

biotecnologia

CÉLULAS-TRONCO

esperanças, fantasias e preconceito

Embriões clonados pelos pesquisadores sul-coreanos Shin Young Moon e Woo Suk Hwang, da Universidade Nacional de Seul

Os cerca de 200 tipos de células do corpo são gerados a partir de células-tronco. Terapias em que elas ajudam a substituir ou reconstituir tecidos danificados por doenças já estão em teste, inclusive no Brasil. REPORTAGEM conversou com pacientes, médicos e cientistas e descobriu que os resultados são animadores, mas há muito chão pela frente. No país, porém, o que pode atrapalhar é uma lei ainda em exame no Congresso.

Verônica Bercht

As células-tronco têm sido apresentadas como revolucionárias no tratamento de várias doenças, como as cardíacas, as neuromusculares, o diabetes, o mal de Parkinson. Elas são especiais porque, enquanto as outras células do organismo já estão semi-especializadas e destinadas a constituírem um tecido específico, as células-tronco mantêm a capacidade de dar origem a alguns ou a todos os demais 200 tipos de células do corpo, como as nervosas, do fígado, musculares etc. Hoje se sabe que vários órgãos guardam uma pequena quantidade de células-tronco.

No corpo humano, a medula óssea parece ser o verdadeiro reservatório natural dessas células, que são recrutadas para reparar pequenas lesões nos diversos tecidos. As pesquisas buscam tornar mais poderosa essa capacidade, para curar danos mais graves. Na lesão da medula espinhal ou nas deficiências cardíacas, a medula óssea dos próprios pacientes pode ser a fonte ideal dessas células. Sendo próprias do paciente, não há risco de rejeição. Mas nas doenças de origem genética e hereditárias, como a distrofia muscular de Duchenne, elas não podem ser usadas, pois o material genético de todas as células da pessoa carrega o defeito que provoca o mal. Nesses casos, as terapias com células-tronco poderiam ser feitas com aquelas encontradas no sangue do cordão umbilical. Esta fonte, no entanto, depende de bancos públicos de cordão umbilical, ainda inexistentes no Brasil, onde um paciente poderia encontrar células compatíveis com as suas, diminuindo o risco de rejeição.

Outra possibilidade seria usar as células-tronco existentes em um dos primeiros estágios do desenvolvimento do embrião humano, conhecido como blastocisto. Acredita-se que nesse estágio as células-tronco embrionárias têm uma vantagem sobre as adultas: elas podem se diferenciar em todos os 200 tipos celulares, não em al-

guns. Atualmente, em vários países do mundo, a pesquisa com células-tronco embrionárias depende da doação de embriões descartados por clínicas de fertilização artificial. No Brasil, calcula-se que há mais de 30 mil embriões congelados nas clínicas, mas aqui as pesquisas estão proibidas. Outra fonte promissora de células-tronco são os embriões produzidos por clonagem para fins terapêuticos, uma possibilidade que tomou ares de realidade com a divulgação do estudo feito por cientistas sul-coreanos em fevereiro deste ano. Mas a lei proíbe experimentos desse tipo no Brasil.

A legislação, no entanto, ainda está em discussão. O Projeto de Lei de Biossegurança, PL 2.401/93, que estava no Senado em abril, deverá substituir a Lei 8.974/95, em vigor. Ele foi aprovado na Câmara dos Deputados em 5 de fevereiro de 2004 em um momento confuso, carregado de preconceito em relação às novidades da biotecnologia. A primeira versão do Projeto de Lei foi elaborada após consulta a vários setores sociais e nela, o relator, deputado Aldo Rebelo, considerava que não se deveria criar entraves para a clonagem terapêutica e para a pesquisa com células-tronco embrionárias. Havia, no entanto, uma intensa pressão provocada pela crise do plantio ilegal de soja transgênica e é possível que o debate em torno deste aspecto tenha confundido os parlamentares ou, talvez, alguns deles tenham se aproveitado do momento para referendar a proibição de experimentos com células-tronco embrionárias em defesa de princípios religiosos e não científicos.

O assunto esbarra nos conceitos de vida e morte. Afinal, um grupo de uma centena de células pode ser considerado um ser humano? Podem os cientistas retirar o núcleo de um óvulo humano, colocar em seu lugar outro, com diferente informação genética, e estimular seu desenvolvimento durante cinco dias para então

retirar células-tronco e usá-las em experimentos médicos? Isso não seria, como dizem alguns, querer “brincar de Deus”? A polêmica não é nova. Está também em pauta na discussão sobre o aborto e certamente não se resolverá logo.

É um tema difícil e delicado. Tanto ou mais do que as pesquisas necessárias para o desenvolvimento de terapi-

as para doenças que não são raras e causam grande sofrimento. Histórias como as das pessoas que **REPORTAGEM** conheceu ao longo de dois meses – pacientes, médicos, pais e pesquisadores – ajudam a compreender o trabalho intenso que a ciência tem pela frente e mostram que as promessas de cura dependem exclusivamente da vontade dos homens.

1. Os limites da esperança

Simpática, bonita, queimada de sol, 36 anos, Mara Gabrilli é comunicativa e atenciosa. Ela faz parte do grupo de 30 voluntários que em junho de 2003 se submeteram ao primeiro experimento com células-tronco para tratar lesões na medula espinhal em seres humanos, realizado pioneiramente no Brasil pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas (IOT-HC) da Universidade de São Paulo.

Mara sofreu um acidente de carro em 1994 e perdeu os movimentos e a sensibilidade do seu corpo do pescoço para baixo. Houve lesão total da medula espinhal, o conjunto de feixes nervosos que levam os comandos do cérebro aos membros e ao tronco para a realização dos movimentos (nervos motores) e os que trazem os estímulos elétricos do corpo até o cérebro (nervos sensoriais), onde são interpretados como sensações táteis, de calor, de dor, noção dos limites espaciais dos membros (a propriocepção), da bexiga cheia etc.

Na manhã ensolarada de sábado, 24 de abril, Mara parece confortável sentada em sua cama reclinável, com o encosto levantado e o colchão ligeiramente erguido na altura dos joelhos. Suas mãos descansam em apoiadores presos por cabos acoplados a molas, que descem de duas vigas paralelas de metal chumbadas na parede, um pouco abaixo do teto. Apesar dos equipamentos, o quarto não lembra um ambiente de hospital. Ela está de biquini e pretende tomar sol – e aproveita para fazer sua sessão de estimulação elétrica dos músculos. Gil, sua acompanhante, aplica na pele os eletrodos que estimulam a contração dos músculos que não respondem mais aos comandos do cérebro.

