

A insulina do fígado

Médicos e pesquisadores implantam células e criam alternativa ao transplante de pâncreas

RICARDO ZORZETTO

Baiana de 45 anos, a administradora de empresas Telma Rosário de Almeida viu sua vida mudar da noite para o dia no início de dezembro passado ao submeter-se ao primeiro transplante de células produtoras de insulina, o hormônio regulador da taxa de açúcar no sangue, que nos próximos anos pode beneficiar outros diabéticos como ela. O diabetes de Telma, detectado há 26 anos, agravou-se e fugiu ao controle em 1998, quando as injeções diárias de insulina se tornaram insuficientes para estabilizar o nível de açúcar, que, como uma montanha russa, começou a oscilar com frequência e chegava ao dobro do normal para, menos de uma hora depois, despencar para um décimo do valor que havia atingido. Essa variação provocava um mal-estar constante e desmaios que a impediam de trabalhar. Para casos como esse, a única solução disponível no país é o transplante de pâncreas, o órgão produtor de insulina, realizado regularmente no Brasil desde meados da década de 90.

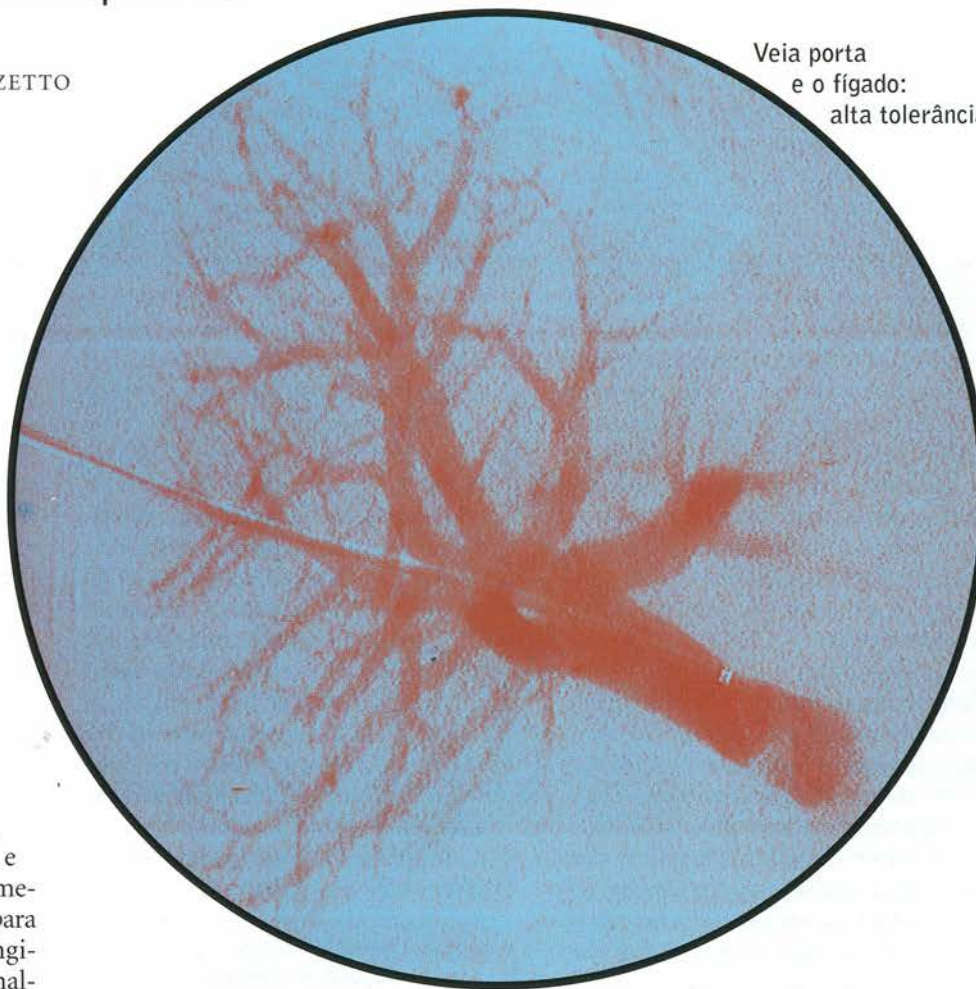
Mas Telma teve sorte. Não precisou aguardar anos na fila de espera por uma doação e um transplante de pâncreas, uma cirurgia de até nove horas. Na noite de 29 de novembro de 2002, uma sexta-feira, recebeu um telefonema que a fez tomar um avião de Salvador para São Paulo no dia seguinte. Já

