

Em busca de mais anos de vida

Envelhecer é inevitável, mas, cá entre nós, independentemente de sua crença ou religião, quem não gostaria de viver mais?

Por séculos a humanidade busca o elixir da **juventude**. Apesar de ainda estarmos muito longe de descobrir a pílula dourada da **imortalidade**, as bases biológicas da longevidade vem sendo cada vez mais bem compreendidas. Um estudo publicado por cientistas dos Estados Unidos, na revista *Nature Cell Biology* sugere que uma **proteína** originalmente associada à divisão celular pode estender a expectativa de vida em mamíferos. Mas como?

Vamos por partes. Durante a divisão de uma célula, o material genético compactado sob a forma de **chromossomos** precisa ser duplicado e distribuído em partes iguais entre as duas células que estão sendo geradas. Para que a distribuição dos cromossomos ocorra sem erros, os mamíferos desenvolveram um mecanismo de vigilância, chamado de *checkpoint mitótico*.

BubR1 é um dos componentes desse ponto de checagem e ajuda a orquestrar a separação dos cromossomos durante a mitose.

Mutações em *BubR1* foram associadas a uma doença rara, conhecida como síndrome da **aneuploidia** variada em mosaico e cujos pacientes possuem células com números alterados de cromossomos, o que gera uma predisposição à formação de tumores e várias características associadas ao envelhecimento, incluindo **expectativa** de vida curta, crescimento reduzido, atraso mental, catarata etc.

Camundongos mutantes que produzem baixas quantidades dessa proteína também possuem células com diferentes números de cromossomos, curta expectativa de vida, retardo no crescimento, catarata, sarcopenia (perda de massa e força muscular), perda de gordura subcutânea e outras características associadas ao envelhecimento.

Essas informações, aliadas ao fato de que a produção de *BubR1* diminui com a idade, levantou a hipótese de que a ausência de *BubR1* poderia contribuir para o envelhecimento biológico.

INTEGRIDADE GENÔMICA

Para testar essa hipótese, a equipe de Jan M. van Deursen, nos Estados Unidos criou **camundongos** capazes de produzir grandes quantidades de *BubR1*. Essa super expressão de *BubR1* não causou alterações nos pontos de checagem do ciclo celular. Não foi observado, por exemplo, aumento da taxa de aneuploidia espontânea nesses animais.

Por outro lado, quando os animais eram expostos a agentes capazes de induzir **cânceres** de pulmão e pele, apenas 33% deles desenvolveram tumores. No grupo controle (animais com níveis normais de *BubR1*), todos, ou seja 100%, ficaram doentes. Quando os animais eram expostos a agentes capazes de induzir cânceres, apenas 33% deles desenvolveram tumores. No grupo controle, todos ficaram doentes.

Aneuploidia é a marca registrada de cânceres (e também do cérebro, mas aí é outra história). Há evidências científicas de que essa condição favorece o desenvolvimento tumoral.

Em **fibroblastos** cultivados em laboratório, os pesquisadores demonstraram que a super expressão de *BubR1* diminui a geração forçada de células aneuploides. Nos animais, demonstraram que taxas de aneuploidia associadas ao envelhecimento também estavam reduzidas. Esses resultados sugerem que a proteção antitumoral por níveis elevados de *BubR1* estaria relacionada à preservação da integridade genômica e à manutenção de mecanismos de checagem mitótico mais eficazes.

De volta aos camundongos, aqueles que produziam grandes quantidades de *BubR1*, desenvolveram menos tumores e, consistente com essa redução, apresentaram aumento da longevidade.

PODERES RESTRITOS

Para testar se *BubR1* teria efeitos **antienvelhecimento** independentes de sua capacidade protetora contra o câncer, diversos parâmetros associados à expectativa de vida foram analisados, incluindo perda de massa muscular. Entre 3 e 24 meses de idade, animais comuns tiveram redução de diâmetro e peso de suas fibras musculares em torno de 35%, já aqueles que produziam grandes quantidades de *BubR1* estavam protegidos da atrofia observada.

Além disso, animais com super expressão de *BubR1* superaram os outros em testes ergométricos, validando a preservação da função muscular e da função cardíaca, sugerindo que *BubR1* impediria a entrada em senescência celular. Por outro lado, osteoporose e catarata, desordens também relacionadas com a idade, não foram revertidas pela super expressão de *BubR1*, indicando que seu efeito antienvelhecimento é restrito a células e tecidos específicos.

Em resumo, os dados sugerem que a expressão alta de *BubR1* protege contra o câncer, atenua a deterioração relacionada com a idade de tecidos específicos e prolonga a vida de camundongos, muito provavelmente por atenuar a instabilidade cromossômica.

É possível que os efeitos benéficos de *BubR1* também ocorram independentemente de seu papel na divisão celular. Isso porque essa proteína é conhecida por estar implicada em outras funções além da mitose. Estudos recentes sugerem inclusive que proteínas controladas por *BubR1* regulam processos biológicos importantes em outras etapas da vida de uma célula, como sua diferenciação.

Portanto, *BubR1* é mais um alvo promissor no desenvolvimento de novos tratamentos de um amplo espectro de cânceres humanos, cujo surgimento, como sabemos, pode estar associado ao processo natural de envelhecimento.

Fonte: Portal Ciência Hoje - Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