Desde o acidente, Mara se interessa pelas pesquisas em regeneração medular e, tendo recursos, acompanhou experimentos e participou de congressos em Israel, Canadá e Dinamarca. Mantém contato com centros de pesquisa no Brasil e nos EUA e, na Suécia, visitou o Instituto Karolinska (que indica o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina). Ela teve um papel importante na divulgação do experimento do IOT-HC. Em meados de novembro passado, quando foram divulgados os primeiros resultados, apareceu na televisão e deu entrevista para jornais e revistas. Desde então recebe telefonemas e e-mails de

gente de todo o Brasil, lesionados medulares desesperados para implantar células-tronco. Mara, no entanto, não compartilha da fantasia de que a aplicação das células-tronco resolverá o problema de uma hora para outra.

“Eu achei superbacana ter feito [o implante de células-tronco], até por causa da mídia, que acaba dando visibilidade para o assunto, o que ajuda muito. Mas não tenho essa ansiedade. E não tive desde o princípio”, diz ela. Mara é uma entusiasta das pesquisas com células-tronco, mas lembra que o próprio estudo feito com humanos no IOT-HC é visto como precipitado por pesquisadores do exterior. Os médicos cogitam a possibilidade de aparecimento de tumor. “Sei que é um buraco negro e que os médicos conhecem pouco a respeito”, reconhece. “Eles aplicaram as células-tronco em ratos, que voltaram a se mexer em vinte dias, mas de rato para ser humano tem uma área aí”.

Mara e os outros 29 voluntários que se submeteram ao experimento tomaram um remédio que faz as células-tronco existentes na medula óssea (a massa de sangue escuro do interior dos ossos, o popular tutano) migrarem para a corrente sanguínea. O sangue dos voluntários foi filtrado para separar as células-tronco, depois selecionadas e congeladas. Passados três meses, elas foram injetadas de volta nos pacientes, através de uma artéria que

Pesquisa ODI



Mara Gabrilli participou do experimento pioneiro com células-tronco para tratar lesões da medula espinhal, realizado no Hospital das Clínicas, em São Paulo: apoio às pesquisas mesmo se os médicos conhecem pouco a respeito

irriga a medula espinhal e o local da lesão. Esperava-se que as células-tronco reinfundidas se diferenciasssem em células nervosas e conseguissem restabelecer a conexão da medula espinhal. Dos 30 pacientes submetidos ao implante, 12 relataram aumento de sensibilidade, de acordo com a ortopedista Érika Kalil, uma das coordenadoras do estudo do IOT-HC.

Mara confirma: “Antes do implante eu sentia um incomodo no bumbum quando ficava muito tempo sentada na mesma posição. Agora, a sensação é mais forte e ocorre num intervalo de tempo menor”. Isso não significa que as células-tronco tenham regenerado ou se transformado nas células nervosas (neurônios) que formam os feixes medulares. Segundo Erika, ainda não se pode afirmar nada e não se sabe o que levou à melhora da sensibilidade nos voluntários do experimento. A equipe do OIT-HC está se preparando para, no próximo experimento, aplicar células-tronco em pacientes recém-lesionados para ver se, nestas circunstâncias, as células-tronco são mais eficazes.

Até lá, Mara continuará tentando obter da empresa farmacêutica que produz o remédio que libera as células-tronco na corrente sanguínea o reembolso dos cerca de R\$ 3.000,00 que cada um dos voluntários bancou do próprio bolso e manterá seu pique animado no Projeto Próximo Passo, criado por ela em 1997 para, entre outras coisas, melhorar a qualidade de vida de pessoas com qual-

quer tipo de deficiência física.

Ela lembra que o sucesso de qualquer terapia que venha a ser desenvolvida depende também do estado físico dos pacientes. “O universo do deficiente físico é tão complexo que não adianta investir em pesquisa se não houver investimento em reabilitação”, esclarece. “Se a cura já estivesse disponível hoje, além de mim, que estou em forma, e mais uma meia dúzia, ninguém se beneficiaria. Se o cara está jogado numa cama, cheio de ferida, com o osso que virou pó, com a musculatura toda atrofiada, como esse cara vai se beneficiar da cura?”

Mara fala de cerca de um milhão de pessoas. Segundo o censo de 2000, mais de 24,5 milhões de brasileiros (14,5% da população) têm algum tipo de deficiência, incluídas as mentais, físicas, auditivas, visuais, motoras e múltiplas. Os deficientes físicos – os tetraplégicos, paraplégicos, hemiplégicos e os que perderam um membro ou parte dele – são 0,59% da população brasileira.

“Não acredito que as células-tronco tenham função zero, mas também não acredito que tenham uma função total”, pondera. “Acho que se um cara fizer o implante e ficar deitado na cama o dia inteiro, com célula-tronco ou sem célula-tronco, nada vai acontecer. Agora, se você ficar tentando o dia inteiro estabelecer uma comunicação do seu cérebro com o seu corpo, alguma coisa pode ser diferente.”

2. A natureza cura, mas nem tudo

A saída do elevador está obstruída por um grupo de médicos que se preparam para tomar café na varanda do 10º andar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o InCor. São 13 horas do dia 16 de abril de 2004, segunda-feira. No Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, o cardiologista clínico Luís Henrique Gowdak recebe a repórter em seu nicho de dois metros por dois, delimitado por divisórias. Um computador no centro e muitos papéis lotam a mesa em forma de L. Um modelo de coração de plástico, veias e artérias à mostra, ornamenta o monitor.

Jovem, beirando os 40 anos, Luís Henrique é um dos coordenadores do

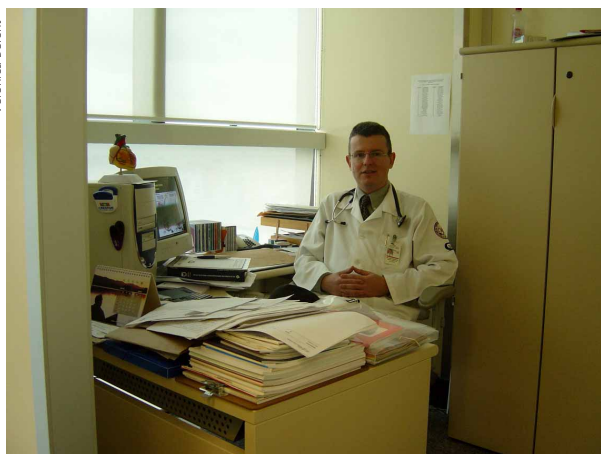
experimento com aplicação de células-tronco no coração doente de seres humanos, iniciado em 2002.

