

Novas Tecnologias na Genética Humana:

Avanços e Impactos para a Saúde

Maria Celeste Emerick
Karla Bernardo Mattoso Montenegro
Wim Degrave

2007

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
Tiragem 1ª edição: 2.100 exemplares

Distribuição e informações:

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ

Projeto Ghente/GESTEC-NIT/Vice-Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

Av. Brasil, 4365 – Castelo Mourisco – Salas. 01,03 e 06 – Manguinhos

Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21040-360 – Tel: (21) 38851721/1731/163-3

Email: ghente@ghente.org - Home page: <http://www.ghente.org>

Administrador e Webmaster Projeto Ghente – Leonardo Silva Leite

Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde

Organização: Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro e Wim Degraeve

Edição: Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Colaboração: Leonardo Silva Leite e Marcos Lins Langenbach

Projeto Gráfico: Capa: Adriana Montenegro. Desenho e pintura, com apropriação de “O homem vitruviano”, Leonardo da Vinci.

Diagramação: Antonielle Nunes e Impressão: Edil Artes Gráficas

Seminário: Células-Tronco: Possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil (Maio de 2006)

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e CESUPA

Comissão Organizadora: Eliane Moreira (CESUPA), Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Marlene Braz (IFF), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Maria Helena Lino (FIOCRUZ), Wim Degraeve (FIOCRUZ)

Seminário: Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e Impactos para Saúde (Março de 2007)

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e OPAS

Comissão Organizadora: Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Silvio Valle (FIOCRUZ), Wim Degraeve (FIOCRUZ)

**Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ**

N936 Novas tecnologias na genética humana : avanços e impactos para a saúde / organizadores Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro [e] Wim Degraeve. – Rio de Janeiro : [GESTEC-Nit], 2007. 252 p.

Projeto Ghente/GESTEC-Nit.

1. Genoma humano. 2. Células-Tronco. 3. Farmacogenética. 4. Bioética. 5. Nanobiotecnologia. 6. Terapia gênica. 7. Biotecnologia – Patentes. I. Emerick, Maria Celeste. II. Montenegro, Karla Bernardo Mattoso. III. Degraeve, Wim.

CDD: 611.0181663

Debate

Células-tronco, inovação e acesso

Carlos Morel (*Diretor do CDTS, Fiocruz*) – Pegando um pouco da história – e voltando à década de 60 – quando se fala, hoje, em célula-tronco, antes, o rótulo era: diferenciação celular. Falava-se muito em diferenciação celular. Lembrei dos trabalhos do John Gordon, o primeiro a clonar xenopos, um sapo, um batráquio, e fazer um animal adulto a partir de uma célula somática. Algo meio irregular, funcionava, não funcionava, não se sabia direito o porquê.

Talvez algo que eu tenho sentido falta na apresentação aqui, não para os cientistas, mas para a sociedade em geral foi falar do impacto que a Dolly gerou. A clonagem da ovelha colocou no radar da sociedade a questão de potencialidade de células somáticas. E o trabalho de Yan Hulmut e outros mostrou a necessidade de pesquisa básica – e aí Ricardo Ribeiro dos Santos nos apontou isso – para entendermos o que está acontecendo ali, quais são os mecanismos de diferenciação, por que aquelas células totipotentes, multipotentes, seguem uma linha ou outra. Acredito que nessa área, que é de grande interface com a sociedade, não podemos minimizar esses experimentos, cuja finalidade era até outra. Hoje virou rotina; o gado Neló, como foi falado, quer dizer, tem-se essa área toda na agricultura.

Ricardo Ribeiro disse algo que também me chamou atenção, a indissociabilidade entre a pesquisa básica e o que está acontecendo. Eu diria que isto é quase que um axioma. Sem uma atividade de pesquisa básica, de investigação do mecanismo, dos fatores, claro que esse trabalho não pode ser feito. Esse campo tem também, uma necessidade grande de olhar para outra direção: a questão da inovação tecnológica e a questão do acesso posterior a essas tecnologias da sociedade em geral.

