

O DOMADOR DE CÉLULAS

Professor emérito da UFRJ, biólogo de origem croata fala dos percalços e das perspectivas animadoras da medicina regenerativa

Ricardo Zorzetto | RETRATO **Leo Lemos**

Prestes a completar 80 anos, Radovan Borojevic não se queixa da vida. “Tive mais oportunidades do que consegui aproveitar”, afirma o biólogo. “Sinto-me na obrigação de retribuir com meu trabalho.” Filho de um militar sérvio e mãe croata, Borojevic nasceu em Zagreb, na extinta Iugoslávia, em novembro de 1940, uma semana antes de o país ser invadido pela Alemanha e arrastado para a Segunda Guerra Mundial. Passou fome durante o conflito e cresceu em uma ditadura socialista. Dificuldades econômicas e sociais o forçaram a abandonar a universidade em Zagreb e imigrar para a França.

Em Estrasburgo, encontrou uma chance de concluir os estudos e, sob a orientação do biólogo Claude Lévi, enveredou por um tema que orientou sua carreira científica: a busca por compreender como as células se comunicam e influenciam o ambiente em que estão inseridas, conhecimento fundamental para o desenvolvimento de terapias para regenerar tecidos lesionados.

Borojevic chegou ao Brasil no final dos anos 1960 e, em 1980, entrou na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Ali, ajudou a implantar o primeiro serviço de transplante de medula óssea do estado do Rio de Janeiro e a desenvolver estudos pioneiros usando células-tronco para tratar doenças cardiovasculares e degenerativas. Aposentado da universidade, segue à frente do maior banco de células da América Latina, que disponibiliza mais de 300 linhagens celulares para pesquisa, criado por ele no início dos anos 1980 e hoje situado no Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro).

Na entrevista a seguir, concedida em agosto por videochamada, ele fala dos principais contratemplos e avanços da medicina regenerativa no Brasil e no mundo.

IDADE 79 anos

ESPECIALIDADE

Terapias celulares e regeneração e reparo tecidual

INSTITUIÇÃO

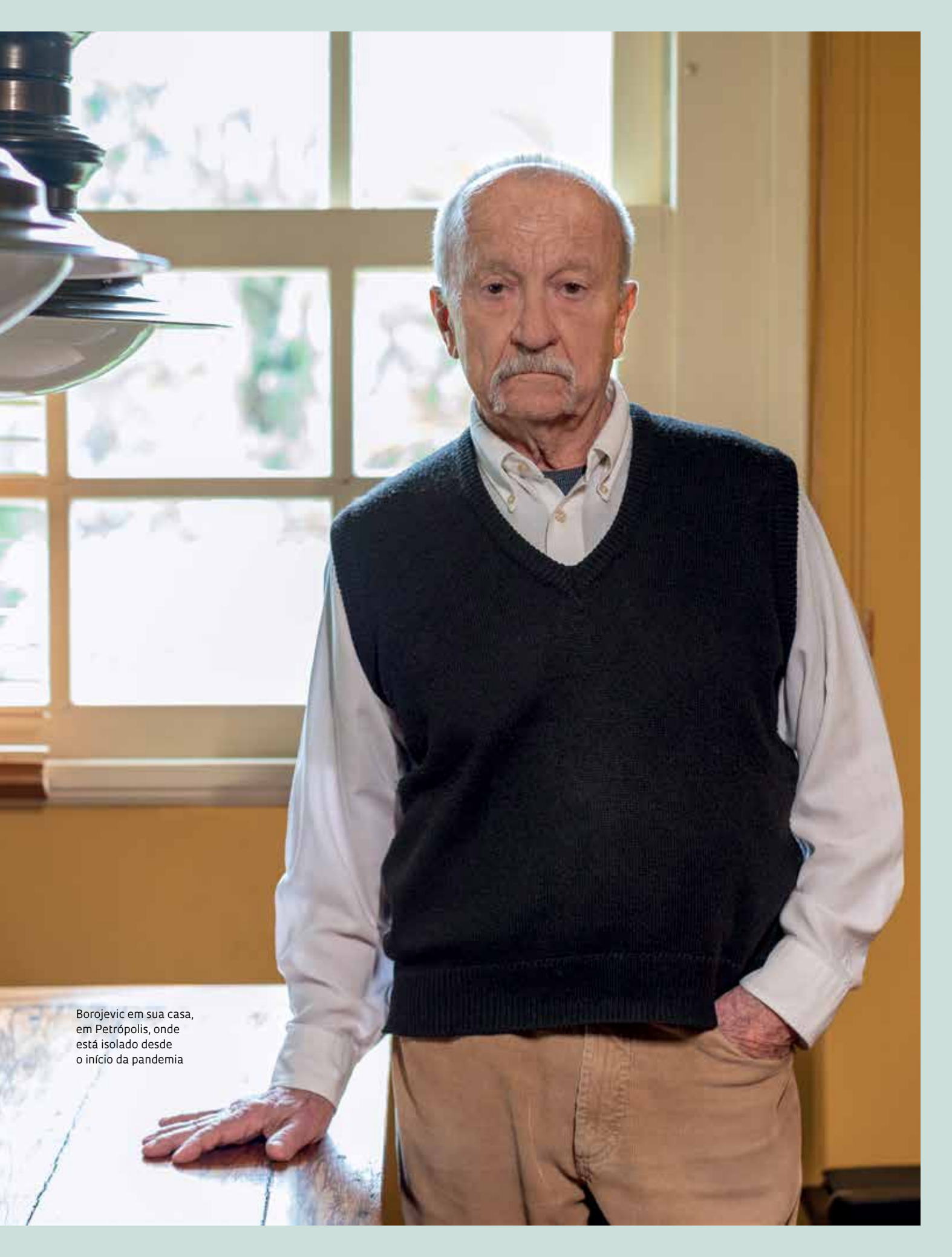
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

