

Organ-on-a-Chip Inovando na Pesquisa com Cultivo de Células

(0:01) Saudações, mais um podcast Ciência Ativa na Educação, e hoje vamos falar sobre órgão-on-a-chip, (0:09) são os avanços na pesquisa usando o cultivo de células. E para falar um pouquinho sobre esse (0:14) tópico, nós chamamos a doutora Andreia Suzukawa e a doutora Isidoris de Souza. Tudo bem com vocês, (0:23) meninas? Tudo bem.

Obrigada pelo convite. Obrigada. E a primeira coisa que eu vou perguntar para vocês (0:29) é o básico, né? O que é o órgão on-a-chip? O que é esse órgão em um chip? Alguma de vocês gostaria de começar? (0:39) Bom, os órgãos on-a-chips são tecnologias inovadoras, emergentes, que misturam biologia celular, misturam (0:48) biotecnologia, engenharia de materiais para criar, mimetizar um ambiente que se pareça mais, simule (0:57) mais o organismo humano.

Então, hoje em dia, a gente cultiva células mais em placas, né? Células, (1:04) colocam em placas de 96 poços, de várias quantidades de poços, para fazer um cultivo 2D ali, para tentar (1:13) reduzir o uso de animais, que é uma das alternativas para a redução. Mas esse tipo de cultivo não (1:21) consegue mimetizar o que acontece, realmente acontece no corpo humano, porque no corpo humano, (1:26) o que a gente tem? A gente tem corrente sanguínea, a gente tem uma pressão, a gente tem uma tensão (1:34) de cisalhamento, então as células sofrem aquela força mecânica até do batimento cardíaco e etc., (1:44) que a gente não consegue fazer em uma placa com cultivo 2D. E aí pensando em cultivo com células (1:53) mais aderentes, né? Isso, e hoje a gente também tem os cultivos 3D, mas mesmo assim a gente ainda (2:01) não consegue, porque continua ficando estático ali.

E o que acontece no cultivo 3D é que geralmente (2:07) as células não recebem a quantidade de oxigênio, porque a gente não tem esse fluxo sanguíneo, e as (2:15) células tendem a criar um ambiente tumoral ali, com hipóxia no centro. Então, tudo isso a ciência (2:23) tentou resolver com os órgãos, que são chips que podem ter vários formatos e podem ser feitos de (2:32) vários materiais, dependendo do órgão que você quer mimetizar. Então, podem ser maleáveis, podem ser (2:39) rígidos, e você conecta esses chips, que eles têm cavidades internas, que chamamos de câmaras, né? (2:50) E nessas câmaras você injeta a célula do órgão que você quer estudar e conecta essas câmaras a tubos (3:00) por onde passa o meio com os nutrientes, e você pode dessa forma mimetizar um ambiente ali, um (3:07) microambiente mais fisiológico e obter dados mais relevantes.

(3:12) Para facilitar a visualização, que dimensão que tem esses chips, né? Porque quando a gente pensa em chips, a gente às vezes pensa em algo muito pequenininho, né? (3:19) Para até os nossos ouvintes conseguirem imaginar como seria esse chip. (3:24) As dimensões são bem variáveis, né? Então, existem modelos, como a Isis comentou, você consegue personalizar isso da forma que você quer, (3:33) justamente porque, geralmente, nessas equipes que trabalham com microfluídica, elas são equipes multidisciplinares, (3:41) uma vez que você precisa trabalhar com essa parte de engenharia também, tudo para recriar ali o seu ambiente mais próximo ao que você quer. (3:50) Mas, via de regra, são chips assim do tamanho de um pendrive, é uma lâmina de microscopia comum, (4:02) e você consegue, dentro dela, então, recriar com membranas, né? De repente, para recriar alguma coisa mais maleável ou para permitir a difusão de nutrientes.