Ricardo Ribeiro deu exemplo disso em doença negligenciada, em Chagas e Hepatite. É importante separarmos um pouco o que é uma aplicação numa doença negligenciada em que todo o conhecimento praticamente está nos países como o nosso, ou seja, a competição é menor, a possibilidade de inovar e ter descobertas é bem maior e há dificuldades maiores quando se tem um trabalho em doenças que não são negligenciadas, como diabetes, cirrose etc. São dois campos completamente diferentes. Com a Lei de Inovação, no Brasil, é importante pensarmos não só, na questão da proximidade da pesquisa básica, como também na discussão da inovação tecnológica. Até adiantando um pouco, a FIOCRUZ está tentando adequar-se à Lei de Inovação Tecnológica. A discussão sobre os chamados NIT's – Núcleo de Inovação Tecnológica já está caminhando na FIOCRUZ. Então, temos que ficar sempre com este pensamento: pesquisa básica é necessária, mas não é suficiente, tem-se que olhar o outro lado. Isto chamou muito minha atenção.

Acho, também, que estamos numa ótima fase, mas é uma fase ainda de aprendiz de feiticeiro. Pegamos aquelas células, jogamos lá dentro, não sabemos direito como as coisas se arrumam. A evolução, no meu entender, será da fase de aprendiz de feiticeiro para uma fase de domínio dos mecanismos moleculares, dos

fatores necessários e como deflagrar e controlar esse processo. Isto será algo fascinante nos próximos anos; começar a entender os fenômenos moleculares subjacentes.

Na última apresentação, também chamou minha atenção – quando você chega à parte de acidente vascular cerebral – o que no cérebro vai-se conseguir reparar com a regeneração celular. Talvez a questão de uma utilidade. Mas o que não se vai poder reparar; porque são fenômenos desconhecidos, é a memória, compreensão etc. Uma pessoa que tiver as células regeneradas talvez não consiga recuperar a questão da memória porque o substrato é muito mais de ligações de neurônios e outras.

Estamos diante de todo um panorama a descortinar. Algumas tecnologias estão bem avançadas, outras, Tateando.

Para finalizar, a questão do acesso. Quando se começou a discutir tratamento de Doença de Chagas – e os trabalhos pioneiros, no Brasil, mostrando que se pode recuperar alguns com essa terapia com células-tronco – fiquei espantado porque, no Ministério da Saúde, onde passei 5 anos, um grande grupo dizia: “Não adianta explorar isso porque é muito caro, nunca será possível utilizar em um país em desenvolvimento”. O pessoal do Norte, em geral, tem uma visão do Sul muito de mocinho e bandido; lá somos todos avançados e aqui somos todos atrasados. Acho que estamos também com a oportunidade única, com esse teste de 1.200 pacientes, de mostrar que não, que vamos poder ter outra via. O fato de a pessoa ter uma Chagasse, um coração arrebentado não significa que nada se pode fazer. Será importante, sim, Ricardo Ribeiro, ver como reduzir os custos da terapia com células-tronco. Em malária, diz-se, lá em cima: “Se o remédio custar mais de US\$ 2.00, não serve para a África”. Aqui não diremos que se chegar a US\$ 2.00 não servirá, mas temos que ver como não ter uma fila com 5 anos de espera; como, além de pesquisa básica, desenvolver algo que dê acesso a mais pacientes. Obrigado.

Wim Degrave (*Coordenador Adjunto do Projeto Ghente; Pesquisador Titular – Fio-cruz*) – Tenho perguntas feitas pela platéia: Qual é o custo de um tratamento com células-tronco? ; Tratamento para diminuição de áreas fibrosadas; se estende também a outras especialidades clínicas ou se restringe, por enquanto, ao músculo cardíaco?;-Os investimentos econômicos na pesquisa são compatíveis com a importância clínica desses estudos para o futuro? O que está sendo feito para controlar ou evitar a ocorrência de neoplasias no caso de uso de células embrionárias? Como é realizado o monitoramento citogenético ao longo do tratamento? Com essas perspectivas atuais de recuperação de lesões no cérebro, por exemplo no caso de epilepsia ou paralisia cerebral, já há algum tratamento para esclerose múltipla? Além da terapia celular, há outras terapias paralelas necessárias? ; O que será feito para assegurar o acesso às terapias para a população em geral, inclusive a população carente, ou seja, há previsão de uso no setor público, o SUS? Qual é a perspectiva, no momento, para regeneração e recuperação dos movimentos, por exemplo, nos casos de tetraplegia ou paraplegia ocasionadas por acidentes? ; É recomendado guardar células do cordão umbilical? Essas células poderão ser utilizadas no próprio paciente?