Em agosto daquele ano, o primeiro de dez pacientes se submeteu à nova terapia. Todos foram escolhidos porque estavam em estado grave, não respondiam mais aos

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, InCor, em São Paulo, os primeiros dados da aplicação experimental de células-tronco em doentes cardíacos graves sugerem melhora dos pacientes, mas não são conclusivos



AE



Luís Henrique Gowdak, do InCor, rebate críticas à aplicação de células-tronco em humanos e considera que os esforços se justificam, embora não se deva criar expectativas irreais

remédios e já haviam sofrido infarto anterior. No primeiro paciente, as artérias que irrigam o coração e o suprem com oxigênio e nutrientes estavam lesionadas de maneira difusa; dos três ramos principais de artérias do coração, uma estava tão comprometida, com obstruções, que era impossível tratá-la pelos métodos clássicos, como a cirurgia de ponte de safena.

“Seria como ligar dois trechos de uma estrada por uma ponte muito boa, e logo depois da ponte a estrada continuaria cheia de buracos, intransitável”, explica Luís Henrique. Nesse estado a pessoa sente dor no peito nas atividades corriqueiras, como caminhar, manter relação sexual, tomar banho. Normalmente esses pacientes se submetem a uma cirurgia de revascularização incompleta: colocam-se pontes de safena nas artérias onde é possível fazê-lo e deixa-se a outra sem tratamento. O paciente melhora, mas não 100% e, eventualmente, depois da cirurgia, a doença volta a progredir. Para esses pacientes, foi proposta uma terapia combinada: colocar ponte de safena nas artérias mais saudáveis e aplicar injeções de células-tronco na área do coração suprida pela artéria comprometida.

Luís Henrique usa as palavras com precisão, consciente de que fala a um leigo. No dia da cirurgia, logo depois da anestesia, são coletados 100 mililitros (correspondente a cinco colheres de sopa) da medula óssea do paciente através de uma punção no osso do quadril. Esse material vai para o laboratório e tem início uma cirurgia cardíaca normal de ponte de safena. “Enquanto isso”, explica, “o hematologista e sua equipe trabalham no laboratório fazendo a separação das células, pois a população celular da medula óssea é heterogênea e algumas não interessam ao experimento”. As que interessam são as chamadas progenitoras hematopoiéticas, da linhagem linfomonocitárias, que podem originar as células que formam os vasos sanguíneos. O resultado da separação são 5 mililitros de um concentrado de células, dividido em cinco

seringas – uma permanece no laboratório para análise posterior, as outras vão para o centro cirúrgico, onde o cirurgião finalizou o implante das pontes de safena.

O cirurgião faz cerca de 20 aplicações de cerca de 0,2 mililitro dentro do músculo cardíaco, nas áreas onde não foram feitas pontes de safena. Com isso, são aplicadas cerca de 130 milhões de células-tronco. A cirurgia se completa e, dez dias depois, o paciente está em casa. “O procedimento experimental não alterou o tempo da cirurgia, da internação e mesmo o da recuperação”, observa Luís Henrique.

Em julho de 2003 foi feita a décima cirurgia com implante de células-tronco no InCor. O acompanhamento dos pacientes, alguns por mais de um ano, confirmou a segurança e a tolerabilidade do procedimento. Os dados sugerem melhora significativa da vascularização da área cardíaca que recebeu as células-tronco e sugerem melhora do desempenho do coração. “Apenas sugerem, não são conclusivos”, enfatiza Luís Henrique. “Nós não sabemos se houve apenas aumento da vascularização ou também a produção de novas células musculares cardíacas.”

Uma nova experiência, recém-aprovada, permitirá comparar os resultados do procedimento combinado (ponte de safena e células-tronco) com a cirurgia tradicional de revascularização incompleta (só ponte de safena). Serão 60 pacientes, divididos em dois grupos: 40 receberão as células-tronco; 20 vão receber somente as safenas. Para garantir a isenção das avaliações, os médicos que acompanharão a evolução dos pacientes não serão informados sobre o procedimento a que eles foram submetidos. Esse segundo experimento deverá ser conclusivo sobre o papel das células-tronco na recuperação dos doentes.

A idéia de se usar as células-tronco para terapia cardíaca veio da observação do papel que elas têm na regeneração de tecidos. Elas existem em vários órgãos, em quantidades maiores ou menores, mas seu grande reservatório é a medula óssea, de onde são recrutadas quando o organismo sofre alguma agressão. Um exemplo é o que acontece durante um infarto do coração: uma artéria se rompe, formando um coágulo que impede o fluxo de sangue para o tecido cardíaco que entra em sofrimento. Quando isso acontece, algumas substâncias são imediatamente liberadas pelo tecido doente; pela corrente sanguínea, elas vão até a medula óssea e sinalizam para as células-tronco a existência do problema. Mobilizadas, as células-tronco migram até o coração, para regenerar o tecido lesado.

Mas as células-tronco, ou progenitoras, são uma fração muito rara da população total das células da medula óssea e a sua capacidade de recuperar uma lesão tão grande quanto um infarto é muito limitada. Por isso, ocorre a necrose e a morte do tecido na região que ficou sem suprimento sanguíneo. E, posteriormente, a cicatrização, com o conseqüente enfraquecimento do coração. Foi da observação de que a natureza faz isso, embora de maneira insuficiente, que veio a idéia de utilizar as células-tronco na terapia. “Será que a gente consegue otimizar isso?”, quer saber Luís Henrique. “A literatura já tem dados muito

bonitos desde três anos para cá.”

Outros experimentos no Brasil e no exterior buscam entender os mecanismos mais complexos que levam à regeneração dos tecidos. “A célula-tronco injetada em um tecido se diferencia a partir das sinalizações que recebe do microambiente que a rodeia”, afirma o médico. Mas no coração há diferentes tipos de células: os fibroblastos, que formam o tecido conectivo, da estrutura do coração; as células musculares cardíacas; as células nervosas que conduzem impulsos elétricos; as células dos vasos sanguíneos. As células-tronco, em princípio, podem se diferenciar em qualquer um desses tipos celulares. “O que determina em que tipo ela vai se diferenciar é a intensidade da sinalização que recebe”, afirma o médico. “Trabalhamos com uma condição de deficiência de circulação em que o tecido emite sinais de falta de oxigenação. Estes sinais estimulam as células-tronco ali injetadas a se transformarem em vasos sanguíneos, mas se injetarmos essas células em uma área de cicatriz de infarto, pode ser que ela interprete os sinais emitidos por esse tecido como estímulos para se diferenciar em células de cicatriz, o que não seria desejável. Nesses casos, poderiam ser usadas linhagens de células da medula que se diferenciam preferencialmente em células musculares cardíacas. Você pode colocar essas células na cicatriz e esperar que elas se transformem na direção desejada, mas são passos mais complexos.”