(4:16) Então, assim, o desenho dele varia bastante, né? (4:18) Talvez até a sua pergunta biológica vai definir como que esse chip, esse órgão on-a-chip está sendo criado, desenvolvido. (4:27) E

daí, até a forma de difundir o meio, ele pode variar bastante, né? (4:33) Pode ser por bombas que vão injetando ou aquelas que vão... (4:38) Com pulsos, assim, se diz? (4:40) Existem com pulsos, com pulso contínuo, tem algumas que puxam o meio em vez de empurrar, então tudo isso, assim, são... (4:49) Velocidade, né? (4:51) Aí, eu acho que até o diâmetro desses caninhos pode fazer com que o pulso fique mais, sei lá, fininho e tenha uma ação diferente. (5:01) Sim, tudo isso.

(5:01) Estou falando besteira aqui. (5:03) Não, não, é isso mesmo. (5:04) Coisas que vêm à mente, que provavelmente os nossos ouvintes poderão ter essas dúvidas ou essas perguntas.

(5:11) E dá para incluir impulsos elétricos, dá para fazer vários modelos ali e, às vezes, até um co-cutivo facilita, né? (5:18) Esses métodos de co-cutivo, porque ali você usa, por exemplo, o que a Suzu falou, que tem uns que têm membranas, (5:25) você faz um lado do chip com um tipo de tecido, outro lado com outro tipo e o que o tecido, por exemplo, endotelial, (5:35) produz, ele passa pela membrana e atinge outro órgão que você queria atingir. (5:40) Que é o que acontece no nosso organismo, né? (5:43) Quando a gente tem os nossos diferentes órgãos funcionando. (5:46) E acaba facilitando o desenvolvimento e a maturação desses tecidos, (5:52) porque, às vezes, você precisa de outro tecido para que isso aconteça de uma forma mais eficiente.

(5:59) Perfeito. (6:00) E como que estão utilizando esses órgãos-on-a-chip por aí? (6:04) Quais são as aplicações, né? (6:07) Não sei se conseguem exemplificar, ou até mesmo o que vocês têm desenvolvido aqui no Instituto Carlos Chagas. (6:12) Então, são diversas as aplicações, né? (6:16) Abre ali uma gama de possibilidades.

(6:20) O que a gente tem trabalhado aqui é com foco mais em toxicologia, (6:25) é entender, então, como determinadas drogas podem afetar a viabilidade celular. (6:32) Então, já trazendo isso de uma forma mais relevante ou com maior sensibilidade ou com maior rapidez. (6:41) Então, na verdade, essa técnica pode trazer várias vantagens nesse campo da toxicologia.

(6:48) Mas também existem outros estudos mostrando até a própria fisiologia de órgãos (6:55) ou da patologia, né? (6:58) Então, tentando mimetizar ali uma condição patológica. (7:02) Também teria testes para mostrar a interação patógenos-hospedeiro. (7:09) Enfim, é uma variedade bem grande de possíveis aplicações.

(7:14) Também na indústria cosmética tem sido aplicado. (7:16) A gente teve recentemente num congresso, onde foi realmente bastante valorizado isso. (7:23) Um modelinho bem interessante, onde demonstrava estudos das substâncias que eles usam para criar esses cosméticos (7:31) sobre diversas vias de aplicação.

(7:35) Pensando num creme, recriar uma barreira cutânea e ver se ela afeta outros órgãos. (7:43) Se ela atravessa essa barreira. (7:45) Isso.

(7:47) E nesse contexto é bem interessante porque a gente falou pensando num órgão, (7:53) mas pode também recriar um ambiente onde há interação de diversos órgãos. (7:59) Então, você tem uma ingestão oral de alguma coisa que vai ser metabolizada num fígado (8:06) e aquele metabólito vai interferir em células da pele, vamos supor. (8:11) Então, é uma simulação de um sistema mesmo, né? (8:14) Um sistema digestório.

(8:16) E assim você vai estudando os efeitos adversos na indústria farmacêutica. (8:23) Está sendo bastante visado por causa disso. (8:25) Inclusive porque utilizam muitos animais na indústria farmacêutica (8:30) e muitos desses dados não são relevantes por causa das diferenças entre espécies.