no domingo, ela seria a primeira pessoa no Brasil a receber o implante de células que produzem insulina, as ilhotas pancreáticas, que tomaram 35 minutos para se instalar em seu organismo. Ao contrário do que se poderia esperar, as células que iriam repor o hormônio que seu corpo parou de fabricar não se alojaram no pâncreas – essa glândula com cerca de 20 centímetros e em forma de uma espiga de milho, situada atrás do estômago, é extrema-

mente delicada, evita-se mexer nela a todo custo por causa do risco de severas inflamações.

Foi na veia porta, que irriga o fígado, por meio de um corte de 2 milímetros no lado direito do abdômen e de uma agulha de 30 centímetros, que os oito médicos coordenados pelo endocrinologista Freddy Goldberg Eliaschewitz, do Hospital Albert Einstein, injetaram cerca de 250 mil ilhotas pancreáticas, conjunto de quatro tipos diferentes de células produtoras de hor-

Veia porta e o fígado: alta tolerância



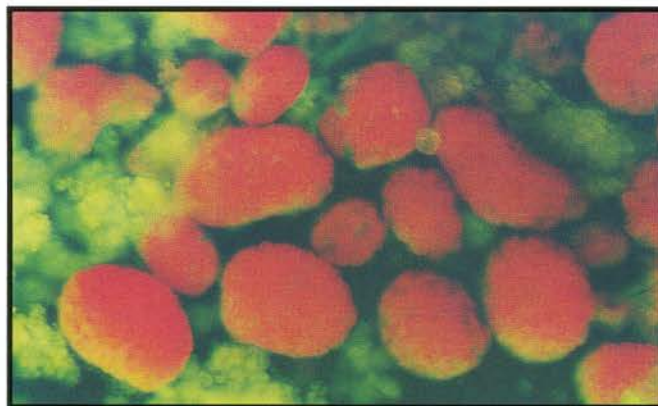
HOSPITAL ALBERT EINSTEIN

mônios – a insulina provém de um tipo específico, as células beta. Uma das peculiaridades desse tipo de implante, hoje realizado em 50 centros no mundo, é justamente fazer o fígado, um órgão que produz dezenas de substâncias essenciais ao funcionamento do organismo, elaborar algo para o qual não foi feito: a insulina. O fígado foi escolhido para essa tarefa por sua alta capacidade de regeneração, pela tolerância à incorporação de materiais que lhe são estranhos e por consumir metade da insulina do corpo.

Financiado pela FAPESP, pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), esse projeto levou ao domínio da técnica de obtenção e purificação das ilhotas pancreáticas. Desenvolvido pela bióloga Mari Cleide Sogayar, do Instituto de Química (IQ) da Universidade de São Paulo (USP), o método preza pela agilidade: passam-se somente oito horas do momento em que o pâncreas é retirado do doador com morte cerebral até os pesquisadores separarem as ilhotas e as deixarem prontas para o transplante.

Função recuperada - Três dias depois de receber as ilhotas, Telma não sentia mais tontura nem mal-estar. Passou a medir o teor de açúcar no sangue apenas sete vezes ao dia, e não mais 25, como antes do implante, e a aplicar duas doses de insulina, em vez de seis. Era um sinal de que as ilhotas pancreáticas recém-implantadas começavam a funcionar e substituir a função das ilhotas originais, destruídas pelo sistema de defesa do próprio organismo – uma característica do diabetes melito 1.

São resultados animadores, mas nem de longe indicam o fim do tratamento. Nos próximos seis meses, a administradora de empresas deverá passar por ao menos outros dois implantes iguais no fígado, de modo a repor a quantidade normal de células produtoras de insulina de um pâncreas (cerca de 1 milhão). Espera-se que, em um ano, o fígado incorpore esse trabalho extra e substitua plenamente essa função do



MARI CLEIDE SOGAYAR/USP

As ilhotas pancreáticas (em vermelho): seleção e purificação em oito horas

pâncreas. A partir desse momento, Telma abandonará as aplicações do hormônio, embora sem dispensar os medicamentos imunossuppressores, que evitam a rejeição do implante, mas aumentam o risco de infecção e de câncer.