Comentários: Terapia com células-tronco: Acesso à população

Dr. Antonio Carlos Campos de Carvalho – Respondendo à questão trazida por Carlos Morel, todo o desenho do estudo patrocinado pelo Ministério da Saúde foi feito de forma que temos 50 instituições espalhadas pelo país envolvidas nesse estudo multicêntrico que Ricardo Ribeiro e Hans Dohmann citaram.

A idéia é que essas 50 instituições estejam capacitadas, ao fim do estudo, a executar essas terapias. Isso só acontecerá se conseguirmos demonstrar que a terapia, no caso das cardiopatias, traz algum benefício para os pacientes.

Com relação à questão levantada pelo Sergio Rego, acho importante dizer que esses pacientes que estão incluídos no estudo, estão recebendo uma terapia farmacológica otimizada. Estão sendo tratados com o que há de melhor do ponto de vista de terapia farmacológica – ou intervencionista, no caso do enfarto agudo – e a idéia é comparar o que há de melhor atualmente com o que há de melhor mais as células.

Dentro dessa preocupação de disponibilizar, caso o estudo revele que as terapias são de fato eficazes, o tratamento para toda a população, essas 50 instituições já estariam habilitadas para fornecer treinamento para as demais instituições em suas áreas geográficas. E achamos que se isso tiver eficácia poderá ser incorporado rapidamente ao SUS. E isso fez parte, também, de toda a discussão com o Ministério da Saúde.

O Ministério da Saúde está financiando esse estudo todo, num valor bastante substancial, quase R\$ 13,5 milhões. É importante dizer que também há investimento das instituições que estão participando.

Temos tentado manter a terapia a mais simples possível. Como disse Ricardo Ribeiro, se começarmos a manipular essas células e as mantivermos em cultura, começa-se a entrar no problema de ter que fazer um controle rigoroso do cariótipo e de contaminação. Normalmente, simplesmente retiramos as células da medula óssea do paciente, processamos através de um gradiente de centrifugação baseado em densidade, em ficol, e re-injetamos essas células imediatamente. Posso estimar, Carlos Morel, que o custo certamente não é US\$ 2.00, mas o processamento das células é algo que não ultrapassa oitocentos a mil reais para fazer toda a purificação.

É óbvio que, como em toda nova terapia, há vários interesses, inclusive comerciais. Um deles seria a possibilidade de purificar sub-populações específicas de células. Isso pode ser que tenha razão científica. Os colegas, depois, podem concordar ou não, mas do meu ponto de vista não há, ainda, uma razão científica que justifique fazermos um investimento mais alto, que certamente tornaria o custo do procedimento mais caro, em isolar, em fracionar sub-populações dessas células para terapia. Com a fração mononuclear que usamos atualmente, o custo é acessível à população, é suportável pelo Sistema Único de Saúde e os resultados, como vocês viram, até o momento são favoráveis.

Comentário

Ricardo Ribeiro dos Santos – Gostaria de ressaltar que toda a parte de terapia celular no mundo inteiro está ainda sob pesquisa, não é um procedimento efetivo dentro da área médica. Portanto, até então não podemos cobrar, obter lucro monetário, por esse procedimento. Depois de ser referendado e ser um procedimento

médico de rotina, isso pode ser cobrado e introduzido junto ao sistema de saúde; por enquanto é tudo pesquisa. Somos muito entusiasmados, temos uma expectativa grande, mas eu gostaria de colocar que tem que haver calma. Tudo o que estamos fazendo ainda vai demorar cerca de dois anos, pelo menos, para termos resultados em algumas áreas e saber onde aplicar.

