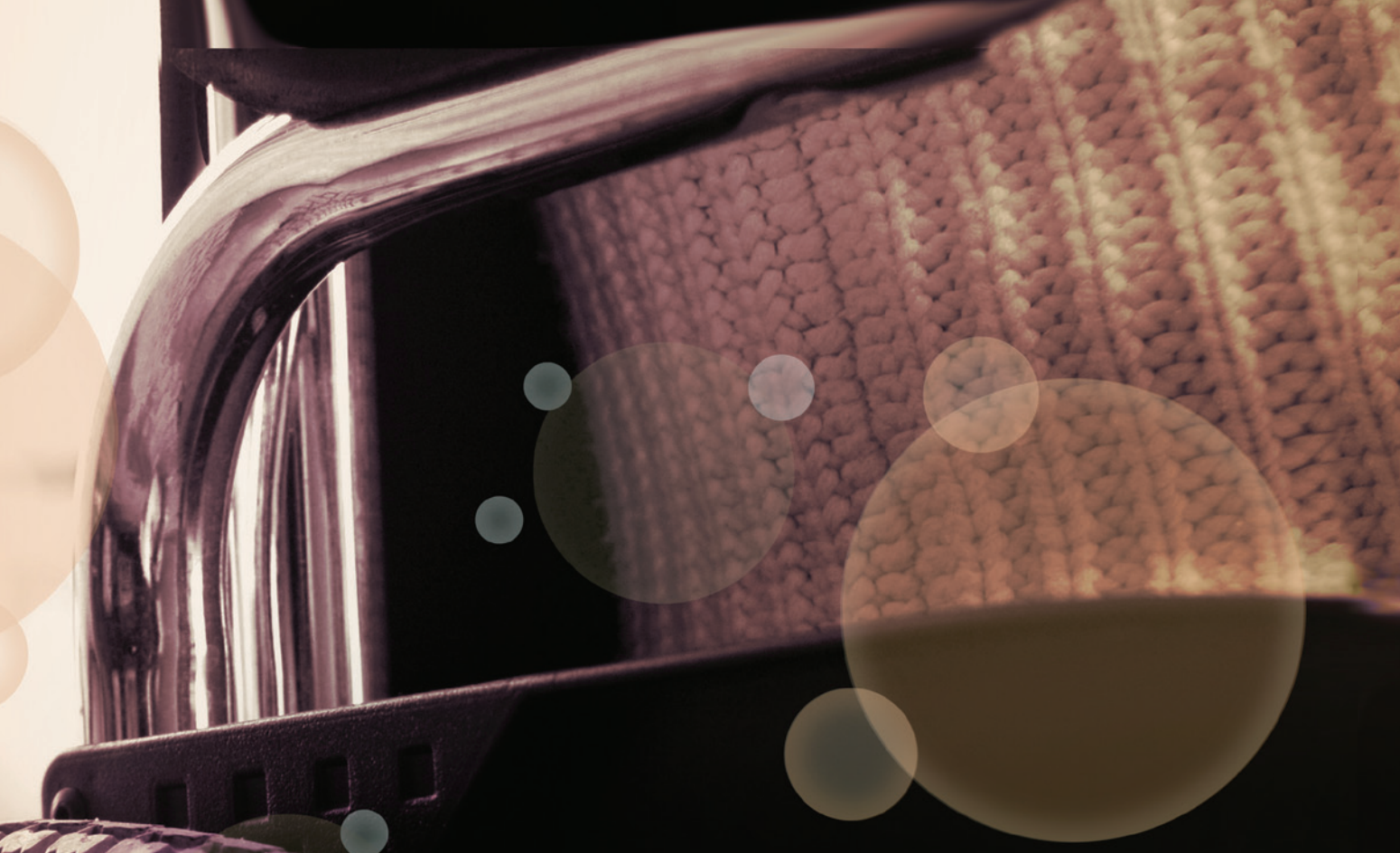
TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO PROMESSA OU REALIDADE?

Há algum tempo as pessoas escutam ou leem notícias sobre o imenso potencial das chamadas células-tronco para o tratamento de diferentes doenças, algumas hoje incuráveis. A expectativa criada em torno desse novo tipo de terapia gera ansiedade e, às vezes, frustração, porque o tempo passa e elas não são anunciadas. Mas, se ainda não há terapias disponíveis, a ciência vem superando os obstáculos que surgiram nas pesquisas com células-tronco. Este artigo relata esses avanços, e eles permitem manter a esperança de que em breve aparecerão os benefícios.