FORMAÇÃO

Graduado em biologia pela Universidade de Estrasburgo (1963) e doutorado pela Universidade de Paris VI (1968), ambas na França

PRODUÇÃO

307 artigos em revistas científicas, 23 capítulos de livros, 67 orientações de mestrado e 50 de doutorado



Borojevic em sua casa, em Petrópolis, onde está isolado desde o início da pandemia

O senhor tem uma trajetória eclética. Estudou esponjas marinhas, infecção parasitária e regeneração de tecidos. Quais desafios o estimulam hoje?

Estou no final da carreira e retomei a linha de pesquisa que comecei no laboratório de Claude Lévi, na Universidade de Estrasburgo, quando imigrei para a França. Meu interesse é a célula. Quando cheguei a Estrasburgo nos anos 1960, Lévi estava iniciando uma linha de pesquisa, com interesse particular na evolução das esponjas marinhas, os primeiros seres vivos a alcançar organização multicelular. Ele queria compreender como ocorreu a integração das células. Antes das esponjas, as células funcionavam como entidades isoladas e autônomas. A partir desses organismos, passam a compor um sistema e só desempenham – ou deveriam desempenhar – a função determinada pelo conjunto.

E o que descobriu?

Estudando a organização das comunidades celulares das esponjas, descobri que elas têm um tipo de célula-tronco equivalente às células mesenquimais de organismos mais complexos. Essas células fazem de tudo. São capazes de se multiplicar e de se diferenciar em outros tipos de células. Elas se reproduzem e mantêm sua própria população, mas também percebem de qual tipo de célula o organismo necessita em certo momento e a gera, suprimindo essa necessidade. Na minha tese de doutorado, propus sua existência em esponjas. Esse tipo de célula é fundamental na terapia celular. O conceito de célula dentro de seu contexto é o foco do meu trabalho, porque isso se aplica a processos regenerativos. Para recuperar um tecido lesionado ou restaurar danos do envelhecimento, elas devem se integrar ao tecido e executar determinada função. Na medicina regenerativa, isso tem de ser controlado e dirigido. Meu ponto hoje é conhecer as células e aprender a manipulá-las para promover regeneração.

Como as células reconhecem o que é preciso fazer?

