

Riscos e benefícios das células-tronco

Ganhador do prêmio de Medicina em 2007, o geneticista inglês Martin Evans fala dos desafios e possibilidades dessa abordagem terapêutica

Marcos Pivetta, de Lindau*

Nascido em 1º de janeiro de 1941 em um distrito da cidade de Stroud, distante cerca de 180 quilômetros a oeste de Londres, o geneticista Martin Evans se lembra do que chama de seu primeiro experimento. Em um cenário rural marcado pela visão de prisioneiros da Segunda Guerra Mundial que lavravam os campos locais, o pequeno Martin misturou água, areia e cimento na esperança de obter um material sólido, como vira outras pessoas fazerem. Mas verteu muita água e errou a mão na receita. Meio século mais tarde, precisamente em 2007, ao lado do americano Mario R. Capecchi e do também britânico Oliver Smithies, Evans recebeu o Prêmio Nobel de Medicina por sua contribuição na formulação de uma receita de programação celular

que, ao contrário da velha argamassa que desandara, deu muita liga: ele descobriu as células-tronco embrionárias em camundongos, cuja manipulação genética permitiu a criação de modelos animais – os roedores nocaute – que reproduzem as condições clínicas de doenças humanas. Essa técnica permite desligar deliberadamente um gene e, dessa forma, causar nos camundongos a mesma condição clínica, ou um distúrbio similar, que atinge os humanos.

Desde 2012 no cargo honorário de chanceler da Universidade de Cardiff (País de Gales), Evans foi um dos 37 laureados com a maior honraria da ciência que participaram do 64º Encontro de Prêmio Nobel em Lindau, pequena cidade do Sul da Alemanha, às margens do lago Constança, na divisa com a Áustria e a Suíça. No evento, o geneticista deu palestras e conversou com 600 jovens cientistas de 80 países, inclusive o Bra-

* Marcos Pivetta viajou à Alemanha a convite do Serviço Alemão de Intercâmbio Acadêmico (Daad)



Evans: descobridor das células-tronco embrionárias em camundongos, que permitiram modificar os genes dos animais e usá-los como modelos de doenças

sil. Nesta entrevista, concedida em uma mesa de restaurante à beira do lago, o pesquisador fala dos possíveis impactos das pesquisas com células-tronco no desenvolvimento de tratamentos para doenças. “Boa parte das terapias com células-tronco será mais parecida com uma cirurgia”, diz ele. “Teremos de analisar o risco e o benefício [desses procedimentos] para a população e para o meio ambiente.”

As pesquisas médicas com células-tronco vão gerar novos tratamentos para doenças?

Realmente acho que as células-tronco farão parte de uma importante linhagem de terapias. Acredito que as coisas deverão ser assim. Mas espero que haja um controle severo de como serão usadas. Creio que poderão gerar uma medicina bastante personalizada se conseguirmos atingir esse objetivo e os riscos se-

rão bem menores para os pacientes. As pessoas têm medo de que ocorra algum problema com os tratamentos à base de células-tronco e o paciente acabe desenvolvendo tumores, mas não estamos falando da aplicação de uma vacina, que é um procedimento feito em grande escala, em milhares de pessoas. Se as células-tronco gerarem procedimentos personalizados, será possível rapidamente voltar atrás e tentar resolver algum eventual problema ocasionado especificamente no paciente. As pessoas terão de se perguntar se vale a pena colocar algum tipo de célula em seu organismo. Elas fariam isso por questões cosméticas? Na verdade, isso já está ocorrendo, embora eu não veja nenhuma motivação para fazer isso. Presumo que, nesses casos estéticos, algumas pessoas achem que a questão do risco e do benefício da terapia seja compensadora. Nos tratamentos com células-tronco, o ideal é que

os benefícios sejam enormes e os riscos os menores possíveis.

Quando novos tratamentos com células-tronco vão se tornar disponíveis?

Alguns já estão sendo empregados, em nível experimental. Há estudos com aplicações de células na retina. As pessoas imaginam que é horrível fazer esses testes nos olhos, mas esse é um ótimo lugar porque se trata de um órgão isolado. O pior que pode acontecer é o paciente perder a visão do olho, o que já iria ocorrer de qualquer jeito, mesmo sem a aplicação. A adoção das terapias celulares será um processo lento. Minha resposta-padrão para essa pergunta, que pode não estar correta, é a seguinte: não acredito que eu ou alguém da minha geração irá se beneficiar desses novos tratamentos. Também não acho que a sua geração vai se beneficiar. Suspeito que as pessoas que estão nascendo agora têm grandes possibilidades de utilizar esses procedimentos daqui a 50 anos. Esse é o meu palpite. Mas haverá muitos exemplos distintos de tratamentos. As células-tronco serão um tipo de intervenção importante ao lado de abordagens farmacêuticas e provavelmente da terapia gênica. Espero que não haja muitos problemas com elas, como ocorreu com as pesquisas com terapia gênica, que fizeram os estudos nesse campo pararem por uma década.