Lygia V. Pereira
Laboratório Nacional de Células-tronco Embrionárias,
Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Universidade de São Paulo



De todas as perguntas feitas a quem pesquisa células-tronco, a mais delicada é: "Em quanto tempo essas terapias serão oferecidas a pacientes?". A pergunta exige uma clarividência desconfortável para qualquer cientista sério, que conhece os rumos incertos da pesquisa. Além disso, a resposta deve ter um equilíbrio entre a absoluta verdade e uma boa dose de otimismo – já fui acusada de jogar "um balde de água fria nos telespectadores" ao declarar que ainda não havia qualquer terapia com células-tronco aprovada para uso em humanos... Por isso, respondo, há vários anos: "Não sei, mas tenho convicção de que nossa geração ainda se beneficiará desses estudos".

Mas hoje, qual é o 'estado da arte' nessa área? Quais os estudos clínicos em andamento? O quanto avançamos na direção de usar as células-tronco para tratar doenças como lesão de medula, doença de Alzheimer e diabetes? Esse texto procura responder a essas questões.

Primeiros resultados

No final dos anos 1990, a medula óssea era a grande vedete da terapia celular. Doenças do sangue já são tratadas há décadas com transplantes de medula óssea, onde as células-tronco hematopoiéticas – que produzem todas as células sanguíneas – de um doador saudável e imunologicamente compatível com o paciente são transplantadas para este, e nele vão gerar células normais do sangue. Além disso, foi descoberto, no final dos anos 1980, que o sangue do cordão umbilical e da placenta dos recém-nascidos é rico nessas preciosas células-tronco hematopoiéticas, e assim foram criados bancos de sangue de cordão que complementam os bancos de doadores de medula óssea para o tratamento das doenças do sangue.

A grande novidade na virada do século era a possibilidade de, na medula óssea, existir outras células-tronco, capazes de regenerar órgãos – coração, fígado e até cérebro –, como sugeriam alguns trabalhos com camundongos. Assim, vários ensaios clínicos foram iniciados com essas outras células para testar a hipótese em humanos.

Dez anos depois, aprendemos que: 1) essas células-tronco não têm a versatilidade imaginada (embora alguns grupos insistam que elas podem se tornar neurônios); 2) que o mecanismo de ação mais provável dessas células é o de produzir substâncias que promovem uma autorregeneração nos diferentes órgãos para os quais são transplantadas, ou uma supressão do sistema imunológico (o que é interessante para o tratamento de doenças autoimunes, como diabetes tipo I e lúpus); e 3) infelizmente, o efeito terapêutico das células-tronco da medula óssea não é suficiente para justificar seu uso como tratamento em doenças cardíacas, lesão de medula espinhal, diabetes tipo II e epilepsia, entre outros males humanos.

>>>

Uma segunda classe conhecida de células-tronco é a das chamadas células-tronco tecido-específicas, que produzem somente as células de um tecido ou órgão. As células-tronco hematopoiéticas, que dão origem às células sanguíneas, são um exemplo. Na última década, foram identificadas outras células-tronco tecido-específicas, como as do coração (que produzem células do músculo cardíaco e de vasos sanguíneos), da pele (que produzem epiderme, derme e até bulbo capilar), do cérebro (ou neurais, que produzem neurônios e glias) e da linhagem germinativa (produzem óvulos ou espermatozoides).

Essas células, existentes em pequenas quantidades nos respectivos órgãos, são responsáveis pela manutenção dos mesmos ao longo de nossa vida. No entanto, em situações extremas, como um infarto ou uma degeneração neurológica, elas não conseguem dar conta do recado. Os cientistas aprenderam como isolar as células-tronco específicas dos diferentes órgãos e multiplicá-las no laboratório, e elas já começaram a ser testadas em seres humanos, em especial as cardíacas e neurais.

Estudos clínicos de fase 1 (onde se testa a segurança do procedimento em um número pequeno de pacientes voluntários) com células-tronco cardíacas, para reverter lesões causadas por isquemias, e com células-tronco neurais, em pacientes com uma doença neurodegenerativa rara, foram publicados nos últimos dois anos. Não ocorreram, nos dois casos, efeitos adversos, e agora será realizada a fase 2, onde é avaliada a eficácia do tratamento. Em outro estudo, publicado no ano passado, células-tronco que geram espermatozoides restauraram a fertilidade em macacos, passo importante antes de o procedimento ser testado em humanos.

