



UTILIZAÇÃO DO PARASITA *Caenorhabditis elegans* COMO ORGANISMO MODELO NA PESQUISA CLÍNICA

MELLO, Maria Letícia¹; CAPELETTI, Camila¹; COSTA, Thais¹; RIZZI, Patrícia¹; SPEROTTO, Rita Leal²

Palavras-Chave: Parasitologia. Nematódeo. Biologia. Pesquisa.

INTRODUÇÃO

Caenorhabditis elegans (*C. elegans*), é um nematódeo de vida livre, habitante da porção líquida do solo, sendo comum em todo o mundo. Foi considerado como organismo experimental, por Sydney Brenner, no Reino Unido, em 1960, desde então, o *C. elegans*, tem sido amplamente utilizado como organismo modelo para os mais diversos tipos de pesquisa biológica (DONALD, 1997; SCHIERENBERG; WOOD, 1985).

Como modelo, o *C. elegans* oferece muitas vantagens, incluindo tratabilidade genética, seu tamanho pequeno (aproximadamente 1mm), permite a fácil manutenção de grandes quantidades de espécimes 10.000 vermes/placa - em placas de Petri NGM (*Nematode Growth Media*) - regadas com *Escherichia coli*, baixo custo de cultivo, grande capacidade reprodutiva, seu ciclo de vida de aproximadamente 21 dias, possibilita a execução de estudos relacionados à longevidade em um espaço temporal praticamente impraticável em modelos mamíferos clássicos; inúmeras possibilidades relacionadas à genética, já que cerca de 60% dos genes de *C. elegans* possuem homólogos em mamíferos e seu tegumento transparente, garante a visualização de patógenos marcados com fluorescência (GAMMON, 2017; KALETTA; HENGARTER, 2006).

Muitos mutantes, disponíveis para a comunidade científica, foram desenvolvidos, no qual torna o *C. elegans* um modelo animal excepcional e com um número cada vez maior de publicações em biologia do desenvolvimento, genética, envelhecimento e de ecotoxicologia. Pelo menos 50% dos genes dos nematódeos têm homólogos humanos e os ortólogos de *C.*

¹ Acadêmicas do Curso de Biomedicina, Universidade de Cruz Alta – UNICRUZ, Cruz Alta/RS. E- mail: lemellodasilva@hotmail.com; camilapileco15@gmail.com; thais.coosta@outlook.com; paty_rizzi@hotmail.com.

² Farmacêutica-Bioquímica, docente do Centro de Ciências da Saúde e Agrárias, Universidade de Cruz Alta – UNICRUZ, Cruz Alta/RS. E-mail: rleal@unicruz.edu.br.



elegans existe para ~ 70% dos genes relacionados com doenças humanas conhecidas (MOTA; DIOGO, 2001).

A sobreposição genética entre *C. elegans* e *Homo sapiens*, permite aos pesquisadores utilizar este modelo, para estudar as funções e interações de genes que contribuem para vias celulares básicas relevantes para os seres humanos. Devido à sua longa história como um sistema modelo, uma riqueza de dados genômicos bioinformáticos e funcionais de quase quatro décadas de pesquisa estão disponíveis para o *C. elegans*, fornecendo uma base substancial a partir da qual futuros estudos podem ser lançados (PAIGE et al., 2012).

Diante deste contexto, o presente estudo objetivou apresentar a utilização do nematódeo *C. elegans*, como organismo modelo, nas pesquisas clínicas atuais.

METODOLOGIA

Foram selecionados artigos publicados no período de 2010 – 2018 nas bases de dados PubMed (NCBI), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e EBSCO nos idiomas inglês e português. Para o levantamento de dados foram utilizados os seguintes descritores: “*Caenorhabditis elegans*”, “pesquisas científicas” e “pesquisas clínicas”. Os títulos e resumos encontrados foram examinados para verificar os artigos potencialmente relevantes. Os artigos foram excluídos se os títulos ou resumos fossem considerados claramente irrelevantes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Conselho Nacional de Pesquisa delineou a necessidade de modelos toxicológicos não mamíferos para testar os efeitos potenciais para a saúde de produtos químicos, e também, reduzir o uso de modelos animais tradicionais. O nematódeo *C. elegans* é um modelo alternativo e atraente, devido à sua biologia bem caracterizada e conservada evolutivamente, de baixo custo e capacidade de ser usada em triagem de alto rendimento. O método de alto rendimento é quantificar a capacidade reprodutiva de *C. elegans* expostos a produtos químicos por 4h do último estágio larval (L₄) até a idade adulta (BOYD et al., 2010).

A quantidade de informações geradas pelos estudos realizados em *C. elegans*, nos campos de Biologia Molecular e Celular começam a influenciar outras áreas do conhecimento em Biologia. O estudo da morte celular programada e do destino celular em *C. elegans*, permitiu o isolamento de genes e proteínas que mais tarde mostraram-se ser homólogos de moléculas com papéis importantes na fisiologia celular de outros eucariotos. E no artigo



Ecotoxicity of Bisphenol S (BPS) to Caenorhabditis elegans by Prolonged Exposure in Comparison with Bisphenol A, de Zhou (2018), *C. elegans* foi utilizado para avaliar a toxicidade de baixas concentrações de BPS das larvas L₁.