Luís Henrique concorda que não há resposta para as questões levantadas pelos que dizem que as experiências com células-tronco em humanos são precipitadas: “Não se sabe se os dados experimentais obtidos com ratos podem ser passados para o ser humano; e também não está estabelecido o tempo que se deveria observar os animais para garantir a segurança do procedimento.” Mas ele defende essa linha de pesquisa com três argumentos fortes.

O primeiro é o conhecimento que se tem da fisiologia dessas células. Como a influência do microambiente é

determinante do seu destino, seria de se esperar que elas se comportassem da mesma forma quando colocadas artificialmente em um tecido lesado. Além disso, como são células do próprio indivíduo, não há problemas de rejeição; e, não sendo células de embrião, não existem problemas éticos, morais, religiosos.

O segundo diz respeito ao desenvolvimento da medicina. Há uma série de medicamentos que causam efeitos colaterais, mas cujos benefícios imediatos são tão evidentes que justificam seu uso. É o caso das estatinas, que servem para baixar o colesterol mas, apesar dos efeitos colaterais, são usadas há mais de dez anos. Não se sabe o que elas causarão se usadas por mais tempo, mas seu uso não pode ser interrompido.

O terceiro argumento é o sofrimento dos pacientes. “Eles têm uma qualidade de vida muito comprometida; são pacientes que não morrem mas sofrem”, diz Luís Henrique. “É o comprometimento da qualidade de vida é tão grande, que mesmo depois de explicarmos todo o procedimento do experimento – o que se sabe e o que não se sabe –, nenhum deles, entre os dez voluntários, titubeou para assinar o termo de consentimento.” Para Luís Henrique, esse conjunto de observações apóia o uso clínico das células-tronco. “Quando se vê a população que pode se beneficiar com a nova terapia, os esforços se justificam, embora não se deva criar expectativas irreais”, conclui.

Vários grupos em diversos países fazem ensaios clínicos de terapia celular em humanos. No exterior, o mais importante está na Alemanha e trata o infarto agudo, aquele que acabou de acontecer. No Brasil, há outro grupo do InCor que trabalha com células-tronco. No Rio de Janeiro, uma equipe do Hospital Pró-Cardíaco quer recuperar a função do coração muito enfraquecido. A Fundação Oswaldo Cruz, em Salvador, estuda a insuficiência cardíaca provocada pelo Mal de Chagas, que é a principal doença do coração no Brasil.

3. Busca desesperada por novidades

As cerca de trinta cadeiras da sala de espera do Centro de Estudos do Genoma Humano, na USP, em São Paulo, estavam vazias no início da noite de 20 de abril, terça-feira, mas os brinquedos de plástico colorido e um *playground* no jardim lembram que por ali passam crianças. A pediatra Ana Lúcia Langer atende ali portadores de distrofias musculares, cerca de 30 doenças diferentes de origem genética e hereditárias que provocam a degeneração dos músculos; atende também pacientes com amiotrofias, doenças relacionadas com a degeneração dos nervos motores (os nervos que saem da medula espinhal e chegam aos músculos).

O envolvimento de Ana Lúcia com essas doenças começou quando teve um filho com distrofia muscular de Duchenne,

a mais grave e freqüente. Hoje ele tem 19 anos e estuda jornalismo na USP à noite, onde chega com a mãe numa pequena perua adaptada para a cadeira de rodas. A médica é diretora da Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM)

Ana Lúcia Langer, especialista e mãe de portador da distrofia muscular de Duchenne: “Para a ciência a terapia com células-tronco está próxima, mas para nós, pais, é uma eternidade”



e uma referência no assunto. Seu relato mescla a lógica do conhecimento de especialista com as emoções que acompanham os pais e os portadores da doença. Ela é uma entusiasta das pesquisas com células-tronco e acompanha os trabalhos do Centro para o tratamento de doenças neuromusculares, entre elas as distrofias, coordenados pela geneticista Mayana Zatz, fundadora e presidente da ABDIM. A distrofia muscular de Duchenne é, como as outras distrofias, uma doença progressiva, cujo agravamento ocorre de forma quase imperceptível. Até os três, quatro anos, a criança tem um desenvolvimento normal. Nessa idade os pais percebem que ela cai com mais frequência que as outras crianças. Aos cinco anos eles notam que ela tem dificuldade para subir uma escada e, quando corre, é mais lenta que os colegas. “É nessa fase que a criança começa a fazer uma *via crucis* por médicos ortopedistas”, diz Ana Lúcia referindo-se ao despreparo dos pediatras em relação à doença.

“Em geral os ortopedistas diagnosticam pé chato e as crianças vão usando botinhas até que alguém tem uma luz e pede o exame da enzima creatinofosfoquinase, a CPK”, conta ela. “O exame vem [com índice] estourado e, na maioria dos casos, a doença é confirmada. Aí é tudo muito difícil porque em geral é dito aos pais, muito na lata, o que vai acontecer com seu filho: vai ficar paraplégico e morrer na adolescência. Os pais ficam em estado de choque.”

Os sintomas da distrofia muscular de Duchenne estão relacionados à morte gradual dos músculos estriados, responsáveis, entre outras coisas, pela locomoção, deglutição e respiração. A criança vai perdendo a capacidade de se locomover e de fazer os movimentos musculares que permitem a inspiração do ar e o ato de tossir. A maioria dos portadores da doença morre por problemas respiratórios. A impossibilidade de tossir é a maior causa dessas mortes. A degeneração dos músculos está associada à ausência da distrofina, que faz parte de um complexo de proteínas indispensáveis para a manutenção da permeabilidade da membrana das células musculares. Em sua ausência, o cálcio entra na célula sem controle e desencadeia uma série de eventos fisiopatológicos que determinam sua morte.

A distrofina, por sua vez, é codificada por um gene localizado no cromossomo X – um dos cromossomos sexuais que quando está em duplicata (XX) determina o sexo feminino e quando vem acompanhado do Y (XY), o sexo masculino. A doença ocorre nos meninos porque eles herdam da mãe o cromossomo X com o gene defeituoso. As meninas podem ser portadoras do erro genético, mas não apresentam a doença porque o cromossomo X que recebem do pai é sempre saudável, posto que os meninos portadores do erro não chegam a se reproduzir.

