



# Células-tronco e transgênicos

# ciência que interessa a todos

Marcelo Leite


Em março deste ano, os cientistas brasileiros que trabalham na área de biotecnologia obtiveram duas vitórias com a aprovação de uma única lei federal, a de número 11.105, mais conhecida como a nova Lei de Biossegurança. Primeiro, após uma controvérsia legal que já durava quase seis anos, decidiram-se as regras para a liberação no ambiente de novos organismos geneticamente modificados (OGMs), os transgênicos. Também conseguiram, enfim, autorização expressa para estudar células-tronco obtidas de embriões, a última novidade em pesquisa biotecnológica que a lei anterior, de 1995, no mínimo dificultava. Festejada nas universidades como a “vitória da razão sobre o obscurantismo religioso e conservador”, a nova legislação encontra-se de novo na berlinda – mais exatamente no Supremo Tribunal Federal (STF).

**N**ão foi ainda dessa vez, portanto, que a sociedade brasileira conseguiu resolver a questão das tecnologias que interferem na biologia básica dos organismos. Afinal, elas mexem também com as noções mais fundamentais de vida e de ser humano, e nessa matéria é muito difícil, talvez impossível, encontrar duas cabeças que pensem da mesma maneira. As divisões entre os cidadãos são profundas.

O melhor sintoma disso é que o procurador-geral da República, Claudio Lemes Fonteles, escolhido pelo mesmo governo que patrocinou a reforma da legislação e declaradamente um militante católico, dois meses depois apresentou contra ela duas ações diretas de inconstitucionalidade que serão julgadas no STF: uma contra a nova regra dos OGMs, outra contra a pesquisa com células-tronco embrionárias. O Supremo pode até decidir contra as ações, mas, até que o STF se pronuncie, ninguém apostará um centavo nessas linhas de pesquisa.

Com as próprias pernas, porém, nenhuma das duas estava caminhando a passos largos no Brasil. No campo dos transgênicos, tudo está paralisado, após a aprovação da Lei 11.105, que revogou todos os





dispositivos que regulavam o funcionamento da CTNBio - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Até que saia nova regulamentação, a comissão fica sem funcionar e nenhum OGM tem autorização legal para ser liberado no ambiente. Na seara das células-tronco, por outro lado, há, sim, grande movimento – mas só no que diz respeito a células-tronco “adultas”, com o início do maior estudo do mundo para aplicá-las no tratamento de graves problemas do coração. Das embrionárias, o nó da questão, o que se ouvem são alertas sobre os muitos anos ou décadas que ainda serão necessários até que resultem em algum benefício concreto para a saúde dos portadores de deficiência que lotaram as galerias do Congresso Nacional em março.

## Células-tronco adultas? Embrionárias?

O grande problema das biotecnologias, quando chegam ao debate público, é a sua complexidade. De um lado, a da própria biologia envolvida, que ultrapassa um pouco o nível do que geralmente se aprende no ensino médio, mas está longe de ser impossível de entender. Como diz o físico Marcelo Gleiser, não é preciso saber tocar guitarra para apreciar um *rock*. De outro lado, há o problema dos dilemas éticos da pesquisa, uma discussão que descamba facilmente para o bate-boca, com adjetivos como “nazistas” e “medievais” distribuídos a torto e a direito por inimigos e defensores da pesquisa com embriões. Não é possível avançar em nenhuma das duas frentes da complexidade, contudo, sem uma base de informação qualificada sobre a ciência envolvida.

Começando, então, pelas células-tronco, é o caso de perguntar: por que “tronco”? Em Portugal, fala-se também em “células estaminais”, uma tradução que soa mais próxima do termo em inglês (*stem cells*), mas torna mais obscura a metáfora de ramificação que há por trás do nome. Pense numa árvore genealógica: esse gênero primordial de células corresponde aos avós de vários tipos de células descendentes, que ocupariam os ramos mais altos da árvore que tem na sua base as células-tronco. Na genealogia de uma família, o que separa o tronco dos ramos é o passar do tempo, as gerações que se sucedem. No caso das células do corpo, o tempo transcorre em um processo que os biólogos chamam de *diferenciação*, no qual esses tijolos básicos dos organismos que são as células vão se tornando cada vez mais especializados.