(8:36) Então, é uma forma de verificar esses efeitos adversos com uma relevância maior. (8:43) E porque a maioria dos dados, mais de 80% às vezes não se encaixam quando vão para os ensaios clínicos. (8:50) Você trouxe uma questão muito importante, né? (8:55) Quais são as vantagens e desvantagens em relação ao método tradicional de cultivo de células, né? (9:02) Porque você colocar na balança é vantajoso, não é? (9:06) Tem uma questão financeira, né? (9:08) Se vocês conseguirem pontuar.

(9:11) Essa questão já de você obter um dado (9:16) e aquilo realmente ser verdadeiro no ensaio clínico já poupa muito dinheiro. (9:22) Ah, isso é verdade. (9:23) Porque imagina, você fez todo o estudo com uma substância (9:27) ou tanto querendo ver medicamento e tudo, (9:31) aí depois chega lá, fez um ensaio para verificar em animal a questão de tumores (9:39) para ver se é efetivo ou não.

(9:41) E depois quando chega no ensaio clínico não funcionou. (9:45) Imagina a quantidade de dinheiro que é gasto. (9:48) Então, hoje a gente tem dado que aproximadamente 8% dos dados (9:54) com ensaios com tumores em animais são verdadeiros.

(9:57) O resto, a maior parte dos dados realmente acaba não sendo relevante para os humanos. (10:07) Então, eu acho que essa é uma das principais vantagens. (10:09) Até porque isso já foi tentado ser resolvido com o método in vitro, (10:15) no começo com 2D, depois com 3D.

(10:18) Mas mesmo assim não é o suficiente. (10:21) E agora os órgãos na chip chegam com uma evolução (10:26) para tanto integrar esses órgãos quanto tentar entender melhor como funciona (10:33) e como que a própria substância vai se comportar num ambiente mais fisiológico. (10:41) Então, ali você tem uma morfologia celular mais semelhante em vivo.

(10:46) Algumas pessoas dizem que é mais barato, mas isso depende. (10:50) A gente vê que tem uns modelos que são bem caros, (10:53) então vai depender muito do que você quer estudar. (10:57) Mas eles também ocupam bem menos espaço, (11:00) porque você não precisa ter um biotério.

(11:03) Você tem um chip do tamanho de um pendrive e você pode testar. (11:11) E as limitações? Porque aqui você está me contando só as partes boas do órgão-on-a-chip. (11:16) Mas a gente sabe que qualquer uma dessas técnicas tem desafios e limitações.

(11:21) Vocês conseguiriam contar as... (11:24) Limitações em vários níveis. (11:25) Começa tanto da parte técnica e uma coisa que acontece em vários centros. (11:32) Bolhas.

(11:33) Problema das bolhas, é verdade. (11:35) Está tratando de fluidos, de caninhos, de coisas muito... (11:38) Se tem ar ali, vai afetar. (11:41) Mas essas bolhas afetam como, exatamente? (11:44) Por exemplo, elas vão afetar como os nutrientes chegam em determinados locais.

(11:50) Uma vez que daí você já não tem uma homogeneidade do fluxo. (11:53) Porque tem aquela bolha ali atrapalhando. (11:56) E daí naquele local as células podem reagir de forma diferente e se interferir.

(12:03) Elas morrem às vezes também no local onde tem a bolha. (12:07) Então é uma questão técnica, mas também além da dificuldade dessas técnicas (12:13) de você ter uma infraestrutura que te permita realmente trabalhar de forma adequada, (12:19) tem a questão de reprodutibilidade. (12:21) Já que são sistemas tão personalizados de acordo com o teu modelo.

(12:26) Só pergunta. (12:28) Só pergunta. (12:29) Precisa.

(12:29) Você conseguir validar isso em diversos centros pode ser um desafio também. (12:36) E a questão também da complexidade, dos custos envolvidos. (12:42) Embora tenha a longo prazo uma... (12:45) Uma boa perspectiva.