Além de problemas técnicos ainda não superados, as pesquisas com células-tronco obtidas de embriões humanos enfrentam questões éticas. Como o senhor avalia essa situação?

Meu trabalho sempre foi com células embrionárias de camundongos. Há restrições nos trabalhos com animais, mas não como no caso dos humanos. Tudo de que posso falar são minhas ideias sobre as células-tronco humanas. Já estive envolvido em comitês que tratam disso. Estamos no meio de um processo em

que nós e o público temos de entender onde estamos. Há pequenos progressos que estão sendo feitos nos laboratórios de pesquisa, mas as maiores decisões terão de ser tomadas quando as terapias começarem a sair dos laboratórios e puderem ser aplicadas nos pacientes. Teremos de ver se coisas que eram feitas em pequena escala, experimentalmente, podem ser consideradas éticas se aplicadas em grande escala. Teremos de analisar o risco e o benefício para a população e para o meio ambiente. É preciso levar em conta para quem serão os benefícios e para quem serão os riscos. Dessa forma, poderemos tomar decisões racionais e sensatas.

As células-tronco com pluripotência induzida (iPS) são realmente uma esperança para o desenvolvimento de novas terapias?

As coisas estão mudando rapidamente. Achávamos que os tratamentos iriam sair das células embrionárias, mas há células que virtualmente podem se comportar como as embrionárias e gerar diversos tecidos se submetidas a um tratamento químico especial. Essas células, as iPS, podem ser retiradas da pele das pessoas e há muitos métodos diferentes de produzi-las. Nesse caso, estamos falando de células que podem vir de uma fonte muito menos polêmica do que as embrionárias, ou seja, de outras células adultas. Acho que os melhores tratamentos virão de células retiradas do próprio paciente que está sendo tratado. Muitas das normas sobre uso de células-tronco que estamos usando são uma evolução da regulação do setor de fármacos, mas essas duas áreas não são exatamente iguais. No caso das drogas, é preciso fazer muitos testes clínicos, pois esse é um tipo de tratamento que, se for aprovado, será prescrito para milhões de pessoas. No caso dos tratamentos com células-tronco, boa parte das terapias será mais parecida com uma cirurgia. Volto ao exemplo dos experimentos em que células-tronco são usadas para tentar tratar alguns tipos de cegueira. Embora estejamos usando células-tronco, estamos falando de um tipo de operação feita nos olhos. O procedimento envolve riscos e benefícios pessoais. O paciente pode achar que vale a pena se submeter ao procedimento se souber que corre o risco de perder a visão se não reali-

zar tal cirurgia. A decisão de aprovar a operação só vai afetar uma pessoa, e ninguém mais.

O senhor está convencido de que as iPS são realmente muito similares às células embrionárias?

Devemos ver as coisas sob dois aspectos. Primeiramente, diria que elas são muito similares. Em segundo lugar, nem todas as células-tronco embrionárias são boas. O mesmo ocorre com as iPS. Há, no momento, ao menos 12 procedimentos diferentes para obter iPS, todos baseados nas observações iniciais do professor Shinya Yamanaka [da Universidade de Kyoto, ganhador do Nobel de Medicina de 2012, por ter conseguido reprogramar células adultas para se comportarem como se fossem células embrionárias e, assim, voltar a ser pluripotentes]. Segundo Yamanaka, para fibroblastos [células da pele] se tornarem iPS era necessário introduzir quatro diferentes fatores de transcrição [na verdade, inserir quatro genes que produzem proteínas denominadas fatores de transcrição, que regulam o funcionamento de outros genes nas células]. Agora há pessoas que conseguem fazer isso com três fatores e quem obtenha esse resultado dando proteínas ou RNA às células adultas. A

As células-tronco serão um tipo importante de tratamento ao lado de abordagens farmacêuticas e provavelmente da terapia gênica

reprogramação celular demanda tempo. Obviamente há múltiplos processos ocorrendo dentro das células e precisamos entendê-los. Mas essa reprogramação de uma célula adulta para uma iPS similar a uma célula embrionária é a mais dramática reversão em termos de desenvolvimento e diferenciação celular. É voltar totalmente para trás. Como o próprio professor Yamanaka lhe diria, ele só conseguiu fazer isso porque já sabia como deveria cultivar células embrionárias, quais condições elas necessitavam e como eram. Para mim, está claro que estamos entrando em uma nova era na qual teremos conhecimento e habilidade técnica para transformar um tipo de célula em outra. Dessa maneira, os pesquisadores estão fazendo células nervosas, músculos, e a biologia celular está realmente progredindo.