Considere o exemplo do corpo humano adulto, no qual já foram identificadas mais de duas centenas de células com funções diferenciadas, desde aquelas que produzem insulina no pâncreas até os neurônios com os quais pensamos e sentimos, passando por aquelas que fazem o coração bater mais de 100 mil vezes por dia, sem falha, durante décadas a fio. Cada uma tem de funcionar como um relógio de precisão, mas todas elas – milhões e milhões de cada tipo, pense bem – se originaram de uma única célula, o ovo (ou zigoto) produzido com a união do espermatozóide do pai com o óvulo da mãe. Essa célula inaugural também poderia ser chamada de mãe de todas as células-tronco, só que os biólogos preferem dizer que ela é *totipotente*. Em outras palavras, isso significa que ela guarda o potencial de *diferenciar-se* em qualquer ocupante da árvore genealógica de células características da espécie humana, no caso.

À medida que o tempo passa e o ovo se desenvolve, tornando-se um embrião, depois um adulto, suas células vão perdendo uma parte desse potencial. Não é mais toda célula que pode dar nascimento a qualquer outra. O embrião de cinco ou seis dias, porém – uma esfera de 50 a 100 células do tamanho de um grão de areia chamada de blastocisto –, ainda contém uma massa interna de células capazes de se transformar em qualquer parte do corpo. Separando essa massa da esfera, processo no qual se destrói o embrião (dando margem a toda a polêmica ética), os biólogos conseguem cultivar em recipientes de vidro, por tempo indeterminado, essas células ainda portadoras do potencial para originar qualquer um daqueles mais de 200 tipos de células que compõem o corpo humano.

Faz somente sete anos que a primeira dessas linhagens de células-tronco embrionárias foi obtida na Universidade de Wisconsin (EUA). Mas, de lá para cá, elas incendiaram a imaginação dos cientistas e do público. Se fosse possível domá-las – este é o raciocínio –, elas forneceriam um tratamento ideal para as muitas situações em que



tecidos do corpo são destruídos, danificados ou passam a funcionar mal. Imagine só, curas à vista para uma longa e deplorável lista de problemas, da tetraplegia à doença de Chagas, do mal de Parkinson ao diabetes. O entusiasmo é bem compreensível.

Ocorre que as células-tronco não existem só no embrião. Como o organismo tem vários tecidos e órgãos que precisam ser permanentemente renovados com células especializadas, como a pele e o sangue, por exemplo, ele continua a produzir e abrigar matrizes das quais se diferenciam os tipos de que o corpo possa necessitar, como se fossem soldados treinados para combater moléstias e consertar partes danificadas. São as chamadas células-tronco “adultas”, um nome inadequado, porque elas existem também em crianças (entre os pesquisadores, elas são chamadas de “somáticas”, um termo que serve para qualquer célula que não faça parte da linhagem germinativa, aquela que produz espermatozóides e óvulos).

Há células-tronco somáticas em quase todos os órgãos do corpo. Uma das fontes mais ricas é a medula óssea, o “tutano” dos ossos, onde são fabricadas as várias células que constituem o sangue, como glóbulos vermelhos e brancos – todas elas filhas ou netas de células-tronco *hematopoiéticas* (trocando em miúdos, formadoras de sangue). Estas, sim, são as verdadeiras vedetes

da pesquisa biomédica brasileira, e não as embrionárias, que estão numa fase muito preliminar de pesquisa e ainda por cima contam com toda a oposição daqueles que não aceitam a destruição de embriões. Células-tronco são retiradas da medula de grandes ossos, como os da bacia, por meio de agulhas, sem participação de óvulos nem de clones – nada a ver com a ovelha Dolly, enfim.

## Mistérios do coração

Há cerca de quatro anos, vários grupos de pesquisa brasileiros – no Rio, em São Paulo e na Bahia – começaram a investigar o emprego dessas células-tronco extraídas da medula óssea para tratar músculos cardíacos danificados, por exemplo, pela ocorrência de um infarto. O princípio não poderia ser mais simples: levar milhões dessas células polivalentes até o ponto lesado, na esperança de que sua versatilidade ajude a reconstituir ou recuperar o tecido prejudicado. Como as células provêm dos próprios pacientes, esse tipo de transplante, chamado de *autólogo*, não causa rejeição, como pode ocorrer no caso da transferência de órgãos inteiros, como um rim ou um coração; ou, ainda, no caso de transplantes de células de medula para o tratamento da leucemia, uma técnica usada há décadas, envolvendo células sadias de outra pessoa, o que exige estudos de compatibilidade entre o doador e o paciente.