As células sentem o efeito do ambiente ao redor delas e esse contato é informativo. Com frequência, essa célula produz mediadores químicos que se difundem e levam informação para outras células, influenciando as condições do tecido e



A célula usada em uma terapia percebe quimicamente o ambiente e interpreta o que precisa ser feito

gerando efeitos sistêmicos. As células que estão distantes, por sua vez, produzem mediadores que são percebidos pela célula inicial. Com base na resposta que recebeu do tecido, essa célula modula seu contato com o ambiente. Esse conhecimento é fundamental. A célula que será usada em uma terapia, introduzida no coração, por exemplo, percebe quimicamente o ambiente. Quando ele é patológico e sofreu agressões, a célula saudável introduzida ali interpreta o que precisa ser feito e produz o reparo. A primeira terapia celular clínica de que participei foi para tratar infarto do miocárdio.

Seus trabalhos sobre terapia celular para o coração são muito citados. Como participou do projeto?

Fui para o Instituto de Química da UFRJ em 1980 fazer o cultivo de células para estudos básicos de biologia celular. Recebi um laboratório praticamente montado e fui atrás de colegas em várias instituições para obter células e iniciar a cultura. Percebi que muitas não eram bem caracterizadas ou tinham origem desconhecida. Resolvi, então, criar o Banco de Células do Rio de Janeiro, que hoje é a maior

coleção da América Latina, com mais de 300 linhagens de células já classificadas. Na década de 1990, Halley Pacheco, um grande hematologista brasileiro, professor na universidade, estava instalando o serviço de transplante de medula óssea no Rio, que até então só existia no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, e me convidou para montar o laboratório de preparação de células. Essas coisas me tornaram conhecido na área. Mais adiante, Hans Dohmann, cardiologista do Hospital Pró-Cardíaco, no Rio, e Emerson Perin, cardiologista brasileiro do Texas Heart Institute, em Houston, Estados Unidos, levantaram a possibilidade de fazer a terapia celular em miocárdio. Era uma proposta boa e original. Por questões legais, não havia condições de fazer nos Estados Unidos e decidiu-se tentar no Rio. Na busca por quem manipulava as células, chegaram a mim.

Já havia trabalhado com as células que seriam implantadas no coração?

Eram o mesmo tipo de célula com as quais eu trabalhava no serviço de transplante de medula óssea do Hospital Clementino Fraga, da UFRJ. A diferença é que seriam implantadas no coração, e não injetadas na corrente sanguínea. Realizamos os primeiros transplantes experimentais em cardiopatias crônicas graves, cujos resultados foram publicados em 2003. Nosso grupo e o de Dusseldorf, na Alemanha, foram os primeiros a realizar terapia celular em miocárdio no mundo. Na época, um grupo ignorava a atuação do outro, mas os resultados de ambos foram semelhantes. Esse trabalho teve muito impacto. Em seguida, fizemos no Pró-Cardíaco o primeiro transplante celular para AVC [acidente vascular cerebral] e para cardiopatias agudas.

Desses trabalhos nasce um estudo nacional com 1.200 participantes, lançado em 2004 pelo Ministério da Saúde, mas pouco se ouviu falar dos resultados. O que aconteceu?

O projeto foi ambicioso demais. Passou de uma escala de 20 pacientes para centenas, abrangendo quatro patologias e a participação de hospitais que iam de Porto Alegre a Belém. Também foi muito otimista. Os organizadores não avaliaram as dificuldades do projeto. Do ponto de vista científico, era consistente, mas de difícil execução em um país tão grande e

com tantas diferenças de infraestrutura como o Brasil. Estudos multicêntricos, mesmo os internacionais, são difíceis de realizar.

Os resultados foram os esperados?