Em 60% dos casos, partes ou a totalidade do gene estão ausentes; nos outros 40%, ele é defeituoso. Nem sempre o defeito é herdado da mãe, embora isso ocorra em dois terços dos casos. No um terço restante, a doença é resultado de mutações novas, presentes apenas na criança. No Brasil, a distrofia muscular de Duchenne atinge 1 em cada grupo de 3.500 meninos e, considerando-se todas as



No Centro de Estudos do Genoma Humano, da USP, Mayana Zatz coordena a pesquisa com células-tronco para o tratamento de doenças como as distrofias musculares: “As pesquisas estão apenas no início”

distrofias musculares, essa proporção sobe para 1 em cada grupo de 2.000 pessoas. Ou seja, deve haver cerca de 85.000 pessoas com o problema no país.

A doença não tem cura, mas alguns tratamentos retardam sua progressão em dois a quatro anos. Há também os aparelhos que simulam os músculos respiratórios. Um deles é chamado Bipap, que joga o ar para dentro do pulmão na hora da inspiração e faz uma pressão mais baixa na expiração. “Em 2001, depois de muita briga, conseguimos tirar uma portaria que dá o direito a todo portador de distrofia muscular com problemas respiratórios receber um Bipap pelo serviço público de saúde”, diz Ana Lúcia. Agora, luta-se para conseguir a máquina que ajuda o paciente a tossir, pois o catarro permanece nas vias respiratórias baixas e impede a troca gasosa entre o ar inspirado e o sangue. “Nossos meninos morrem por falta de tosse. De repente, pega uma gripe e morre.”

A esperança de um tratamento mais eficiente está nas células-tronco, mais promissor do que a terapia gênica. Neste caso, os pesquisadores pretendem produzir um vírus que carrega um pedaço de DNA com a informação genética que determina a produção de distrofina. Uma quantidade do vírus seria aplicada nos músculos doentes para entrar em algumas células e levá-las a produzir a distrofina codificada pelo gene. Existem vários grupos de pesquisa trabalhando nesta linha, mas Ana Lúcia compartilha com Mayana a opinião de que esses estudos demandarão muitos anos até chegarem a resultados satisfatórios. “A terapia gênica ainda está distante. Ainda não sabemos qual vai ser o comportamento desse vírus na pessoa, e, além disso, é um processo muito limitado, localizado em um ou outro músculo”, explica.

Na terapia celular, seriam injetadas células-tronco de um doador, porque a

As crianças com distrofia muscular de Duchenne precisam da ajuda de aparelho para respirar, como o Bipap (na foto); sem eles, elas morrem por serem incapazes de tossir



doença é genética e hereditária. “É uma situação muito diferente do lesionado medular ou do infartado, que podem pegar suas próprias células-tronco da medula óssea.” As células-tronco de um doador seriam estimuladas, em laboratório, a se diferenciarem em células musculares e, em um determinado estágio de maturação, seriam injetadas nos músculos dos distróficos e incorporadas por eles. Há relatos de pesquisas com ratos distróficos nos quais o transplante de células-tronco proporcionou não apenas a incorporação destas células ao músculo, mas também o remodelamento do músculo. Em um estudo com seres humanos coordenado por Jacques Tremblay, da Unidade de Genética Humana da Laval University, no Canadá, divulgado em janeiro deste ano, células-tronco retiradas dos músculos de três pais foram injetadas em uma área de 1 centímetro cúbico do músculo da canela dos filhos doentes. Quatro semanas depois, os pesquisadores retiraram toda a área injetada para análise e verificaram que o primeiro garoto estava produzindo distrofina em 9% das fibras musculares da amostra; outro, em 6,8% e, o terceiro, em 11% das fibras. “Esses resultados são animadores e mostram que será necessário injetar maior quantidade de células-tronco por área de músculo”, es-

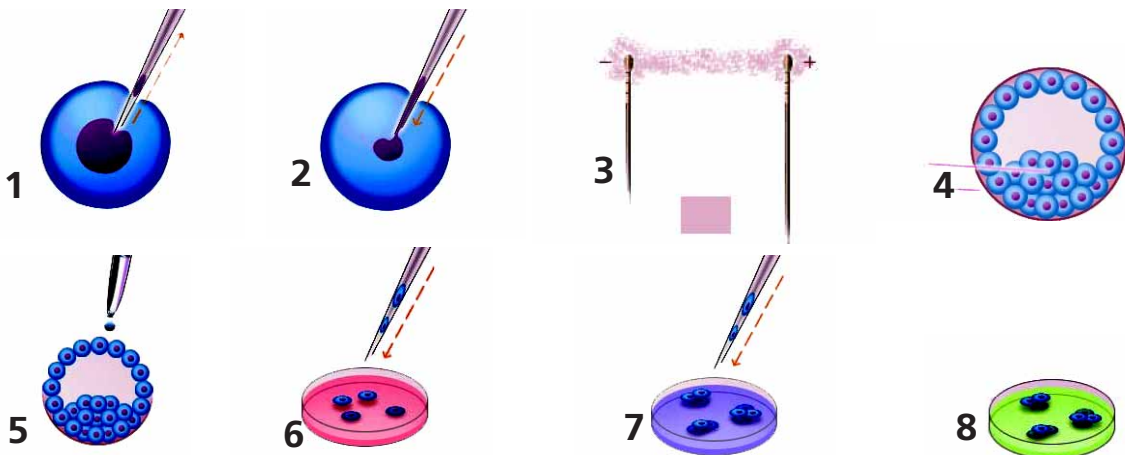
creveu Tremblay, declarando-se confiante de que essa terapia é parte da solução para o tratamento da doença. No Centro de Estudos do Genoma Humano, Mayana Zatz coordena duas linhas de pesquisa com células-tronco para tratamento de doenças neuromusculares diferentes. Em uma delas, sua equipe trabalha para aperfeiçoar as condições de cultura de células-tronco retiradas do sangue do cordão umbilical de seres humanos. O trabalho consiste em verificar quais os tipos de células-tronco do sangue de cordão umbilical têm maior poder de se diferenciar nas células musculares desejadas e quais as substâncias que levam a essa diferenciação. Este é um passo importante e é o atual desafio em um grande número de pesquisas, inclusive naquelas que usam células do próprio paciente. A outra linha de pesquisa do Centro envolve cachorros distróficos da raça labrador, trazidos ao Brasil há dois anos. Eles vieram de uma colônia que surgiu graças à iniciativa de um veterinário que observou que um deles era portador da doença. “Ele foi um iluminado porque, em vez de sacrificá-lo, formou uma colônia e hoje exporta esses cachorros para alguns poucos centros de pesquisa do mundo”, conta Ana Lúcia. A equipe do Centro de Estudos do Genoma Humano está

Clonagem terapêutica

As células-tronco dão origem a todos os 200 tipos de células do organismo. Os cientistas acreditam que é possível produzir grandes quantidades de células saudáveis para substituir aquelas danificadas por certas doenças.