Aqui e no exterior, foram muito animadores os resultados iniciais dos testes de tratamentos cardíacos que empregam uma fonte de células-tronco da medula óssea, as chamadas “células mono-

nucleares” (ou CMMO), entre as quais se estima que uma em 100 mil seja de fato célula-tronco, com um potencial amplo de diferenciação. Um número muito pequeno de doentes participou desse estudo, pois a técnica ainda é experimental.

No Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por exemplo, um estudo de 2002/2003, projetado para analisar apenas a segurança do procedimento, mostrou que os cerca de 130 milhões de células CMMO utilizadas não causavam efeitos colaterais na área tratada – e, de quebra, revelou também uma recuperação perceptível do músculo (miocárdio) lesado. Em outras palavras, imagens e medições indicavam que aquela parte do coração voltava a realizar melhor a sua função, bombear sangue.

Nessa fase, contudo, o importante era mostrar que a injeção de células estranhas àquele tecido não lhe causavam perturbações, como as temidas arritmias (flutuações de ritmo no batimento cardíaco) observadas em outros estudos, no exterior, que usaram células-tronco de outro tipo, mioblastos, retiradas de músculos. Segundo José Eduardo Krieger, diretor do Laboratório de Genéti-

ca e Cardiologia Molecular do Incor-USP, as arritmias constatadas em testes realizados nos Estados Unidos podem ter resultado não do tipo de célula (mioblastos) usado, mas da quantidade, que foi da ordem de 1 bilhão. Até agora, não se tem notícia disso nas pesquisas brasileiras com células da medula óssea, que empregam amostras muito menores.

Um dos testes mais extensos foi realizado por equipes do Hospital Pró-Cardíaco e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em colaboração com o Texas Heart Institute (EUA). Participaram 21 pacientes que haviam sofrido enfartes, dos quais só 14 receberam o tratamento. Os outros sete formavam o chamado grupo de controle, para comparação. Um primeiro artigo descrevendo as descobertas promissoras havia sido publicado em 2003, complementado agora na edição de maio dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (vol. 84, nº 5) com os resultados do acompanhamento após seis meses da intervenção. “Não houve incidência de arritmias ventriculares graves”, afirma o trabalho. Mesmo após seis meses, portanto, os efeitos da injeção de células da medula no músculo cardíaco permanecem seguros e benéficos, ainda que o teste tenha anotado uma perda progressiva do benefício ao coração.

Para poder ser empregado como uma terapia cardíaca de grande escala – a da população em geral –, no entanto, o transplante autólogo de células da medula precisa enfrentar estudos clínicos de porte muito maior, com centenas de pacientes e várias exigências de metodologia.

Se conseguirem superar essa barreira, seu potencial é enorme: o Ministério da Saúde, que assumiu a liderança e a coordenação dessas pesquisas em vários centros, calcula que 200 mil vidas poderiam ser salvas com o novo método nos próximos três anos. Há cerca de 4 milhões de brasileiros com doenças do coração que podem evoluir para um quadro de insuficiência cardíaca, quando então passam a engrossar as filas de espera para transplante de coração.

Para o paciente enfartado, os benefícios são óbvios. Além de escapar de uma eventual cirurgia de grande porte, o período de recuperação no hospital é de meras 72 horas e o acompanhamento, de apenas dois a três meses. Além disso, comparado com uma cirurgia de transplante de coração, por exemplo, o transplante autólogo de células tem custo pelo menos dez vezes menor. Se a sua eficácia puder ser comprovada, a adoção do novo tratamento poderia acarretar uma economia mensal de R\$ 37 milhões para o Sistema Unificado de Saúde (SUS), segundo o Portal da Saúde (<http://portal.saude.gov.br>).