Não. O tratamento para infarto do miocárdio confirmou os resultados anteriores. O InCor [Instituto do Coração] participava de um braço com o estudo de cardiologia, mas não conseguiu se integrar muito bem e se separou em certo momento. O braço que tratou cardiopatia chagásica [doença no coração causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*], em Salvador, foi adiante, mas não deu resultados confirmatórios no longo prazo. A preparação de células para o transplante é delicada e complexa. Raros laboratórios clínicos de hospitais têm condições de fazer. Na época, participei da montagem desse tipo de serviço nos hospitais que integraram o estudo, com exceção do InCor, mas é ilusório pensar que em poucos dias se ensina a equipe a fazer a manipulação adequada.

Naquele momento, o Brasil parecia estar na vanguarda da medicina regenerativa. Qual é a situação hoje?

A fase inicial foi favorável. A legislação brasileira permitia introduzir um estudo clínico de uma terapia nova e original, devidamente autorizada pelas autoridades nacionais, sendo embasada em manipulações experimentais pré-clínicas. Isso permitiu o projeto do Pró-Cardíaco e o multicêntrico financiado pelo ministério. Em seguida, percebeu-se, até em decorrência do estudo multicêntrico brasileiro, que a qualidade de manipulação das células era crítica para os resultados. Também se verificou, aqui e no restante do mundo, que os procedimentos de manipulação celular tinham de ser regulamentados, tanto para os estudos pré-clínicos quanto para as terapias. Depois desses estudos, vários grupos na China, no Panamá e na República Dominicana passaram rapidamente a oferecer essas terapias sem nenhum controle. Seguindo os padrões rigorosos norte-americanos, tudo passou a ser proibido. Só laboratórios certificados, no caso brasileiro pela Anvisa [Agência Nacional de Vigilância Sanitária], e qualificados como Centros de Tecnologia Celular podiam manipular essas células. O processo de certificação foi longo e, durante esse tempo, a

aprovação de novos ensaios clínicos na Conep [Comissão Nacional de Ética em Pesquisa] ficou difícil. Progressivamente se tornou uma medicina não autorizada para aplicação clínica. Era potencialmente permitido o uso na terapia de compaixão ou compassiva, quando não há outro tratamento satisfatório, mas era preciso que fosse feito por um centro certificado, o que não existia. Foi o período de maré baixa.

Essa situação se resolveu?

No nosso caso, por volta de 2006, o Pró-Cardíaco montou o laboratório Excellion, em Petrópolis. Vim para cá para implantá-lo, seguindo as mais rigorosas regras internacionais. Foi o primeiro laboratório de manipulação extensa de células para fins terapêuticos do país certificado pela Anvisa. A partir desse momento, pudemos preparar células para protocolos experimentais aprovados pela Conep. Isso relançou as nossas terapias. A Anvisa se envolveu efetivamente nessa questão e, em 2008, publicou uma resolução definindo como deve ser e funcionar um laboratório desses. Isso permitiu que se montasse no país uma rede de laboratórios qualificados para a manipulação de células. Começamos a subir a ladei-



A terapia celular funciona bem para doenças degenerativas que afetam músculos, articulações e ossos

ra. Hoje alguns laboratórios funcionam muito bem, como o da Universidade de São Paulo [USP] em Ribeirão Preto e o da PUC do Paraná, coordenado por Paulo Roberto Brofman, que se tornou referência de qualidade e fornece células para a maior parte dos ensaios clínicos. O Pró-Cardíaco foi vendido para a Amil, depois comprado pelo grupo United Health, e o Excellion foi fechado.

A terapia celular já se reergueu no país?

Começou a se reerguer e algumas terapias começam a ser liberadas. Em 2015, o Conselho Federal de Odontologia liberou o uso de plasma rico em fibrina e plaquetas, contendo células, para acelerar a cicatrização e formação de osso. Nos últimos anos, a Anvisa publicou um conjunto de resoluções definindo os critérios para registro de terapias celulares que contemplam e definem a manipulação extensa de células a serem usadas nesses tratamentos. As perspectivas são boas, mas se percebeu que mesmo os laboratórios certificados pela Anvisa não são necessariamente capazes de manipular células de forma adequada por falta de especialistas. Não é um problema só do Brasil, mas estamos no caminho para dar um salto e poder oferecer esse tipo de tratamento, como fazem a Espanha, a Coreia do Sul, a Austrália e o Japão.