(12:47) Sim. (12:47) Até você conseguir implantar e ter essa equipe que consiga realmente (12:53) trabalhar de forma cooperativa e que consiga responder na tua pergunta (12:58) pode ser um desafio aí, né? (13:01) Geralmente precisa de um treinamento que o 2D não necessitaria de tantos treinamentos. (13:08) E geralmente cada chip que você pegar vai ser de totalmente diferente do outro.

(13:14) Então você pega e tem que aprender a mexer naquele novo modelo de chip. (13:19) Então essa é uma das dificuldades e dos desafios da tecnologia. (13:26) Mas ainda assim é uma tecnologia muito interessante do ponto de vista (13:32) de todas as portas que ela abre, né? (13:34) Acho que continuam muitos investimentos.

(13:38) E futuro. (13:39) Quando a gente pensa nisso, né? (13:40) A gente fala, caramba, quando que a gente vai ter isso assim mais rotineiramente, né? (13:46) No dia a dia? (13:47) Ou seja... (13:48) Bem, isso é desenvolver um medicamento novo. (13:52) E a gente precisa testá-lo pra ver se ele é seguro.

(13:55) Vamos usar o órgão-on-a-chip. (13:57) Ele tá disponível no mercado? (13:59) Ou com uma certa facilidade vocês vislumbram isso a médio prazo? (14:04) Qual que é a experiência que vocês pensam? (14:06) Hoje em dia já existem grandes empresas que vendem chips e tudo (14:12) na Europa, nas Américas também. (14:16) Eu acho que o principal desafio não é nem a compra, claro.

(14:21) Que ainda tem muito pra desenvolver nos modelos, dentro dos modelos. (14:25) Tem modelos incríveis até de human on a chip, né? (14:29) Mas é a questão da regulamentação. (14:32) Eu acho que é uma coisa que tem que melhorar muito ainda, essa aceitação.

(14:38) Porque imagina, agora em 2022, teve uma aprovação da lei da modernização da FDA. (14:46) Que é 2.0, né? (14:48) Onde eles começaram a aceitar, né? (14:53) Eliminar a exigência de estudos em animais, né? (14:55) Pra investigar a segurança e utilizar os dados de organ-on-a-chip. (15:01) Pra aumentar essa segurança em relação aos medicamentos.

(15:06) Mas ainda é muito difícil você regulamentar um dado. (15:10) Aqui no Brasil, por exemplo, que foi gerado com organ-on-a-chip. (15:15) Só que não passou pelos animais, né? (15:16) Não passou pelos animais, que não... (15:19) Ainda tem métodos 2D que são mais aceitos.

(15:24) E tudo que tem várias OSDs. (15:26) Enquanto pro chips, a gente não tem ainda isso. (15:30) Então, eu acho que essa é a maior dificuldade.

(15:33) Independente que seja mais relevante, até isso ser aceito ainda falta um pouco. (15:38) Mas eu acredito muito que a gente vai chegar nesse momento. (15:43) Ah, torçemos! (15:44) A ciência vai assim, né? (15:46) Vai caminhando, passinho por passinho.

(15:49) Em algum momento, a coisa começa. (15:52) Principalmente, acho que as leis fazem muito parte também de estar acostumada a ficar no laboratório. (15:59) Mas as leis acabam decidindo muita coisa.

(16:06) Porque se criam uma lei que você não pode mais usar um determinado modelo, (16:10) você vai ter que desenvolver... (16:12) Tem que sair da sua zona de conforto e dar um jeito.

(16:16) E assim a gente vai saindo e vai alcançando novas metas dentro dessa área. (16:23) Bom, meninas, eu adorei essa nossa conversa.

(16:25) Acho que ela foi bem completa, né? (16:27) A gente viu o que é o Organ-on-a-chip, (16:30) como que estão sendo utilizados em diferentes aplicações, (16:33) vantagens e desvantagens. (16:34) Eu agradeço a vocês. (16:37) E a gente vai finalizando, né? (16:39) A gente agradece também aos ouvintes.

(16:41) E nos encontramos novamente no próximo podcast, (16:44) Ciência Ativa da Educação.

Audiotranscrição por TurboScribe