Segundo ponto importante. Terapia com células-tronco não é uma panacéia. Apesar de vocês verem aplicações em diferentes áreas, muito disso é porque estamos mapeando para onde ela servirá ou onde não servirá. Está ainda sob pesquisa. Não existe dado que se possa afirmar ser 100% o benefício. Eu sou otimista nisso; não quero tirar o ânimo, mas de concreto ainda nada temos.

Congelamento de células-tronco de cordão umbilical

Ricardo Ribeiro dos Santos – Sobre o sangue do cordão umbilical, há uma questão relativamente simples. Vocês precisam ter em mente que guardar células de cordão umbilical é para quem pode, não para quem quer. Se vocês podem comprar uma Ferrari ou uma BMW, podem guardar as células do cordão umbilical dos seus filhos. Isso quer dizer: não vale nenhum sacrifício deixar de mandar o filho para uma escola, comprar uma televisão – como eu já vi – passar fome para ter as células guardadas do neto ou do filho. Há múltiplas alternativas que vocês podem usar.

Em segundo lugar, a célula de sangue de cordão está custando quatro ou cinco mil reais para ser congelada (dados de 2006). Depois, uma taxa de manutenção de mil reais por ano. Não é barato. Qual é a chance de uso dessa célula guardada? Infelizmente, mínima. Qual é esse mínimo? Um para trinta mil, para vinte mil. É a chance de usar-se a célula congelada. E em que condições? Até a criança ter os seus 40, 55 quilos no máximo; daí o volume de células não é suficiente para terapia.

Então, não é um seguro de vida. Há outras alternativas terapêuticas, como transplante de medula, em que se pode substituir para o sangue de cordão. Em relação aos bancos públicos, no Brasil, sinônimo de banco público é sinônimo de instituição pública. Então, não funciona, infelizmente, não há continuidade. Para tratar uma leucemia de adulto, é preciso usar 4 ou 5 bolsas de pacientes diferentes, de cordões diferentes para tratar um adulto. Qual é a chance de ter grupos semelhantes na população? Uma para trinta mil. Então, o número de células que se tem que ter estocadas para funcionar como banco público é muito grande.

Funciona assim, na França. Não existe outro tipo de banco, é só público. Mas o público não é sinônimo de instituição pública. Banco público é aquele em que todo cordão é guardado numa instituição e depois, se você precisar, retira esse sangue, paga por ele, um preço caro, em torno de 40 mil euros, para fazer o seu transplante. É completamente diferente. Lá não existe o banco privado. Existe, ainda, muita polêmica. Ainda não chegamos a uma conclusão do custo-benefício de guardar célula de sangue de cordão.

Comentário: Células-tronco e sistema nervoso

Ricardo Ribeiro dos Santos – Outro ponto que perguntaram, de sistema nervoso que temos em células-tronco, isso é muito nítido. Depois até gostaria que

Hans comentasse. Toda vez que a célula-tronco é aplicada na fase aguda de uma lesão ou na fase aguda do início de uma doença degenerativa, os resultados são fantásticos; a recuperação é fantástica. Mas toda vez que usamos essa célula em lesões já estabelecidas e cicatrizadas, os resultados são precários. No sistema nervoso a mesma coisa; quando induzimos uma epilepsia e, no momento da indução dessa epilepsia com uma Pilocarpina por exemplo, você injeta a célula, a cura é total, não tem crise, lesão, perda de memória. Este é um trabalho junto com o grupo de Porto Alegre, do Jaderson Costa da Costa e do Professor Isquierdo, que mostra que esses animais se curam, realmente, não têm crise. Mas se tratamos um animal com epilepsia crônica, às vezes diminuimos muito o número de crises, mas esse ratinho está completamente bobo, não consegue achar o labirinto, a memória não voltou. Houve um retorno, uma diminuição dos pulsos desses neurônios de produzirem crises, mas não houve melhora das lesões já estabelecidas e principalmente da memória. Temos que ter muita cautela em termos de lesões crônicas na avaliação de longo prazo para saber qual é o benefício real e global. Nessas doenças que estamos trabalhando, que são pacientes terminais, qualquer benefício é benefício. O que o Hans mostrou em termos de qualidade de vida, para o médico, se um paciente chagásico tem uma melhora de qualidade de vida em três, quatro anos, que é o primeiro caso que temos também, e ele continua bem, efeito placebo quero para mim todo dia. É difícil entender que houve essa melhora, mesmo que o coração não acompanhe isso. O importante é que a qualidade de vida desse indivíduo melhorou, a qualidade que ele não tinha.