Não é de surpreender, assim, que o Ministério da Saúde tenha destinado uma verba de R\$ 13 milhões para realizar um estudo clíni-



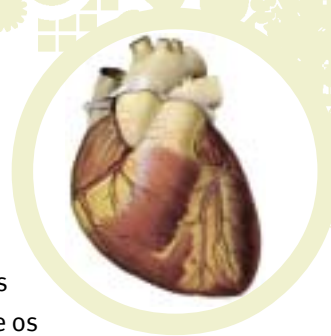
co de grande porte, com 1.200 pacientes e 40 instituições de pesquisa envolvidos. Serão investigados os efeitos da terapia celular em quatro tipos de problemas cardíacos: enfarte agudo, crônico, coração dilatado por doença de Chagas e coração dilatado por outras causas. O estudo foi iniciado em fevereiro e tem sido apresentado pelo governo federal como o maior do mundo no gênero. José Eduardo Krieger, do InCor-USP – um dos centros coordenadores do estudo, responsável por pacientes enfartados há pelo menos seis meses –, confirma não ter notícia de teste clínico comparável, mas põe a informação sob outra perspectiva: “Estamos na frente, ou estamos sendo os mais afoitos?” – pergunta.

A questão se justifica pelo fato de que alguns grupos de pesquisadores espalhados pelo mundo consideram um tanto prematuro partir para estudos clínicos com seres humanos, enquanto não se conhece melhor o mecanismo de reparo oferecido pelas células-tronco somáticas no músculo do coração. Há quatro hipóteses na praça, e não se sabe ao certo qual delas, ou qual combinação delas, concorre para restaurar o miocárdio lesado: transformação (diferenciação) das células-tronco em novas células cardíacas, diferenciação em células de novos vasos sanguíneos para irrigar a área afetada, produção de sinais bioquímicos para a regeneração do tecido danificado, ou, quem sabe, fusão das células-tronco com as células do próprio tecido cardíaco. Existem estudos apontando e descartando as quatro possibilidades, sem perspectiva de se chegar a um veredicto tão cedo.

Essa ignorância quanto ao mecanismo de ação terapêutica das células-tronco deixa os pesquisadores biomédicos inquietos, ainda mais agora que a medicina luta para se tornar uma disciplina inteiramente baseada em evidências, e não só no método de tentativa e erro. Conhecendo os fatores em operação, é possível avaliar melhor a possibilidade de riscos hoje indetectáveis ou imprevisíveis.

Ninguém quer ver uma terapia tão promissora arruinada dentro de alguns anos, com o apareci-


mento de efeitos colaterais graves, frutos de processos que poderiam estar sendo analisados mais detalhadamente em estudos com animais, por exemplo. Krieger acha que os testes clínicos devem continuar, sim, mas com muita cautela e sob o estrito controle de órgãos como a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), à qual propôs a publicação – na página da entidade na internet (<http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>) – da lista de centros autorizados a realizar pesquisas com células-tronco, para que o público possa identificar quem está trabalhando dentro das normas com essas ainda misteriosas células-tronco “adultas”.



## Embriões de tumores

Ainda mais delicada é a situação das células-tronco embrionárias, aquelas que são obtidas de blastocistos e multiplicadas indefinidamente em laboratório. Não existe hoje nenhuma aplicação terapêutica para elas. Os pesquisadores querem autorização para estudá-las no intuito de investigar precisamente os processos de diferenciação, ou seja, o percurso que realizam para se transformar em coisas tão diferentes como dentes, cabelos, músculos, ossos etc. Que as células dessas linhagens “imortais” sejam capazes disso, ninguém duvida, pois o teste mais comum para verificar seu potencial envolve injetá-las em cobaias, para ver se induzem a formação de tumores chamados de teratomas, em que se encontram elementos de todos esses tecidos. Um editorial publicado na revista médica britânica *The Lancet* em 4 de junho previu que serão necessárias pelo menos duas décadas de pesquisa até que a ciência aprenda a controlar a sinfonia de sinais bioquímicos por trás da diferenciação, sem risco de gerar uma cacofonia desenfreada como a dos cânceres.

