



Zebrafish, um peixe com vocação para pesquisas genéticas e muito mais

Um pequeno peixe listrado, que antigamente ficava nos aquários dentro de casa decorando ambientes, está cada vez mais chamando a atenção da comunidade científica mundial. O *zebrafish* ou peixe paulistinha – como é popularmente conhecido no Brasil – hoje é usado cada vez mais em pesquisas, principalmente na área genética.

O biólogo e professor da Universidade de Oregon, George Streisinger, é considerado o introdutor do *zebrafish* como modelo animal em pesquisas. Em 1981, ele percebeu as vantagens da utilização do peixe para estudos genéticos e publicou um artigo na revista *Nature*.

“O custo de manutenção do *zebrafish* em laboratório é baixo e em poucos meses consigo ter uma geração inteira de animais. A fertilização dele é externa e posso acompanhar desde a fase de embrião até a fase adulta. Além disso, o genoma do *zebrafish* é 70% parecido com o do ser humano. Tudo isso facilita a manipulação genética com vistas a criar modelos para estudos de doenças humanas”,

revela a geneticista Cláudia Vianna Maurer Morelli, responsável pelo Laboratório *Zebrafish* da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp.

De acordo com Cláudia, o genoma do *zebrafish* já está sequenciado e, com isso, os pesquisadores conseguem estudar a função de determinados genes do sistema nervoso central, rim, parte óssea, hematológica ou cardíaca.

“Quase todos os órgãos e tecidos do *zebrafish* tem similaridade funcional com os encontrados em humanos, assim como é possível encontrar os principais neurotransmissores do sistema nervoso central no peixe. Dessa forma, podemos criar no *zebrafish* um modelo para as crises epiléticas”, explica a pesquisadora.

Cláudia tomou contato com esse tipo de modelo animal em 2009 e, desde abril de 2011, quando começou o funcionamento do laboratório na FCM da Unicamp, com o apoio da FAPESP e CNPq, ela e sua equipe vêm trabalhando na caracterização do *zebrafish* para o estudo da epilepsia e outras doenças do sistema nervoso central.

Das bancadas do laboratório já saíram pesquisas que receberam menções honrosas e também matéria na Revista FAPESP. A pesquisa “Temporal changes in the *il1b* mRNA levels in immature and adult *zebrafish* brain after seizure”, da aluna de doutorado Patrícia Gonçalves Barbalho, foi premiada no Canadá com o *Gold Star Poster*, durante o 30º Congresso Internacional de Epilepsia.

Um dos trabalhos em andamento no Laboratório *Zebrafish*, apoiado pelo CEPID-Brainn, é a caracterização do peixe para o estudo da relação entre a epilepsia e os marcadores de inflamação, principalmente a interleucina1-beta e a *cox2*. Já é conhecido pelos pesquisadores, a partir de relatos na literatura especializada, que, depois de crises epiléticas, tanto em humanos quanto em modelos animais – roedores –, há uma alteração na expressão de genes relacionados ao mecanismo inflamatório. Mas, em peixe, era preciso fazer o teste.



Cláudia Maurer Morelli, Marina Gonsales, Marcella Bergamini, Patrícia Barbalho e Marcela Simões, pesquisadoras do Laboratório Zebrafish

Para provar essa hipótese, os pesquisadores induziram o *zebrafish* à crise epilética a partir da adição de um agente químico na água – o pentilenotetrazol (PTZ). Quando ocorre a crise, um gene chamado *c-fos* aparece alterado. Esse gene é usado como um marcador de ativação neuronal. Além de mostrar que o peixe também apresenta a mesma resposta, os pesquisadores fizeram um pré-tratamento com droga anti-inflamatória no peixe, antes da indução da crise epilética, e constataram a diminuição do gene *c-fos*.

“Quando fizemos o tratamento com o anti-inflamatório, vimos que, não somente a expressão do *c-fos* caiu, mas também diminuiu o número de crises epiléticas, assim como levou mais tempo para o peixe manifestá-las. Pudemos mostrar que o anti-inflamatório tem um efeito positivo na forma de apresentação dessas crises. Isto reforça, também, a eficiência do *zebrafish* como modelo animal para testes de novas drogas terapêuticas”, diz Cláudia.

Esse trabalho, também da aluna Patrícia Barbalho, foi selecionado para apresentação oral e discussão de pôster em sessão especial chamada de *Future therapies: how we will be treating, preventing, and curing epilepsy in the year 2025*, durante o último congresso da Academia Americana de Neurologia, em Washington.

Por ser um animal pequeno, que ocupa pouco espaço e responde bem ao tratamento, é possível fazer, em diversos peixes ao mesmo tempo, o teste para vários medicamentos em

diferentes concentrações. Isso também reduz o custo e o tempo da pesquisa. Cláudia explica que o *zebrafish*, por ser transparente e ter fertilização externa, é fácil manipular geneticamente.

“No momento da fecundação, antes do embrião ter quatro células, é microinjetada a molécula que fará a redução da função do gene que quero estudar. E por isso, o *zebrafish* é apropriado para estudos de variantes genéticas vistas em doenças humanas. Ao introduzir no peixe a variante genética que encontrei no paciente, posso descobrir se a mesma está relacionada com a doença ou não. A vantagem do peixe é que nele posso avaliar o impacto dessa variante em todo um sistema funcional, e não apenas em um tecido *in vitro*”, diz a pesquisadora.

O estudo com o *zebrafish* abre perspectivas para novas investigações em parceria com outros pesquisadores. Cláudia revela que já existe uma parceria com a geneticista Íscia Lopes-Cendes que prevê um estudo para investigar as variantes genéticas vistas em pacientes com doenças neurológicas usando o modelo do *zebrafish*.

“Outra vantagem do *zebrafish* é que ele é considerado um modelo animal alternativo em pesquisa. Isso vai ao encontro de uma tendência mundial de reduzir o uso de animais convencionais, como os roedores, em pesquisas”, reforça Cláudia que participou, este ano, na FAPESP, como palestrante de um evento sobre modelos alternativos em pesquisa. 🏠

Texto: Edmilson Montalti

Assessoria de Relações Públicas e Imprensa da FCM, Upicamp