Comentário: Inovação Tecnológica e ética em Saúde

Dr. Hans Dohmann – Concordo em gênero, número e grau sobre a importância da inovação tecnológica sempre observando e considerando as regulamentações e as etapas éticas que têm que ser cumpridas.

Como bem disse o professor Sérgio Rego, essa questão do placebo foi extremamente debatida nos últimos anos, ela realmente tem uma argumentação sustentável sob vários pontos de vista diferentes.

Não quero entrar no mérito de uma coisa ou outra, até porque acho que cada situação tem que ser analisada de forma particular. Não teria uma posição fixa a dar. “placebo para todos”. Acho que não é assim. Se olharmos os parâmetros que norteiam os códigos de ética médica, os quatro principais pilares, eles obviamente são fixos, a autonomia, a chance do benefício, do risco e da equidade, eles se apresentam em cada situação de uma forma diferente.

Quero chamar atenção que necessariamente um país tem que relacionar uma coisa com outra. Se por acaso prevalece num país – eu não estou fazendo juízo de direito – a visão de que estudo duplo cego em situação nenhuma é viável, possível, desejável eticamente considerado, então as regulamentações e políticas de inovação tecnológica têm que estar vinculadas a essa visão; senão, vamos pesquisar, lançar as bolas para o mundo, o mundo fará inovação tecnológica e o país perderá porque não teremos condições de completar o processo no Brasil. Ainda vejo uma falta de sincronia, apesar da discussão ética já estar mais madura. Esse processo da CONEP bem ou mal tem dez anos e é positivo; e eu queria dar o testemunho, como

pesquisador, da necessidade do avanço e o quanto é importante para que a Ciência avance em passos firmes e absolutamente dentro do que a sociedade entende como razoável para os seus cidadãos. É o que dá tranqüilidade para o pesquisador, sem dúvida.

Um exemplo radical que não corresponde à realidade mas só para ilustrar claramente o que quero dizer.

Se por um acaso a CONEP viesse a decidir, num exemplo, insisto, completamente louco, que não se pode fazer estudo duplo cego no Brasil de forma alguma, quando ela passasse a seguir essa linha e o recém-criado esforço de incorporação tecnológica do Ministério da Saúde exigisse sempre uma evidência duplo cego, nunca sairíamos do lugar. Esta é minha preocupação porque ambas as discussões estão um pouco longe e temos um monte de coisas para evoluir e não está claro. Isso, sim, posso dizer com tranqüilidade que responde à realidade. Não está claro o que a sociedade quer dos doentes crônicos terminais, sem perspectiva de vida, nada; em qualquer lugar do mundo que houvesse esse grau de evidência, que são poucos nesse cenário, a idéia da compaixão seria algo razoável, como foi aqui no Brasil em relação ao transplante de medula óssea, que foi incorporado antes que as próprias evidências estivessem solidificadas.

E vejam outra situação completamente diferente, para falar só do próprio material que eu mesmo apresentei, a do enfarto agudo onde os resultados existem, algumas controvérsias e dúvidas quando vemos na literatura. Isso não será a mudança definitiva da vida desses pacientes. Então são situações completamente diferentes. Acho que essa coordenação entre o que a sociedade brasileira entende como ético para o seu processo de desenvolvimento com as regras que serão definidas para incorporação tecnológica é absolutamente fundamental para que não fiquemos entregando trabalho, esforço e riqueza para outros países porque fizemos os desenvolvimentos até certo momento e depois não pudemos trazer isso para a sociedade e termos que esperar o dado estrangeiro para fazer.

Isso me preocupa muito. Acho que isso tem a ver diretamente com a qualidade de vida do cidadão e com a riqueza nacional. Essa coordenação talvez seja o que mais me preocupa nesse momento do desenvolvimento tecnológico no Brasil.