo que ela desse à luz filhos nascidos a partir dos próprios óvulos. Mas, para isso, seria necessário construir o ovário prostético a partir do material colhido da receptora do implante. No caso de uma mulher que pretendesse substituir seus ovários pela prótese, essa alternativa exige que a paciente tenha preservado ao menos parte do tecido saudável antes de remover o órgão original. Essa é uma das questões que devem ser abordadas no desenvolvimento da técnica experimental.

Cânceres

As maiores beneficiadas pela pesquisa serão as mulheres submetidas a tratamentos contra o câncer. Terapias com radiação e quimioterapia podem levar à infertilidade, o que obriga muitas pacientes a colherem óvulos ou até mesmo preservarem pedaços do ovário para realizar tratamentos de fertilização posteriormente. “Esse tecido é reimplantado na pessoa. A bioprótese seria um arcabouço em que você poderia implantar o tecido ovariano previamente retirado da mulher. Depois, a prótese seria implantada para que o ovário dela voltasse a funcionar”, ressalta Paulo Gallo, diretor do Vida Centro de Fertilidade. “É um grande avanço”, complementa Gallo.

Na infância, esse processo é mais complicado. Como as meninas que não chegaram à menarca ainda não ovularam, não se pode colher as células reprodutoras delas antes de um tratamento anticancerígeno. “O número de sobreviventes jovens do câncer aumenta cada vez mais. Para preservar a fertilidade da paciente, acho que todo avanço é bem-vindo”, avalia Arnaldo Schizzi Cambiaghi, diretor do Centro de Reprodução Humana do IPGO. “Se você

mostrar para alguém que ele poderá ter um filho, isso é algo muito benéfico para a recuperação dele”, ressalta o especialista em medicina reprodutiva. Estima-se que um em cada 250 adultos seja sobrevivente do câncer infantil.

Nesse caso, é necessário colher o tecido ovariano com os folículos ainda imaturos e, depois, estimular o amadurecimento das células em óvulos para a fertilização in vitro. Com a criação de uma prótese biológica, os cientistas poderiam aprimorar essa técnica e garantir que essas meninas ovulassem e tivessem filhos normalmente, além de manter níveis hormonais saudáveis durante a fase adulta.

Os pesquisadores trabalham com um hospital infantil em Chicago a fim de criar um programa que permita o uso dessa tecnologia e também desenvolvem o método para chegar a uma prótese ovariana com uso clínico. “Estamos desenvolvendo armações feitas em impressão 3D para serem usadas em tipos maiores de animais e, depois, levadas para a escala humana”, ressalta Laron-da, que atualmente realiza a pesquisa em parceria com um consórcio para selecionar e preservar o tecido que será usado para a criação dos órgãos experimentais.

Cientistas criam pele funcional

Pesquisadores do Japão cultivaram, em laboratório, uma pele tridimensional que cumpre as mesmas funções de um tecido de verdade, com folículos de cabelo e glândulas sebáceas. Os cientistas do Instituto Riken usaram células-tronco pluripotentes, que servem como um tipo de “tela em branco” para fabricar estruturas humanas. A pele foi testada com sucesso em animais e pode se tornar uma nova ferramenta para experimentos científicos que procuram estudar a reação do órgão a novos químicos. O tecido cultivado também pode representar uma nova

esperança aos pacientes que sofrem queimaduras ou outras condições que exigem o transplante de pele.

O processo de criação foi detalhado na última edição da revista *Science Advances*. Os cientistas colheram amostras da gengiva de ratos e usaram um método químico para transformar o material em células pluripotentes. As estruturas foram, então, programadas para se tornarem o mesmo tipo de células encontrada em uma pele verdadeira. Depois de ser colocado em uma cultura, o material chegou ao estágio embrionário, formando uma massa tridimensional

semelhante a um embrião.

Essas células foram implantadas em um rato, onde passaram a se desenvolver de acordo com o organismo do animal hospedeiro. Assim que o material ficou maduro, os cientistas o colheram novamente e o implantaram no epitélio de outros ratos. Ali, as células se transformaram em estruturas do sistema tegumentar, aquele que liga as camadas mais interna e externa da pele e executa as funções do órgão, como a excreção de gorduras. Novamente, o implante desenvolveu conexões com o organismo do animal e passou a funcionar normalmente.

Bioengenharia

A pesquisa em bioengenharia de tecidos já permitiu a pesquisadores desenvolverem diferentes tipos de estruturas formadas por células vivas com funções distintas. Esse foi o caso das células epiteliais, que são facilmente cultivadas em laboratório. No entanto, as outras estruturas que compõem a pele e que cumprem algumas das mais importantes funções desse órgão ainda representavam um desafio — e um grande empecilho para o uso desses tecidos artificiais no campo médico ou científico.

“Até agora, o desenvolvimento de pele artificial havia sido prejudicado pelo fato de que a pele não tinha partes importantes, como os

folículos de cabelos e glândulas exócrinas, que permitem cumprir o seu importante papel”, ressalta, em um comunicado, Takashi Tsuji, pesquisador do Riken que liderou o estudo.

Os cientistas esperam usar o novo método para desenvolver uma pele humana funcional que possa ser usada em experimentos científicos e em procedimentos cirúrgicos. “Com essa técnica, cultivamos com sucesso a função do tecido. Nós estamos nos aproximando do sonho de poder recriar órgãos de verdade no laboratório para transplantes e também acreditamos que o tecido cultivado por meio desse método possa ser usado como uma alternativa aos testes de químicos em animais”, espera Tsuji.