Hoje, essas terapias estão liberadas apenas para uso em pesquisa?

Para pesquisa, terapia compassiva e procedimentos clínicos com a manipulação celular realizados em instituições devidamente certificadas. Participo de estudos do grupo do ortopedista Gildásio Daltro, da Universidade Federal da Bahia, que usa células-tronco para tratar necrose da cabeça do fêmur, problema que afeta adultos jovens, em geral portadores de anemia falciforme e afrodescendentes, e costuma exigir a implantação de uma prótese metálica. Também já atuei em terapia celular para grandes queimaduras no Hospital da Força Aérea do Galeão. Conseguimos salvar a vida de muitos pacientes, inclusive parte daqueles que tinham mais de 70% do corpo queimado. O grupo do professor Brofman, em Curitiba, colabora com hospitais que usam terapia celular para tratar as úlceras diabéticas. Nos casos com indicação de amputação, extraem-se células-tronco do paciente,

que depois são manipuladas e injetadas nele. Em até metade dos casos, tem-se conseguido evitar a amputação. Nos Estados Unidos, há um grupo ainda limitado de terapias autorizadas, e países da Europa, além de Japão, Coreia do Sul e Singapura, na Ásia, começam a oferecer terapias celulares feitas com todo o rigor para casos específicos e pacientes qualificados. A Anvisa está desenvolvendo um esforço notável para concluir a autorização de uma série de terapias avançadas no Brasil.

Para quais problemas a terapia celular tem sido mais bem-sucedida?

Funciona bem para doenças que afetam músculos, articulações e ossos, em especial nos processos degenerativos. Em geral, usam-se células-tronco capazes de gerar osso e cartilagem. Há uma grande demanda por esse tipo de tratamento na medicina esportiva, já que os atletas se machucam muito. O uso clínico em ortopedia já é aprovado em alguns países e imagino que será um dos primeiros a ser registrado na Anvisa. Outra área em que há potencial para avançar, mas isso ainda não ocorreu, é no tratamento de traumas da medula espinhal, que são pouco frequentes, mas muito visíveis. Em inflamações hiperagudas de intestino, como a doença de Crohn, é possível trabalhar com células-tronco alogênicas [de um doador] para reduzir a resposta inflamatória. A inflamação pulmonar causada pela Covid-19 também parece responder bem, como indicam alguns experimentos. O uso é promissor, ainda, no infarto agudo do miocárdio e no AVC.

O senhor participou da criação do polo de biotecnologia, o Bio-Rio. Como foi?

A ideia desse polo de biotecnologia, que fica no *campus* do Fundão da UFRJ, era criar uma ponte entre a ciência básica da universidade e o setor privado. Comecei a trabalhar na UFRJ no momento da discussão para criar uma interface com a indústria, algo absolutamente necessário. Um grupo de professores propôs a criação de um parque tecnológico, como existe em universidades estrangeiras. Fiz parte do grupo de trabalho que elaborou o projeto e o arcabouço administrativo do Bio-Rio e, mais tarde, da avaliação do valor científico das propostas apresentadas. Parei essa atividade ao integrar o serviço de transplante de medula óssea

do hospital universitário. Mais adiante, mas na mesma linha de trabalho, fui convidado para trabalhar no Inmetro para atuar na interface com a área industrial. Nesses trabalhos, percebi que estávamos discutindo a interface acadêmico-industrial, mas faltava um grupo específico de profissionais: os técnicos em biotecnologia. No Brasil não tinha nenhum curso técnico de segundo grau para formar esse profissional. Na universidade, muitas vezes quem desempenha essa função é o aluno de pós-graduação, mas, na indústria, precisa-se de um técnico.

Como se resolveu a questão?

Entrei em contato com a Escola Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, no Maracanã, e montamos um curso de formação de biotecnólogos, que já tem 30 anos. Foi um desafio interessante. Sentei-me com a professora Maria Helena Nicola e, em 10 dias, criamos o projeto e o programa curricular e estabelecemos o conteúdo das disciplinas. Os alunos recebem uma excelente formação. Muitos depois cursaram uma faculdade.