O interesse despertado pelas células-tronco embrionárias decorre também da possibilidade de estender seu potencial terapêutico às doenças genéticas, em que transplantes autólogos de células adultas seriam inúteis (pois as células obtidas do paciente contêm os mesmos genes problemáticos dos tecidos doentes). Na fértil imaginação teórica dos pesquisadores, as células retiradas dos pacientes seriam usadas para produzir embriões clonados (como no caso da fabricação de Dolly), dos quais seriam derivadas linhagens inteiramente compatíveis com o paciente (pois teriam os mesmos genes), que por sua vez seriam submetidas à “correção” dos genes



com “defeitos” (a chamada geneterapia, ou terapia genética). Depois disso, seriam reinjetadas no portador da síndrome genética, para que passassem a realizar as funções de que seus organismos são incapazes – produzir insulina, por exemplo.

Nada disso se avista no horizonte, porém, muito menos no Brasil. Alguns poucos países, como o Reino Unido e a Coreia do Sul, têm leis que permitem essa forma de clonagem chamada de “terapêutica” (embora não existam ainda terapias à vista). Só os sul-coreanos a realizaram com sucesso, em 2004, estabelecendo linhagens de células-tronco a partir de embriões clonados.

Por aqui, a nova Lei de Biossegurança autoriza unicamente o emprego de embriões excedentes congelados há mais de três anos nas clínicas de reprodução assistida – que não são clones de ninguém – para produzir células-tronco embrionárias. Toda e qualquer forma de clonagem continua proibida, seja a terapêutica, seja a reprodutiva (tipo Dolly). Para quem não aceita o emprego de embriões para pesquisa, essas restrições ainda não são suficientemente amplas. Esta é a premissa da ação movida pelo procurador-geral da República contra a pesquisa com células-tronco embrionárias no país.

Na sua interpretação jurídica, influenciada pela doutrina católica de que a vida humana se inicia com a constituição do ovo ou zigoto, a destruição de blastocistos desrespeita uma cláusula constitucional fundamental, o direito à vida. Os adeptos da pesquisa com células-tronco embrionárias contra-argumentam dizendo que a vida humana só se inicia depois da fase de blastocisto, quando o embrião desenvolve as primeiras estruturas do sistema nervoso – como defendeu o ex-ministro da Saúde, Humberto Costa, em artigo publicado na *Folha de S. Paulo* em 27 de junho –, ou quando se fixa no útero da mãe, como advogou um dos pioneiros do estudo de células-tronco no Brasil, o pesquisador Ricardo Ribeiro dos Santos, da Fundação Oswaldo Cruz da Bahia, em entrevista à Agência Fapesp ([www.agencia.fapesp.br](http://www.agencia.fapesp.br)) na mes-


ma data. Eles também são partidários da idéia de que salvar vidas de doentes, no futuro, é eticamente mais prioritário do que preservar embriões congelados por prazo indeterminado e incerto nas clínicas de fertilização.

A Federação Internacional das Associações de Médicos Católicos, por seu lado, não concorda com esse ponto de vista. “A Fiamc reafirma que é eticamente inaceitável sacrificar deliberadamente a vida de qualquer ser humano, inclusive em estado embrionário, ainda que isso seja feito para melhorar as condições de saúde de outros seres humanos”, diz o documento divulgado quando o Reino Unido anunciou a decisão de autorizar estudos de clonagem terapêutica, em 2004. “A Fiamc pede às autoridades políticas e aos patrocinadores particulares que apóiem os estudos com células-tronco adultas, cujo potencial terapêutico já foi demonstrado.”

Pode-se concordar com tal argumentação, ou discordar dela, mas rotulá-la como “obscurantista” ou “medieval” decerto não contribui para fazer avançar um debate que deixou de ser meramente científico para se tornar ético, político e jurídico. Por outro lado, tampouco parece produtivo qualificar os defensores da pesquisa com células-tronco embrionárias como “nazistas” ou “assassinos”. Esse gênero de polarização só faz emperrar a discussão e o processo democrático de decisão, como fica evidente no arrastado caso da regulamentação dos alimentos transgênicos.