Células embrionárias

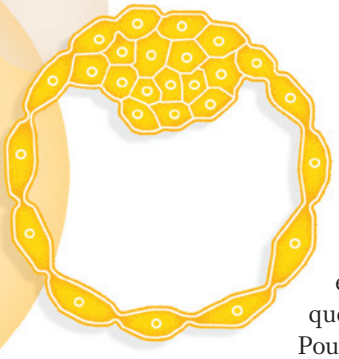
À medida que os estudos com células da medula óssea revelavam que elas não se transformavam em músculo, neurônio ou outros tipos celulares, ganhou espaço na comunidade científica uma classe especial de células-tronco: as embrionárias. Como o nome indica, elas são derivadas de embriões – especificamente, de blastocistos, embriões com cinco dias de desenvolvimento que ainda não se implantaram no útero. Nessa fase, o embrião tem cerca de 100 células, que darão origem a todos os órgãos e tecidos do recém-nascido. Tais células, portanto, são capazes de gerar qualquer tipo de célula do nosso corpo, mas ainda não se comprometeram a se transformar em nenhuma – são as chamadas células pluripotentes.

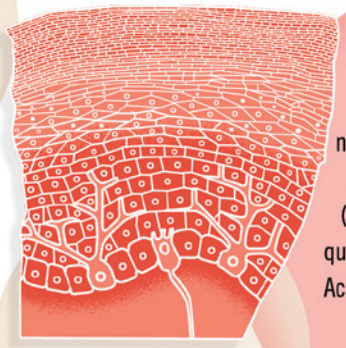
Em 1981, o geneticista inglês Martin Evans – hoje, Sir Martin Evans, premiado com o Nobel de Medicina em 2007 – conseguiu isolar essas células de embriões de camundongo e multiplicá-las no laboratório, gerando bilhões de células pluripotentes (ver 'Camundongos nocaute' em *CH* 244). O processo criou uma fonte potencial de células extremamente versáteis para transplantes: as células-tronco embrionárias.

Entretanto, a injeção dessas células pluripotentes em camundongos inicia um processo desorganizado de diferenciação, originando uma massa de tipos celulares diferentes e misturados – ou seja, um tumor. E isso é a última coisa que deveria acontecer quando essas células fossem transplantadas para, por exemplo, o cérebro de um paciente com a doença de Parkinson. As células-tronco específicas de cada tecido já são naturalmente programadas para se transformar apenas em células do tecido ou órgão de onde foram retiradas – por isso sabem, a princípio, o que fazer, e podem ser injetadas nesse mesmo local. As embrionárias, porém, são tão versáteis que precisam primeiro ser domadas, para se transformar no tipo celular desejado e então ser transplantadas para o paciente. Essa é a grande dificuldade atual das terapias com células-tronco embrionárias.

Esse desafio vem sendo enfrentado com muita competência por diversos grupos de pesquisa no mundo todo. Já existem estudos que descrevem como transformar as células-tronco embrionárias especificamente em neurônios, células do coração, células produtoras de insulina, células do fígado e até células do sangue, entre outras. E mais: quando tais células especializadas, derivadas de células-tronco embrionárias, são injetadas em animais

As células-tronco embrionárias são obtidas de blastocistos, estágios iniciais do desenvolvimento de um embrião (com poucas células não diferenciadas). Elas se transformam em qualquer tipo de célula do organismo (ou seja, são pluripotentes), o que abre a possibilidade de tratamento para grande variedade de doenças e lesões.





As células-tronco pluripotentes induzidas são obtidas por uma nova técnica. O processo reprograma células adultas, de vários tecidos (da pele, por exemplo), fazendo com que retornem a um estado pluripotente. Acredita-se que possam gerar qualquer tipo de célula, com as mesmas possibilidades de uso médico das células-tronco embrionárias.

com doenças que servem de modelo para diabetes, Parkinson e lesão de medula, elas se integram ao órgão ou tecido danificado, regenerando-o e promovendo a melhora clínica do indivíduo.

Em 1998, foram isoladas e multiplicadas as primeiras células-tronco embrionárias humanas, derivadas de blastocistos humanos produzidos por fertilização em laboratório – os excedentes dos processos de reprodução assistida. Desde então, tudo o que havia sido feito com as células de camundongos foi repetido com células-tronco embrionárias humanas, mostrando que podem ser uma importante fonte de tecidos para transplantes em nossa espécie.