Antes que esse tipo de implante se torne disponível para uma parcela maior dos 500 mil portadores de diabetes melito tipo 1 no Brasil, algumas barreiras terão de ser superadas. Uma delas é comprovar cientificamente que o procedimento é seguro e eficaz. Para isso, o Ministério da Saúde autorizou sua realização em outros 17 portadores de diabetes nos próximos três anos. Só então o ministério deverá avaliar os resultados e a possibilidade de incluir o implante na lista de procedimentos pagos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Completar a fase experimental, no entanto, não parece simples: o custo total dos implantes necessários para livrar um paciente das incômodas injeções de insulina é de aproximadamente US\$ 100 mil – ou US\$ 20 mil, caso con-

sigam doação das drogas imunossupressoras –, um valor dez vezes superior ao do transplante de pâncreas. Portanto, seriam necessários quase US\$ 2 milhões para cumprir os requisitos mínimos de segurança e confiabilidade dessa nova técnica médica. “Mesmo com o apoio da iniciativa privada e das agências de fomento, provavelmente será difícil fazer todos os 17 transplantes necessários em três anos”, reconhece Eliaschewitz.

Foi ele quem resolveu tentar no Brasil o transplante das ilhotas pancreáticas, quando a maior parte dos grupos estrangeiros ainda não tinha encontrado soluções mais animadoras: só 11% dos pacientes deixavam de usar insulina um ano após a operação. Em 1994, Eliaschewitz procurou Mari, no Instituto de Química da USP, que estudava o controle de células tumorais e tinha experiência no cultivo de células em laboratório. Ao propor que comessem os estudos para isolar as ilhotas pancreáticas, sentiu a resistência que teria de vencer. “Quando contei o que pretendia fazer, Mari hesitou”, lembra Eliaschewitz. “Mas eu disse que só sairia da sala se ela aceitasse iniciar o projeto.” Mari justifica: “Tive uma experiência ruim ao trabalhar com médicos anteriormente”. Mas ela própria reconhece: “Hoje, somos um judeu e uma árabe que trabalham em paz”.

Técnica aperfeiçoada - Durante seis anos, uma equipe de 17 médicos, biólogos e bioquímicos procurou dominar a fase mais complicada do processo: o isolamento das ilhotas, um aglomerado de até mil células de quatro tipos diferentes (alfa, beta, gama e delta) que constitui apenas 1% do pâncreas. Na maioria das vezes, não conseguiam muito sucesso: o grau de pureza do material isolado não passava de 40%. Em outras palavras, de cada 100 células que separavam, apenas 40 eram ilhotas – o restante eram células produtoras das enzimas digestivas que o pâncreas lança no intestino delgado.

Os resultados só melhoraram há dois anos, após a equipe de James Shapiro, da Universidade de Alberta, no

O PROJETO

Isolamento, Preservação, Criopreservação e Microencapsulamento de Ilhotas Pancreáticas para Transplante em Pacientes Diabéticos

MODALIDADE

Linha regular de auxílio à pesquisa

COORDENADORA

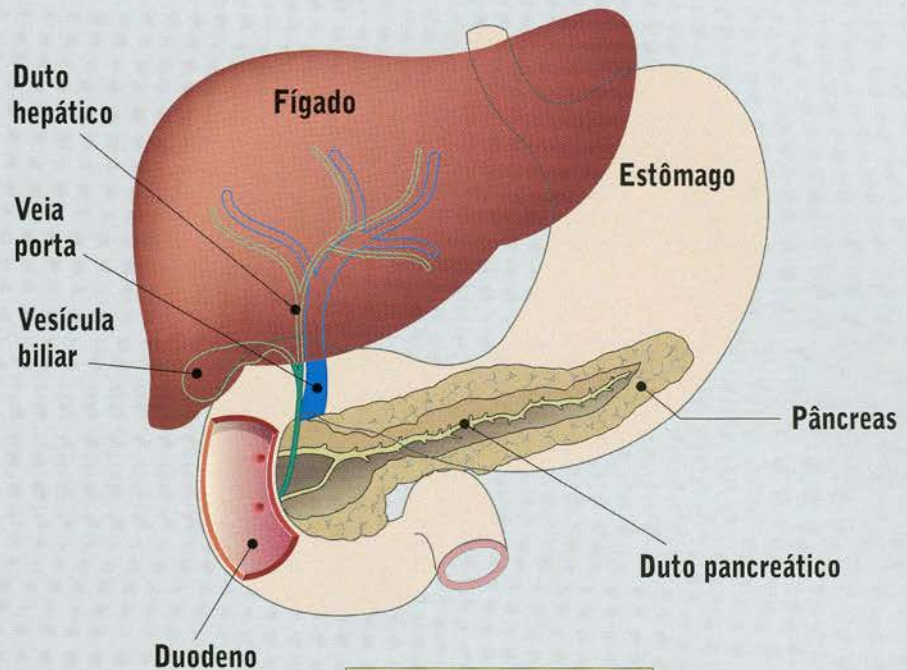
MARI CLEIDE SOGAYAR – Instituto de Química da USP