- 1- O núcleo com informação genética é removido de um óvulo humano doado. Em seu interior permanece o material fluido capaz de acionar o crescimento embrionário.
- 2- O núcleo de uma célula normal (de pele, por exemplo) do paciente é inserido no óvulo doado;
- 3- O óvulo é estimulado com eletricidade para dar início ao desenvolvimento embrionário *in vitro*.
- 4- No quinto dia, o embrião é um punhado de células agrupadas como uma bolinha microscópica chamada blastocisto. Em seu interior estão cerca de 30 células-tronco.
- 5- A camada externa do blastocisto é dissolvida no laboratório e as células-tronco embrionárias são isoladas.
- 6- As células-tronco são cultivadas em uma sopa de nutrientes que

- auxiliam sua multiplicação. Produtos químicos evitam que elas comecem espontaneamente a se diferenciar em tipos específicos de células.
- 7- Em uma segunda sopa de nutrientes, as células-tronco formam grupos que contêm os três tipos básicos de células – mesodérmicas, endodérmicas e ectodérmicas – a partir dos quais vão se desenvolver todos os cerca de 200 tipos de células especializadas do organismo.
- 8- Um paciente de mal de Parkinson, por exemplo, poderia ter seus neurônios danificados substituídos por células nervosas saudáveis produzidas a partir de células ectodérmicas. Elas são colocadas em uma terceira cultura e estimuladas a se diferenciarem nos tipos de neurônios danificados pela doença. Quando um grande número delas se desenvolver – milhões são necessárias – o médico pode transplantá-las para o cérebro do paciente e elas substituirão as células doentes.



implantando células-tronco de cordão umbilical de cães saudáveis nos distrofos e tentando encontrar o remédio mais adequado para suprimir a atividade do sistema imunológico dos animais, já que as células que recebem são de outro cachorro e provocam rejeição. “É uma pesquisa muito complicada”, diz Mayana, “porque são poucos os cães que sobrevivem em cada ninhada e entre eles nem sempre há machos, necessários para a pesquisa por apresentarem a doença”.

“Até há algum tempo atrás a distrofia muscular era sinônimo de morte”, diz Ana Lúcia. Hoje, as células-tronco são a esperança. “Os pacientes, quando têm notícias sobre os estudos, ficam ligando e mandando mensagens eletrônicas como loucos”, revela. A busca desesperada por novidades se traduz, por outro lado, em uma certa decepção com o passo-a-passo da ciência. “Para a ciência, a terapia com células-tronco está próxima, mas para nós, pais, é uma eternidade.”

4. O que fizeram os sul-coreanos?

Woo Suk Hwang e seus colegas da Universidade de Seul, na Coreia do Sul, removeram os núcleos com informação genética de 272 óvulos doados por 16 mulheres. No caso, apenas metade das instruções genéticas, já que a outra metade é fornecida pelo espermatozóide. No lugar dos núcleos removidos, os cientistas colocaram outros com todas as instruções necessárias para produzir um ser humano, mas retirados de células comuns, não germinativas, daquelas mesmas mulheres. As células renucleadas foram levadas, então, a se dividir como se fossem óvulos fertilizados de modo tradicional.

Até certo ponto, os sul-coreanos repetiram a experiência do escocês Ian Wilmut, que criou há sete anos o primeiro mamífero clonado, a ovelha Dolly. Os pesquisadores escoceses inseriram os óvulos renucleados no útero de uma ovelha, que ficou grávida e teve a cria. Na Coreia, porém, os óvulos foram cultivados em laboratório até constituírem as estruturas chamadas de blastocistos, que são como bolinhas contendo cerca de 150 células.

As células da camada externa do blastocisto dão origem à placenta e seus anexos. No interior cheio de líquido há um aglomerado de cerca de 30 células-tronco embrionárias. Nesse estágio, que dura poucas horas, as células-tronco são chamadas pluripotentes e têm a capacidade de se diferenciar, nos estágios seguintes de desenvolvimento, em três outros tipos: as células do ectoderma, do mesoderma e do endoderma.

As células do ectoderma formam o sistema nervoso, pele, unhas, cabelo, esmalte dos dentes, mucosas da boca e da garganta e partes do olho. As do mesoderma formam os músculos, tecidos conectivos, cartilagens, ossos, veias e artérias, coração, partes ósseas dos dentes, órgãos urinários e genitais. As do endoderma, os tecidos pulmonares, do aparelho digestivo e de todas as glândulas.

Dos blastocistos que os sul-coreanos conseguiram em laboratório, apenas um chegou a fornecer os três tipos básicos de células-tronco. Foi um passo importante

para a clonagem terapêutica humana pois, com mais pesquisa, essas células podem ser orientadas a formar todos os cerca de 200 tipos de células especializadas do corpo humano, com fins medicinais.

Mas por que os cientistas querem as células-tronco embrionárias se há resultados animadores com células-tronco adultas de medula óssea e de sangue de cordão umbilical?

Primeiro porque, como se viu, as moléstias genéticas e hereditárias não podem ser tratadas com células do próprio doente. Segundo, porque as pesquisas com células-tronco embrionárias fornecerão informações preciosas sobre o processo de diferenciação celular que não podem ser obtidas a partir de células-tronco adultas. Terceiro, porque ainda não se tem certeza se as células da medula óssea e do sangue do cordão umbilical podem se diferenciar em todos os 200 tipos de células do organismo. E, quarto, porque é limitada a quantidade de células disponíveis na medula óssea e no cordão umbilical.

No experimento cardíaco no Instituto do Coração, em São Paulo, mesmo após a estimulação da produção dessas células, foram obtidos apenas 5 ml de concentrado e o remédio estimulador não pode ser usado com frequência. O cordão umbilical e os anexos placentários fornecem apenas cerca de 80 ml de sangue, muito pouco para alguns tratamentos. Acredita-se que, com o aperfeiçoamento da técnica dos sul-coreanos, as linhagens obtidas em laboratório poderão fornecer células-tronco durante anos e em grandes quantidades.

Os sul-coreanos Woo Suk Hwang (foto) e Shin Yong Moon produziram o primeiro embrião humano por clonagem para fins terapêuticos



Pesquisa ODI

5. Embriões descartados

O estudo dos sul-coreanos abriu as portas para a produção de células-tronco embrionárias em laboratório, uma técnica que dá seus primeiros passos. No mundo, a pesquisa é feita na maior parte das vezes com embriões descartados por clínicas de fertilização artificial, como a Profert, em São Paulo, dirigida pelo ginecologista Dirceu Henrique Mendes Pereira que, em uma casa perto do Parque do Ibirapuera, faz artificialmente a fecundação dos óvulos retirados de uma mulher

com os espermatozoides fornecidos pelo marido, para casais que não conseguem ter filhos por meio de relações sexuais.