Por muitos anos, falei com entusiasmo da capacidade terapêutica das células-tronco embrionárias em animais, mas quando me perguntavam que doenças já eram tratadas com elas, eu tinha que admitir: nenhuma. Isso era verdade até 2010, quando foi iniciado o primeiro ensaio clínico com células produzidas a partir de células-tronco embrionárias humanas para o tratamento de lesão de medula espinhal!

Pesquisadores de uma empresa dos Estados Unidos haviam demonstrado que oligodendrócitos (um tipo de célula neural) gerados a partir das células embrionárias eram capazes de restaurar parcialmente os movimentos das pernas de ratos com lesões medulares. Eles revelaram ainda que aquelas células não produziam tumores nos animais, algo fundamental para terapias com células-tronco embrionárias, e assim obtiveram permissão para realizar os primeiros testes de segurança em humanos. Infelizmente, o estudo foi interrompido devido a dificuldades financeiras da empresa – sua linha de pesquisa em células-tronco foi vendida para outra empresa, que deverá prosseguir com esses estudos.

Pouco depois, outra empresa norte-americana iniciou um ensaio clínico em humanos com células da retina produzidas a partir de células-tronco embrionárias, para tratar degeneração da mácula (a área central da retina). Em 2012, foi publicado um artigo que descreve a segurança do procedimento em dois pacientes, quatro meses após os transplantes: não houve formação de tumor nem rejeição das células transplantadas.

Terapia personalizada

Rejeição é uma palavra chave. Este é o segundo complicador das terapias com células-tronco embrionárias. Como o embrião pode não ser imunologicamente compatível com o paciente, as células mais especializadas geradas a partir de suas células-tronco correm o risco de ser rejeitadas pelo organismo do paciente. Por isso, os dois ensaios clínicos descritos anteriormente usaram imunossupressores para aumentar as chances de sobrevivência das células transplantadas no paciente.

Obter células-tronco embrionárias geneticamente idênticas ao paciente resolveria a questão da compatibilidade? Sim, mas como fazer isso? Usando uma técnica desenvolvida em 2007 pelo médico e pesquisador japonês Shinya Yamanaka: a reprogramação celular. Ele desenvolveu uma forma de fazer uma célula adulta regredir ao estado de célula-tronco embrionária, e deu a essas células reprogramadas o nome de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). A técnica é relativamente simples. Tanto que, atualmente, centenas de grupos no mundo todo, inclusive no Brasil, são capazes de gerar as iPSCs, que se tornaram uma alternativa às células embrionárias. Por sua descoberta, Yamanaka recebeu o prêmio Nobel de Medicina em 2012 (ver 'Reprogramação possível' em *CH* 299).

Agora, é possível fazer a terapia celular personalizada: retirar células da pele ou do sangue de um paciente com, por exemplo, a doença de Parkinson, transformá-las em iPSCs, e a partir delas gerar neurônios produtores de dopamina. Estes, ao serem transplantados para o cérebro daquele paciente, não sofrerão rejeição, porque são geneticamente idênticos a ele!

A terapia personalizada tem a vantagem de driblar a questão da compatibilidade entre a célula e o paciente. Por outro lado, por ser sob medida, estima-se que terá um custo muito mais elevado do que terapias que usem as mesmas células para vários pacientes diferentes, co- >>>

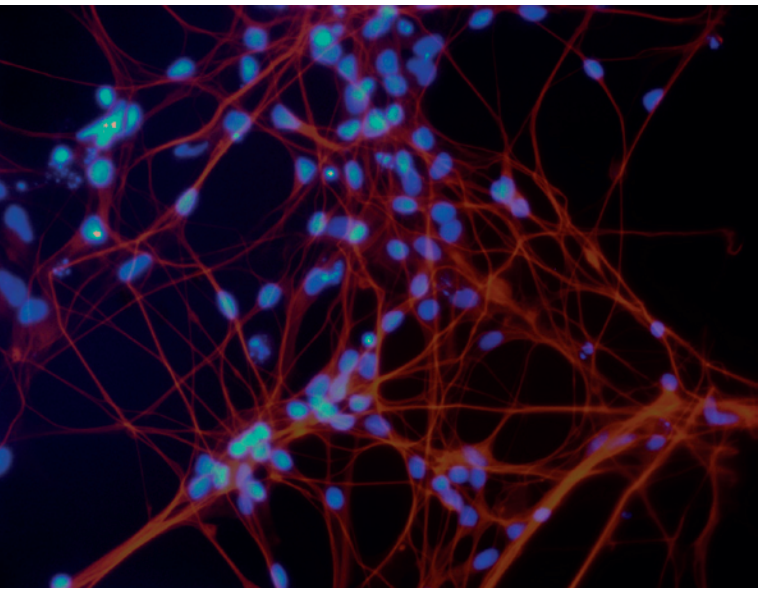


FOTO CEDIDA PELA AUTORA

Neurônios (em azul, os núcleos) produzidos a partir de células-tronco embrionárias humanas