Nos últimos anos, alguns artigos científicos que descreviam supostos importantes avanços nas pesquisas com células-tronco foram considerados errados ou fraudulentos e sua publicação foi cancelada. Como o senhor vê essa questão?

Na minha área, houve cinco ou seis episódios dramáticos desse tipo e eu me pergunto se eles são casos especiais. Sabemos que há questões éticas e interesses envolvidos nesses episódios. Houve aquele famoso caso do sul-coreano [Hwang Woo-suk, que publicou dois artigos fraudulentos na *Science*, em 2004 e 2005]. Falando desse caso mais recente [um artigo de janeiro escrito por uma equipe japonesa do Riken Center for Developmental Biology, publicado na *Nature*], os resultados pareciam muito improváveis. Fiquei surpreso de a revista ter publicado o trabalho sem ter pensado muito no assunto.

As revistas científicas precisam ser mais cuidadosas ao aceitar trabalhos para publicação?

Devo responder que sim e não. Se forem altamente seletivas sobre o que acham que está certo, as revistas, na verdade, não estão fazendo seu trabalho. Os editores não devem se colocar nessa posição. Mas, sim, seus revisores, que devem discutir a probabilidade de os trabalhos submetidos estarem corretos. Nesse trabalho do centro Riken, havia claramente

ilustrações que não mostravam o que elas diziam que mostravam. Não estamos em uma posição de dizer se foi uma fraude deliberada ou se se tratou de uma interpretação excessivamente otimista das imagens. Certamente, o trabalho estava errado. Mas não sabemos como e por quê. Tendo a achar que foi uma interpretação demasiadamente otimista. Mas, vamos colocar as coisas assim, o processo de edição do trabalho certamente pode ser alvo de questionamentos.

Qual foi o impacto da criação dos camundongos nocaute que se tornaram modelos animais para o estudo de doenças?

Hoje há a exigência de se fazer um camundongo nocaute para muitas doenças. Os pesquisadores até reclamam disso. Mas é preciso fazer. Mostrei um *slide* em minha palestra em que, segundo uma previsão, o mercado de camundongos nocaute vai movimentar US\$ 1,8 bilhão em 2018. O que isso significa? Não sei dizer. Estimamos que mais ou menos metade dos genes já foi nocauteada. Hoje há até quem esteja fazendo o caminho inverso que tínhamos que fazer no passado. Antes encontrávamos um fenótipo em um experimento com animais ou em um paciente e tínhamos que procurar a mutação que era sua causa. Hoje pode-se forçar as mutações a apresentarem um fenótipo. Assim, pode-se reconhecê-las.

A ciência é uma disciplina intelectual. Certamente não pensaria a ciência apenas como a base para possíveis aplicações

O geneticista inglês em um encontro em Lindau com jovens pesquisadores: estímulo para novas gerações



Que tipo de pesquisa o senhor faz agora?
Nada. Estou aposentado. Falo um pouco com colegas mais novos, mas não faço nenhum trabalho de laboratório. Escrevo alguns artigos e estou também envolvido com uma empresa que faz tratamentos com células-tronco. Mas não faço muita coisa.

O que mudou em sua vida, do ponto de vista pessoal e profissional, depois do Nobel?

Quando recebi o Nobel, estava me aposentando da Universidade de Cardiff. Mas eles quiseram me manter e me deram um cargo honorário. Nos últimos anos, tenho sido chanceler da universidade. Ganhar um Nobel significa que você será inundado com convites. É muito difícil lidar com isso. Tenho sido muito feliz e sempre tive apoio da universidade, me deram uma assistente pessoal que é muito útil.

Essa é sua segunda participação em Lindau. Por que aceitou novamente o convite?

Depois do Nobel, me disseram que eu iria ser convidado para vir aqui. Lindau tem uma ótima atmosfera, é um lugar bonito, e o evento é muito bem organizado. É ótimo encontrar outros Nobel e adoro a multidisciplinaridade das conversas. E, é claro, há os encontros com os jovens estudantes. Em toda minha vida, parte das minhas atividades sempre foi interagir e encorajar os mais jovens. Gosto muito de fazer isso.

As novas gerações estão interessadas em ciência?

Sim, acho que há muita gente interessada em pesquisa. Mas há problemas na forma como a ciência é ensinada nas escolas. A ciência é uma disciplina intelectual. É uma atividade similar à dos poetas e dos artistas. Não acho que devemos estar interessados em apenas uma coisa. Certamente não pensaria a ciência apenas como a base para possíveis aplicações tecnológicas. Esse aspecto é bom. Todos nos beneficiamos de avanços técnicos na medicina e em outros campos. Uma carreira na medicina, e eu sei disso porque tenho amigos na área, pode ser muito recompensadora. Mas os melhores clínicos que conheço são aqueles que pensam sobre a profissão. ■