A duplicação e deleção de genes são processos cruciais que moldam o repertório estrutural e funcional dos genomas, com implicações para a doença, adaptação e evolução. No artigo *Mutational and transcriptional landscape of spontaneous gene duplications and deletions in Caenorhabditis elegans*, do autor Konrad et al. (2018), foi empregada uma estrutura de acumulação de mutação em parceria com genômica de alto rendimento para avaliar as características moleculares e transcricionais de variantes recém surgidas de número de cópias de gene, onde utilizaram, populações de *C. elegans* submetidas a diferentes intensidades de seleção.

Com base no artigo *Selenocysteine modulates resistance to environmental stress and confers anti-aging effects in C. elegans*, de Kim, Kim e Park (2017), sugere que o dano oxidativo celular causado pelos radicais livres é uma das principais causas do envelhecimento. No estudo, foram examinados os efeitos de um derivado de aminoácido antioxidante, selenocisteína, em resposta ao estresse ambiental e envelhecimento usando *C. elegans* como modelo.

No entanto, segundo Zamberlan et al. (2016), em seu artigo *Rosmarinus officinalis L. increases Caenorhabditis elegans stress resistance and longevity in a DAF-16, HSF-1 and SKN-1-dependent manner*, demonstrou que *C. elegans* pode ser um modelo valioso na compreensão dos mecanismos moleculares que modulam o envelhecimento e as respostas ao estresse. O genoma totalmente mapeado e sua aplicação em manipulações genéticas permitiram aos pesquisadores estudar a função, regulação e saída da sinalização da insulina/IGF-1. Este caminho é altamente conservado entre parasitas e mamíferos. *Daf-2* codifica o único receptor de insulina/IGF-1 expresso em *C. elegans*.

Estudos demonstraram que as mutações no *daf-2* aumentam a resistência do *C. elegans* ao estresse oxidativo e ao estresse térmico, e assim, levam a uma vida útil prolongada de um modo dependente de DAF16/FOXO. Estudos têm proposto que, a integração de vias de sinalização citoprotetoras e responsivas ao estresse são cruciais para a adaptação ambiental e, conseqüentemente, o controle da longevidade. *C. elegans* tem o potencial de preencher a lacuna entre as abordagens *in vitro* e *in vivo*. Este modelo complementa os estudos genéticos e auxilia na busca de um mecanismo de ação do extrato (ZAMBERLAN et al., 2016).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características únicas de *C. elegans* fazem dele um excelente modelo para complementar os modelos de mamíferos na pesquisa de toxicologia. Experimentos com *C. elegans* permite testar hipóteses em um organismo metazoário intacto. As ferramentas genéticas disponíveis para *C. elegans* o tornam um excelente modelo para estudar os papéis de genes específicos em processos toxicológicos e interações gene ambiente, enquanto a história de vida desse organismo se presta a análises de alto rendimento. Assim, *C. elegans* representa um excelente complemento para sistemas *in vitro* ou baseados em cultura de células e *in vivo* modelos de vertebrados (MAXWELL et al.,2008).

REFERÊNCIAS

- BOYD, W.A. et al. A high-throughput method for assessing chemical toxicity using a *Caenorhabditis elegans* reproduction assay. **ELSEVIER Toxicology and Applied Pharmacology**. p. 153–159. 2010.
- DONALD, D. L. C. *C. elegans* II. **New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press**, 1997.
- GAMMON, D.B. *Caenorhabditis elegans* as an Emerging Model for Virus-Host Interactions. Sullivan CS, ed. **Journal of Virology**. 2017. doi:10.1128/JVI.00509-17.
- KALETTA, T.; HENGARTNER, M. O. Finding function in novel targets: *C. elegans* as a model organism. **Nature Reviews Drug Discovery**. p 387-398, 2006.
- KIM, J.S.; KIM, S.H.; PARK, S.K. Selenocisteína modula a resistência ao estresse ambiental e confere efeitos anti-envelhecimento em *C. elegans*. **Clinics**. p 491-498. 2017.
- KONRAD, A. et al. Mutational and transcriptional landscape of spontaneous gene duplications and deletions in *Caenorhabditis elegans*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 2018.
- MAXWELL, C. et al. *Caenorhabditis elegans*: An Emerging Model in Biomedical and Environmental Toxicology. **Toxicological Sciences**. 2008.
- MOTA, M.M.; DIOGO, A. *Caenorhabditis elegans*: modelo biológico para o século XXI. Laboratório de nematologia/ICAM. **Departamento de Biologia- Universidade de Évora**. 2001.
- PAIGE, M. et al. A Predictable Worm: Application of *Caenorhabditis elegans* for Mechanistic Investigation of Movement Disorders. **Neuroterapêutica** . p 393-404. 2012.
- SCHIERENBERG, E.; WOOD, W. B. Control of cell-cycle timing in early embryos of *Caenorhabditis elegans*. **DevBiol** . p 337-354. 1985.
- ZAMBERLAN, D. C., et al. *Rosmarinus officinalis* L. increases *Caenorhabditis elegans* stress resistance and longevity in a DAF-16, HSF-1 and SKN-1-dependent manner. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2016.
- ZHOU, D. Ecotoxicity of Bisphenol S to *Caenorhabditis elegans* by Prolonged Exposure in Comparison with Bisphenol A. **Environmental toxicology and chemistry**. p. 23. 20. 2018.