Vestida de touca, jaleco e protetores sobre os sapatos, a repórter entra no laboratório onde há uma incubadora semelhante às de UTI pediátrica. Os óvulos recém-fecundados são mantidos em pequenas placas de vidro durante três dias em temperatura

igual à do corpo. Um microscópio está acoplado na incubadora e duas luvas de borracha fundidas na parede lateral permitem a manipulação das placas de vidro. Dia-a-dia, a equipe acompanha as primeiras divisões do óvulo fecundado e o desenvolvimento do embrião. No terceiro dia, em uma fase anterior à do blastocisto, dois ou três embriões selecionados por serem os mais saudáveis são inseridos no útero da mulher, na esperança de que um deles grude na parede do útero e ocorra a gravidez.

Normalmente, no ciclo reprodutivo feminino mensal, apenas um óvulo amadurece no ovário. O sucesso da fertilização artificial, no entanto, depende de um número maior de óvulos, o que se consegue por meio de um tratamento com hormônios. Assim, quando a mulher vai à clínica para retirar os óvulos do ovário, o

médico retira todos os que estão maduros. Em algumas mulheres podem ser seis, em outras, quase vinte. E todos os óvulos são fertilizados. Os embriões não inseridos no útero que sobram são colocados em pequenos tubos de vidro e congelados em um tambor de metal com nitrogênio líquido, a 196 graus negativos. Caso a gravidez não ocorra na primeira tentativa, na próxima, alguns desses embriões serão utilizados. Em geral, os casais chegam a fazer até quatro tentativas para conseguir uma gravidez.

O que acontece com os embriões congelados?

“A maioria dos casais abandona os embriões”, diz Dirceu. “A clínica é obrigada a mantê-los até que o casal autorize a transferência para outra clínica ou a doação para outro casal ou, simplesmente, o descongelamento e o descarte.” Ele explica que, em geral, as clínicas que estão instrumentalizadas para estocar embriões – as de porte médio ou grande – cobram uma manutenção semestral por volta de R\$ 600,00, “mas mesmo que o cliente não pague, ele pode voltar depois de dois anos e exigir os embriões”.

Atualmente não há nenhuma legislação que regulamente a atividade das clínicas de reprodução artificial. Segundo Dirceu, existem alguns projetos de lei em andamento há mais de dez anos, e, enquanto isso, as clínicas se pautam por um parecer do Conselho Federal de Medicina, de 1992. “O parecer, no entanto, é insuficiente”, diz o médico. “Se eu fizer alguma coisa aberrante aqui, não tenho como ser punido criminalmente. Posso apenas perder meu diploma e ser cassado pelo Conselho.” Segundo ele, calcula-se que há 30 mil embriões congelados em todo o país que, doados pelos casais, poderiam ser utilizados para a pesquisa de células-tronco. “Bastaria descongelá-los e mantê-los em incubadora por mais dois dias, até que atinjam o estágio de blastocisto, mas isso não está contemplado na lei brasileira.” Como toda a pesquisa com células-tronco embrionárias, isso está proibido no Brasil.

Pesquisa ODI



Dirceu Henrique Mendes Pereira, da clínica Profert: “A maioria dos casais abandona os embriões”

Os embriões que sobram são colocados em pequenos tubos de vidro (à esq.) e guardados em tambores de metal com nitrogênio líquido a 196 graus negativos (à dir.)



Verônica Bercht

6. Soja transgênica, clonagem e ciência proibida

O Projeto de Lei de Biossegurança, no Senado com o nº 009/04, deve percorrer quatro comissões da casa: a de Educação, a de Justiça, a de Assuntos Econômicos e, finalmente, a de Assuntos Sociais. A geneticista Mayana Zatz está segura de que o projeto aprovado pela Câmara dos Deputados reflete desconhecimento e confusão a respeito dos conceitos de clonagem reprodutiva, clonagem terapêutica e terapia celular. Ela tem a esperança de que os senadores desfaçam o imbrólio.

O Projeto de Lei 2.401/03 aprovado na Câmara em 5 de fevereiro de 2004 vai substituir a lei atual nº 8.974, que regulamenta a pesquisa e a comercialização de organismos geneticamente modificados e, também, a clonagem de seres humanos e as pesquisas com células-tronco embrionárias. Ele foi apresentado pelo Executivo no final de outubro de 2003, em meio a uma crise provocada pelo plantio ilegal generalizado de soja transgênica.

Na Câmara, o projeto recebeu a atenção de uma Comissão Especial de Biossegurança. Durante quase três meses, o relator, o então deputado Aldo Rebelo (PCdoB/SP), consultou cientistas, deputados estaduais, vereadores, membros de órgãos governamentais e não governamentais, empresários, líderes de movimentos sociais, de segmentos patronais e de trabalhadores na agricultura. Aldo produziu um relatório para ser submetido à Comissão, mas antes que isso ocorresse ele foi nomeado ministro da Coordenação Política e Assuntos Institucionais, e a relatoria passou para o deputado Renildo Calheiros (PCdoB/PE), que acompanhara os trabalhos e, afinado com o colega de partido, resolveu manter o relatório elaborado por Aldo.

A versão de Aldo foi elogiada por cientistas, associações científicas, e representantes de associações de portadores de doenças porque retirava do projeto do Executivo o veto à produção, armazenamento ou manipulação de embriões humanos para pesquisa ou terapias. Aldo explicava no relatório: “Nosso país deve manter uma oposição firme à clonagem humana para fins reprodutivos [...]. Creio, porém, que não devemos criminalizar a pesquisa científica e o estudo das chamadas células-tronco, detentoras de enorme potencial terapêutico em doenças ainda resistentes a

outras formas de tratamento”. Assim definido, o projeto permitia a utilização de embriões descartados por clínicas de reprodução assistida e também a clonagem terapêutica.

Entretanto, o texto aprovado pela Câmara voltou a incluir a proibição, mas de modo confuso. O item V do artigo 5º contém incorreções científicas. O texto veta “a intervenção em material genético humano *in vivo*, exceto se aprovada pelos órgãos competentes para fins de: [...] [b] clonagem terapêutica de células pluripotentes”, definidas no próprio corpo do Projeto de Lei como “células que apresentam a capacidade de se transformar em células de qualquer tecido de um organismo”. Ora, a clonagem terapêutica a que se refere o texto visa produzir embriões para a obtenção de células pluripotentes, mas o item IV do mesmo artigo 5º proíbe a produção de embriões. O texto da lei não tem sentido!