## Seis anos de fundamentalismos

No mesmo ano em que foi obtida nos EUA a primeira linhagem de células-tronco embrionárias – 1998 –, o Brasil abraçava oficialmente uma biotecnologia mais antiga, a transgenia, também chamada de modificação ou engenharia genética. Em setembro daquele ano, a recém-criada Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) deu autorização para o plantio em escala comercial de uma variedade de soja da empresa Monsanto “engenheirada” para se tornar resistente a um herbicida, o glifosato. Como o defensivo comercializado pela mesma empresa leva o nome de Roundup, a variedade de soja foi batizada como Roundup Ready, “pronta para o Roundup”: quando a plantação é borrifada com o glifosato, morrem apenas as ervas daninhas, não os pés de soja. Isso porque eles haviam recebido um gene de outra espécie (daí a qualificação de “transgênicos”), uma bactéria que permite à planta produzir uma substância que destrói o veneno.



Essa capacidade de transferir genes de uma espécie para outra havia surgido 25 anos antes, na Califórnia (EUA), quando pesquisadores da Universidade Stanford inventaram ferramentas bioquímicas para cortar trechos específicos de DNA – ácido desoxirribonucléico, a base dos genes – e inseri-los em outros organismos. Essa técnica tira partido do fato de que todos os seres vivos da Terra partilham a mesma maquinaria genética que ajuda as suas células a funcionar. Nos primeiros anos, os próprios pesquisadores utilizaram-na com muita cautela, pois não tinham conhecimento nem controle completo sobre os resultados da fabricação dessas quimeras genéticas – uma situação que pode ser comparada com a do emprego de células-tronco, hoje.



Com o passar do tempo, as técnicas de engenharia genética foram sendo refinadas e os primeiros produtos comerciais começaram a aparecer, a princípio no campo da saúde (bactérias que produzem medicamentos, como insulina humana), depois no da agricultura (como a soja transgênica). Os temores suscitados por essa maneira de “brincar de Deus”, como se dizia, não se dissiparam em todos os setores da sociedade, nem da pesquisa científica. Embora sejam provavelmente minoritários na comunidade de pesquisadores, ainda há muitos deles que temem o aparecimento de “efeitos colaterais” da engenharia genética de plantas e animais, seja sobre a saúde de seres humanos que deles se alimentam (como alergias desencadeadas por substâncias antes ausentes da cadeia alimentar), seja sobre espécies selvagens aparentadas com os organismos geneticamente modificados (ou o que se convencionou chamar de “poluição genética”).

Por essas razões, a maior parte dos países adotou a prática de realizar um processo separado de licenciamento para cada novo produto transgênico que chega ao mercado, dando nascimento ao campo da *biossegurança*. Entre os testes requeridos em várias nações estão os estudos de impacto ambiental (EIAs), que se tornaram o pivô de uma disputa que já dura quase seis anos no Brasil. De um lado, ambientalistas aliados ao Ministério do Meio Ambiente (MMA) defendem que cabe ao Ibama - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis dar ou não licenças ambientais para a liberação de organismos transgênicos. De outro, cientistas e o Ministério da Ciência e Tecnologia – ao qual se subordina a CTNBio – argumentam que essa é uma decisão técnica de

biossegurança e que a comissão encarregada do assunto tem poderes para dispensar a realização de EIAs, conforme o caso.

A autorização de 1998 para a soja Roundup Ready foi parar na Justiça. Arrastou-se aí anos a fio, enquanto o debate público sobre a questão se radicalizava de maneira irremediável, inclusive dentro do governo federal, para posições que mais de uma vez foram descritas como “fundamentalistas”. Durante a administração Fernando Henrique Cardoso, tentou-se resolver o conflito entre o Ibama e a CTNBio por meio de medidas provisórias, sem sucesso. Mais recentemente, já no governo Luiz Inácio Lula da Silva, a nova Lei de Biossegurança deveria resolver a pendência de uma vez por todas, reafirmando os amplos poderes da CTNBio. Ambientalistas e a ministra Marina Silva foram dados como derrotados pelo *lobby* da agricultura geradora de divisas – o Brasil é hoje o maior exportador de soja do mundo – e da pesquisa biotecnológica.

Isso, claro, antes da ação direta de inconstitucionalidade apresentada pela Procuradoria Geral da República ao STF, justamente com o argumento de que as prerrogativas constitucionais do MMA e do Ibama foram afrontadas pela Lei 11.105. As biotecnologias, ao que parece, não chegarão tão cedo a um porto seguro, no mar revolto da democracia brasileira. ●