mo no caso das terapias em teste citadas, desenvolvidas por empresas biotecnológicas norte-americanas. Nessas terapias, as células são administradas como medicamentos – o mesmo para muitos. Além disso, ainda não sabemos se as iPSCs são de fato iguais às células-tronco embrionárias, e alguns grupos alegam que elas têm muitas mutações em seu genoma, geradas pelo processo de reprogramação.

Estes são só mais desafios para as terapias com células-tronco pluripotentes, e o momento é de abrir o leque das pesquisas e investir nos diferentes modelos. O mundo vive um momento histórico nas pesquisas com essas células. Espera-se que, nos próximos cinco anos, sejam iniciados ensaios clínicos em seres humanos usando células produzidas a partir de células-tronco pluripotentes, embrionárias e iPSCs, para várias doenças, incluindo infarto, leucemia, diabetes, Parkinson e glaucoma.

A conclusão é que dentro de alguns anos serão colhidos muitos frutos de toda a pesquisa básica e clínica já feita com os diferentes tipos de células-tronco. Saberemos quais as células mais adequadas para o tratamento de cada doença e teremos os resultados dos ensaios clínicos com células-tronco tecido-específicas e pluripotentes. Assim, será possível verificar se os importantes efeitos terapêuticos observados em animais se reproduzem em humanos.

É fundamental, porém, deixar claro que essas terapias ainda estão restritas ao âmbito de pesquisa, e nenhum médico pode receitá-las aos pacientes. Hoje, o único tratamento consolidado com células-tronco é o transplante de medula óssea ou de sangue de cordão umbilical para tratar doenças do sangue (uma lista completa delas, em inglês, está disponível na página http://bethematch.org/Patient/Disease_and_ Treatment/About_Your_Disease/Learning_More_about_Your_Disease.aspx).

Mesmo assim, existe em vários países, infelizmente, um grande comércio de tratamentos com células-tronco, que explora o desespero de pacientes e familiares na busca de opções terapêuticas para doenças hoje incuráveis. Clínicas anunciam tratamentos para esclerose múltipla, lesão de medula, câncer e até Aids, valendo-se de brechas na legislação de seus países. A comunidade científica repudia com veemência essas práticas sem base experimental, que submetem pacientes a riscos desnecessários. Por enquanto, não há tratamento comprovado com células-tronco para qualquer dessas doenças – logo, na melhor das hipóteses, esses tratamentos deveriam ser tratados como terapias experimentais, e não como 'curas milagrosas'. E terapias experimentais só devem ser realizadas em instituições de pesquisa, com a aprovação de comitês de ética e sem custo financeiro para os pacientes voluntários.

Os cientistas que trabalham com células-tronco entendem e são solidários com o sofrimento e a ansiedade dos pacientes e familiares que aguardam os tão prometidos tratamentos com essas células. No entanto, é preciso primeiro averiguar se essas terapias são seguras, e depois se são de fato eficazes, antes de sua aprovação como um procedimento médico disponível para a população. CH

CÉLULAS-TRONCO E GENÉTICA

A autora pesquisa atualmente o estabelecimento de novas linhagens de células-tronco embrionárias humanas para uso clínico e aspectos epigenéticos da inativação do cromossomo X em humanos. Além disso, faz estudos sobre os mecanismos moleculares envolvidos na síndrome de Marfan, uma doença genética, e participa da construção de um banco de células-tronco pluripotentes da população brasileira (uma importante fonte para testes clínicos em laboratório com essas células).

Sugestões para leitura

PEREIRA, L. V. *Células-tronco: promessas e realidades*. São Paulo, Editora Moderna (no prelo), 2013.
REHEN, S. e PAULSEN, B. *Células-tronco. O que são? Para que servem?* Rio de Janeiro, Vieira e Lent, 2007 (disponível em formato digital).
TAKAHASHI, K. e outros. 'Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors', em *Cell*, v. 131(5), p. 861, 2007.
ZAGO, M. A. e COVAS, D. T. *Células-tronco. A nova fronteira da medicina*. Rio de Janeiro, Editora Atheneu, 2006.