A geneticista Mayana Zatz tenta adivinhar o que os deputados quiseram dizer e propõe um exercício substituindo no texto “clonagem terapêutica” por “terapia celular”. “Aí passa a fazer algum sentido.” É verdade, mas mesmo assim o texto continuaria com incorreções. A Fapesp e a SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência) manifestaram formalmente suas críticas. O texto também contrariou a ABDIM, a AADM e a Abrella (Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica), todas entidades envolvidas com o Movitae (Movimento em Prol da Vida), criado em 2003 para pressionar o Congresso a favor do

uso terapêutico das células embrionárias. O Movitae mantém em seu *site* um apelo aos parlamentares assinado por mais de mil pessoas.

Renildo explicou que foi feito todo o esforço possível para “costurar” de véspera a aprovação do Projeto de Lei, porque “o governo não pode ficar emitindo Medidas Provisórias para regulamentar cada safra de soja transgênica”. “O trabalho de um relator é como o de um maestro de orquestra”,



Agência Câmara

A sessão de votação do Projeto de Lei de Biossegurança, no dia 5 de fevereiro de 2004, na Câmara dos Deputados: aprovação costurada de véspera

ANUNCIO

diz ele. “O relator tem de ouvir todas as vozes e orquestrá-las em um único documento coerente, que respeite a constituição”. Para ele, isso explica as mudanças feitas no relatório original, herdado de Aldo Rebelo.

O deputado Hélio de Oliveira Santos (PDT/SP), o Dr. Hélio, que é médico de profissão e foi membro ativo da Comissão de Biossegurança, conta que na questão das pesquisas com células-tronco e da clonagem, as vozes, na Câmara, se dividiram em três naipes. Em um extremo, estavam os que são contra qualquer manipulação de embriões, por princípios religiosos. No outro extremo, estavam aqueles que, por princípios acadêmicos, apoiam as pesquisas; no meio, estavam os movidos por princípios bioéticos.

O jogo foi pesado. A jornalista Cláudia Izique conta na revista *Pesquisa*, da Fapesp, que a bancada evangélica na Câmara, formada por 55 deputados, ganhou o apoio de um grupo de mais 65 parlamentares católicos que, juntos, ameaçaram votar contra a liberação do plantio e da comercialização dos produtos agrícolas transgênicos caso não fosse proibida a manipulação de embriões humanos para clonagem terapêutica. A jornalista afirma que a Conferência Nacional dos Bispos do Brasil (CNBB) chegou, inclusive, a mandar representantes ao Congresso para atrair mais deputados para seu lado – uma ameaça séria para o governo que contava com o voto da bancada religiosa depois de, a muito custo, convencê-la a aceitar a liberação dos transgênicos.

Por trás de toda essa articulação estão diferentes definições para conceitos tão fundamentais como os de vida e morte. Os que se posicionam contra a clonagem terapêutica consideram que a vida de um ser humano começa no momento da fusão do óvulo com o espermatozóide. Por isso, a destruição do blastocisto seria a destruição de uma vida. “Trata-se de um princípio religioso”, diz o deputado Henrique Afonso, da Frente Parlamentar Evangélica.

Os cientistas pensam diferente. A maioria dos pesquisadores acha que o início da vida parte da atual definição de morte – o momento em que há interrupção da atividade encefálica (do cérebro, do cerebelo e do bulbo raquidiano). O médico do InCor Luís Henrique, que é católico, descreve: “Quando um paciente sofre morte

encefálica, você chega para os familiares – que têm uma história, uma ligação afetiva com o paciente – mostra ele deitado, com o coração batendo, o corpo quente, e diz: ‘ele está morto e os órgãos dele podem salvar outras vidas’. E a doação de órgãos é considerada pela sociedade uma atitude generosa e civilizada. Agora, você tem blastocistos que são descartados, e diz: ‘não, não pode, isso é vida’. Além de não terem nenhum vínculo afetivo, no estágio de blastocisto não há vestígio de atividade nervosa.”

Baseia-se nesse critério a legislação de vários países onde é permitida a pesquisa com embriões e a clonagem terapêutica, como a Inglaterra. Neles, os blastocistos podem ser usados para fins terapêuticos até a idade de 14 dias, quando as estruturas iniciais do sistema nervoso começam a se formar. Mayana vai mais fundo e lembra que todo o procedimento da clonagem terapêutica é feito em laboratório e não envolve a introdução do embrião no útero de uma mulher. “Fora do útero, o blastocisto é apenas um monte de células sem a menor possibilidade de se desenvolver em um ser humano”, diz ela.

Ana Lúcia também pensa assim e interpreta a proibição presente no Projeto de Lei como uma ingerência da religião sobre o Estado, que constitucionalmente é laico. “Temos que sair da Idade Média. Temos que parar de pôr a religião barrando a ciência”, diz aflita Ana Lúcia, ao referir-se às pessoas que estão “morrendo na fase mais produtiva da vida, provocadas por doenças que não são raras”.

O Dr. Hélio, que se coloca como um componente do naipe mediano, não concorda com a avaliação de que os religiosos ganharam a briga. Ele é a favor da clonagem terapêutica, mas considera que a sociedade e as instituições de estado brasileiras não estão preparadas para fiscalizar e controlar a produção de embriões destinados ao tratamento de doenças e cita como exemplo o total descontrole da produção de embriões pelas clínicas de reprodução artificial. Não há também, diz, quadros técnicos qualificados para fazer esse controle em uma área em que há interesses mercantis fortes, e que apenas uma legislação muito coerente e detalhada poderá evitar a exploração abusiva das pessoas envolvidas na atividade. Em suma, ele acha que, primeiro, a sociedade deve ser preparada e capacitada para, depois, se pensar em liberar a clonagem terapêutica. Portanto, para ele, o PL aprovado é satisfatório e contempla também os que querem uma espécie de moratória para a clonagem terapêutica.

Ana Lúcia discorda: “Você não pode primeiro criar as leis para depois a ciência ir atrás. Tem de ser o contrário, a ciência vai na frente e o jurídico vai criando as normatizações necessárias”. Para ela, não se pode parar para preparar a sociedade. “Você a prepara à medida que surge a necessidade e há um fato novo. Se proibirmos a clonagem terapêutica aqui, outros vão fazê-la em outros países e nós teremos que comprar a tecnologia.” ■



O Deputado Renildo Calheiros, relator da versão final do Projeto de Lei de Biossegurança, que proíbe a pesquisa com embriões humanos para fins terapêuticos