O senhor nasceu em Zagreb, quando a Croácia era parte da Iugoslávia. Tem lembranças do período?



Ao atuar na interface acadêmico-industrial, percebi que faltava curso para formar biotecnólogos

Nasci na periferia de Zagreb em novembro de 1940. Uma semana depois a Iugoslávia foi invadida por forças alemãs e entrou para a guerra. Meu pai era sérvio e minha mãe croata. Por ser sérvio e militar, meu pai era visto pelos alemães como alguém a ser executado. Zagreb tinha uma parte mais pobre e outra mais desenvolvida, que era proibida aos judeus, ciganos e sérvios. Nossa casa era nessa parte mais rica, mas não podíamos ser vistos. Eu passava o dia na rua com minha avó longe dali e só à noite voltava para casa. Às vezes, meus pais, minha avó, minha irmã e eu tínhamos um saco de milho para passar a semana. Apesar dessas dificuldades, fui feliz na infância e na adolescência, mas só voltei para lá muitos anos mais tarde. Imigrei para a França no terceiro ano de faculdade e estava devendo o serviço militar na Iugoslávia. Até os 36 anos era considerado desertor, com risco de ser eliminado se retornasse à Iugoslávia.

No segundo grau, o senhor recebeu uma educação mais voltada para as ciências humanas. O que o fez mudar para a biologia?

Em Zagreb, havia um colégio tradicional de excelência, para onde iam os melhores alunos. Ali, ensinava-se a cultura clássica, além de grego e latim, esta última foi a língua oficial do governo croata até o fim do século XIX. Fui classificado e entrei nesse colégio. Desde o início, no entanto, eu tinha interesse pela natureza e era muito apoiado pelo meu avô paterno, um padre ortodoxo. Depois da guerra, vivi um período com ele na Bósnia. Ele tinha um sítio e me levava para passear por campos e florestas. Quando fui estudar biologia na Universidade de Zagreb, minha ideia era trabalhar na preservação de parques naturais. Por causa das dificuldades econômicas e sociais, decidi ir para a França, onde passei um curto período como imigrante ilegal. Na França, soube de uma bolsa para estrangeiros na Universidade de Estrasburgo e me candidatei. Foi quando entrei no grupo do professor Lévi. Com os trabalhos do fim da graduação, consegui me tornar pesquisador do CNRS [Centro Nacional de Pesquisa Científica], um paraíso para qualquer cientista. Como havia me naturalizado francês, tive de ir para o serviço militar. Eu já era doutor e tinha idade bem superior à dos ingressantes,

então, encaminharam-me para uma cooperação científica internacional entre França e Brasil.

Foi assim que veio para cá.

Em fevereiro de 1969 começou minha vida brasileira. Fui primeiro por um curto período para Recife, onde havia uma demanda, e passei um tempo embarcado no navio Oceanográfico Almirante Saldanha, da Marinha do Brasil, estudando biologia marinha. Depois, fui enviado para o Instituto de Pesquisas da Marinha, o IPqM, na Ilha do Governador, no Rio. Lá, comecei a trabalhar com o Almirante Paulo Moreira, que estava montando um centro de biologia marinha em Arraial do Cabo, no litoral norte do Rio, em colaboração com a França. O IPqM tinha um convênio com o Instituto de Pesquisa do Exército Walter Reed, dos Estados Unidos, que tentava desenvolver um medicamento que pudesse ser passado na pele e protegesse os soldados da infecção pelo parasita da esquistossomose.

Qual foi sua participação?