INVESTIMENTO

R\$ 233.185,03

Trabalho extra

Extraídas do pâncreas de um doador, as ilhotas de Langerhans se espalham pelo fígado e produzem insulina, que é liberada na corrente sanguínea

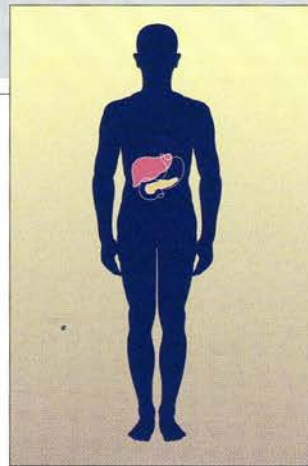


Canadá, aperfeiçoar a técnica de obtenção das ilhotas. As modificações foram pequenas, mas essenciais, e os pesquisadores passaram a implantar o dobro desses conjuntos de células no fígado, o órgão que melhor se prestou para abrigar esse material. Em artigo publicado em 2000 no *New England Journal of Medicine*, Shapiro relatou o implante bem-sucedido de ilhotas pancreáticas em sete pessoas, que deixaram de depender de insulina um ano após a cirurgia – atualmente, o índice de sucesso do procedimento aproxima-se dos 85%, taxa semelhante à obtida no transplante do pâncreas.

Dois meses após a publicação do artigo, o médico Carlos Aita, aluno de doutorado de Mari, já se encontrava no laboratório de Jonathan Lakey, da equipe de Shapiro, para conhecer detalhes da nova técnica de isolamento das ilhotas pancreáticas. “No retorno ao Brasil, mesmo sem ter à disposição todos os equipamentos usados no exterior, os resultados ao repetir o isolamento foram muito melhores”, afirma Aita. Mas o trabalho dos pesquisadores paulistas ganhou impulso mesmo com a construção de uma sala livre de contamina-

ção na Unidade de Transplante de Ilhotas Humanas do Instituto de Química. Concluída em 2001, a um custo aproximado de US\$ 500 mil, financiados pelo próprio instituto e pela FAPESP, a sala permitiu aos pesquisadores extrair ilhotas com índice de pureza de até 90%.

É ali, em um ambiente mais estéril que um centro cirúrgico, que os pesquisadores executam a etapa mais sensível do processo de obtenção das ilhotas pancreáticas: a digestão do pâncreas retirado do doador com morte cerebral, feita com enzimas como a colagenase, capaz de romper apenas as fibras que unem as células do pâncreas sem, no entanto, destruir as ilhotas. O resultado é um material pastoso, que, em seguida, é centrifugado para que se possa obter, por diferença de densidade, as ilhotas que se deseja implantar em portadores de diabetes. “Quanto mais pura a suspensão de ilhotas, menor será o volume a ser implantado no paciente e, portan-



to, menor o risco de entupir os ramos da veia porta”, comenta Mari.

É também nessa sala que os pesquisadores trabalham para vencer outro desafio para o implante se tornar uma alternativa viável: produzir as ilhotas em laboratório, evitando, desse modo, a necessidade de tantos doadores – atualmente, cada tratamento deve consumir de dois a três pâncreas até se dispensar o uso da insulina. “Estamos cultivando as ilhotas em laboratório e esperamos, no futuro, conseguir utilizá-las em transplantes”, comenta a pesquisadora. Em parceria com a empresa Biommm, uma divisão da Biobrás, Mari desenvolve microcápsulas de material compatível com o organismo que possam envolver as ilhotas e protegê-las do ataque do sistema imunológico. As microcápsulas seriam uma forma de reduzir ou mesmo eliminar a necessidade de drogas imunossupressoras, indispensáveis mesmo no caso de êxito total do implante. •