Eles me pediram para fazer o cultivo de células para os estudos de penetração do verme. Foi minha chegada à esquistossomose. Adorei o Rio e terminei meu serviço militar e fui para a cooperação civil como servidor do Ministério de Relações Exteriores da França. Nesse momento, havia outro projeto franco-brasileiro, montado pelo médico almirante Aluizio Prata, para estudar a patologia da esquistossomose em uma região em que a doença é endêmica na Bahia. A embaixada francesa me transferiu para o Instituto Gonçalo Muniz, que era privado [depois foi incorporado à Fiocruz], e comecei a estudar a patologia da esquistossomose. A orientação era por meio do Instituto Pasteur de Lille, que estava engajado no desenvolvimento de uma vacina. Ali tive meu primeiro contato com problemas médicos de uma população pobre de um país tropical. Depois fui convidado pela Organização Mundial da Saúde [OMS] para integrar um comitê de medicina tropical para garantir a integração entre as ciências básicas e a medicina. Os estudos em imunologia seguiram adiante, mas oito anos depois acabou o financiamento do Pasteur e o desenvolvimento da vacina não foi alcançado. Com isso, os projetos de cooperação bilateral diminuíram e

“

Em Zagreb, durante a guerra, às vezes tínhamos um saco de milho para passar a semana

minha participação foi reduzida. Em 1979, o serviço de cooperação quis me transferir para outro país.

É verdade que quase foi para o Irã?

Nas reuniões da OMS em Genebra, tempos antes, eu tinha como colega no comitê o bioquímico Jacques Monod [1910-1976], do Instituto Pasteur, que havia recebido o Prêmio Nobel de Medicina de 1965. Monod me chamou para uma conversa em Paris e fez um convite para criar a parte de biologia celular no Instituto Pasteur que ele estava montando em Teerã, sob o patrocínio do xá Reza Pahlevi [1919-1980]. Inicialmente era impensável ir da Bahia para o Irã, mas acabei aceitando. Voltei para o Brasil porque tinha questões a resolver. Enquanto desativava meu laboratório na Bahia, ocorreu a Revolução Iraniana e o Pasteur de Teerã foi destruído. O último avião francês que conseguiu sair do Irã recolheu os funcionários do instituto, com a roupa do corpo.

Por que decidiu ficar no Brasil?

Gostava daqui. A situação ficou complicada no Pasteur e meu projeto na Bahia já não existia mais. Fui para o Rio, entrei

pela segunda vez para o CNRS e comecei a organizar um programa de cooperação internacional envolvendo a UFRJ, onde comecei como professor visitante, e o Instituto Pasteur de Lyon. Fui muito feliz no *campus* do Fundão.

Como eram as condições na UFRJ naquela época?

Havia bastante dinheiro. No Instituto de Química, tínhamos condições de trabalho muito boas. Eu passava alguns meses no Rio e outros em Lyon, mas, sinceramente, tinha mais facilidade para trabalhar no Fundão. Essa foi uma das razões que me levaram a fazer concurso e me ancorar na universidade. Na época, trabalhávamos com projetos de longo prazo, que nos permitiam sustentar nossas pesquisas. Por não ter formação em química, fiquei inicialmente deslocado no instituto, mas a interface entre as ciências exatas e as aplicadas à área biomédica tornava-se mais relevante. Fiquei responsável pelos cursos de bioquímica celular da graduação, que atraíam também alunos de biologia e medicina, e assumi por longo período a coordenação do curso de pós-graduação em bioquímica do instituto. Esses cargos me levaram a um diálogo crescente com a área médica. Fiquei muito bem impressionado com a qualidade do trabalho dos laboratórios e via a UFRJ com muito otimismo. Tive excelentes relações com grupos da USP, da Universidade Estadual de Campinas e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Fui convidado pelo bioquímico Ricardo Brentani [1937-2011], então diretor do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, para ir para São Paulo, mas eu tinha uma estrutura que funcionava muito bem na UFRJ. E, cá entre nós, prefiro o Rio.

Como é que está a universidade hoje?

Sou professor emérito. Não tenho mais muita atividade lá e é complicado falar. Tive um câncer no início dos anos 2000 e me aposentei. Depois veio a montagem da Excellion e a ida para o Inmetro. Com o tempo, parei de frequentar a universidade, mas mantenho contato. Acho que a UFRJ precisa de uma renovação. A Coppe [Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia] funciona muito bem, mas a área da saúde nem tanto. O hospital universitário parece estar em situação difícil. Estamos passando por um período complicado. ■