

Medicina

Shinya Yamanaka, bioengenheiro

Um mago a REGENERAR

Falamos com o criador de uma técnica revolucionária para transformar células adultas em células estaminais aptas a produzir a maior parte dos tecidos humanos.

Quando Shinya Yamanaka trabalhava como médico estagiário na Universidade de Osaka, no Japão, teve de dar uma injeção ao pai. Sorrindo, para diminuir a dor, este disse ao filho: "Não és lá muito bom nisto, pois não?" "Era um homem bonito, não era como eu. Tinha um cabelo impressionante", recorda Yamanaka, de 53 anos, arrancando sorrisos a um público de jornalistas especializados em ciência durante um recente simpósio realizado em Seul. "Foi o meu pai que me convenceu a estudar medicina. Sem o seu apoio, não estaria aqui."

"Parti vários ossos mais de dez vezes enquanto praticava judo na escola secundária. Não saía do consultório do ortopedista, aquilo parecia-me genial!", afirma, semanas depois, durante uma entrevista telefónica. "Porém, quando me formei, a minha primeira intervenção cirúrgica foi um horror: demorei uma hora a extrair um tumor ósseo. Um bom cirurgião tê-lo-ia feito em dez minutos."

Aconteceu o que seria de esperar: Yamanaka abandonou a cirurgia ortopédica. "Interessante pela investigação quando tratei pessoas com doenças incuráveis, como lesões da medula espinal e reumatismos crónicos. Nessa altura, fui para os Estados Unidos estudar farmacologia." Ao regressar ao Japão, pediu para trabalhar no Instituto de Ciência e Tecnologia de Nara. Ali, deixaram-no iniciar os seus estudos com células estaminais pluripotentes induzidas (iPS, na sigla em inglês), o desafio que lhe abriu o caminho que culminaria com a atribuição do Prémio Nobel da Medicina, em 2012. Os académicos sucessos reconheceram o

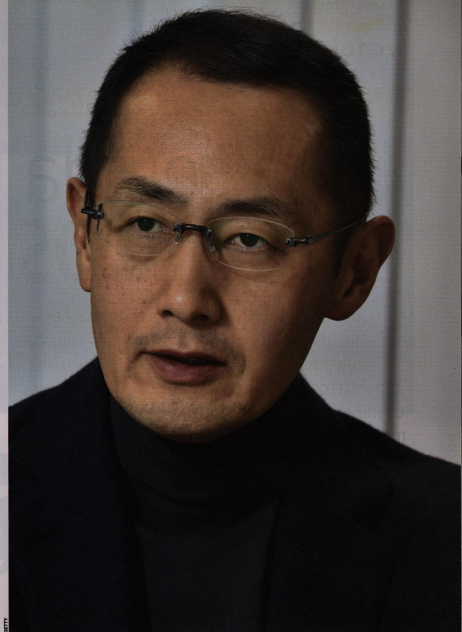
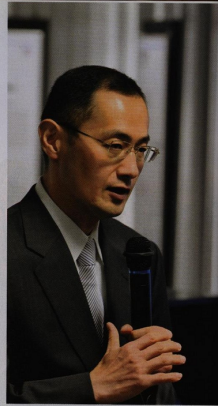
imenso valor da tecnologia criada por Yamanaka, a qual permite evitar a controversa utilização de embriões humanos. Como funciona? Um quarteto de genes induz uma célula adulta a regressar ao estado embrionário, com o potencial de se especializar e fazer parte de qualquer tecido do organismo. O avanço cumpre, assim, dois propósitos em simultâneo: elimina o obstáculo ético e estabelece uma técnica para abastecer a medicina regenerativa de células já em corte.

REBOBINAR O FILME

Juntamente com a sua equipa de investigadores, Yamanaka concentrou a sua atenção em 24 interruptores genéticos que podiam transformar células adultas de rato em iPS. Depois, em 2006, conseguiu engraxear a lista para apenas quatro genes, e usou um retrovírus para os introduzir em animais de laboratório. Os nomes desses interruptores são pouco interessantes (-Myc), mas eles possuem a capacidade de rebobinar o filme do desenvolvimento celular. Passado um ano, Yamanaka demonstrou que também era possível fazê-lo com células adultas extraídas da pele humana.

Em seguida, outros especialistas começaram a anunciar a conversão de células maduras em elementos polivalentes que, depois, passavam a fazer parte do coração, do cérebro, do pâncreas... Este processo é conhecido por "diferenciação" e ocorre, na natureza, através de uma complexa combinação de reações físicas e químicas. Os bioengenheiros aprenderam a copiar a receita em laboratório.

As novas células estaminais iPS já servem



para testar a segurança e eficácia de fármacos, assim como para desenvolver modelos que permitem examinar o modo como certas doenças se manifestam. Dado que poderão, no futuro, ser transplantadas para o próprio paciente que as doou, o processo também deverá eliminar as reações imunológicas que se desencadeiam quando se implantam tecidos provenientes de um embrião.

Porém, nem tudo é um mar de rosas. Segundo a Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos, um dos quatro interruptores genéticos usados por Yamanaka pode produzir cancro. Além disso, o retrovírus que os introduz no organismo pode invadir os cromossomas e sabotar a regulação genética, com efeitos igualmente cancerígenos. Para complicar ainda mais as coisas, existe a possibilidade de as iPS conservarem a memória de células adultas. Yamanaka não se deu por vencido e encontrou novas formas para eliminar a utilização dos vírus e do gene que causa tumores nos animais de laboratório.

"Anteriormente, precisávamos de pele. Agora, só temos necessidade de um pouquinho de sangue", explica. São muitas as aplicações. "Em 2010, quando fundámos o Centro de Investigação e Aplicações de iPS (CIRA), na Universidade de Quioto, apresentámos quatro objetivos para concretizar até 2020: estabelecer a tecnologia básica e assegurar a sua propriedade intelectual; reunir um conjunto de células iPS úteis para a medicina regenerativa; realizar estudos pré-clínicos e ensaios clínicos; contribuir para o desenvolvimento de medicamentos."

A primeira e a segunda metas já foram alcançadas: existem patentes da técnica em mais de trinta países e células iPS de qualidade clínica desde 2013. "Agora, estamos a trabalhar com outros investigadores para avaliar a sua idoneidade. Partindo do princípio de que será confirmada, poderíamos distribuir iPS para serem utilizadas em medicina regenerativa até ao final deste ano."

Há muita expectativa em relação à meta número três: os testes clínicos. O pioneiro neste desafio foi o grupo liderado por outro japonês, Masayo Takahashi, do Centro Riken para Biologia do Desenvolvimento, que preparou células do epitélio pigmentar da retina com outras extraídas da pele de um paciente com degeneração macular, em setembro de 2012. Por sua vez, especialistas do Centro Nacional para a Saúde e o Desenvolvimento Infantil, do Japão, anunciaram, há poucos meses, que tinham obtido células do nervo ótico. Até agora, tinha sido impossível cultivar as finas fibras que formam os axões, filamentos característicos dos neurónios.

POTENCIAL NAS DOENÇAS MENTAIS

"Imagine um mundo em que poderemos dispor de todos os tipos de sangue possíveis com recurso à nossa pele", sugere Yamanaka. "Um mundo em que será normal utilizar eritrócitos artificiais em transfusões. Além disso, as iPS podem transformar-se noutras modalidades de células sanguíneas. Por exemplo, em linfócitos T CD8+ e CD4+, para combater o cancro e a sida, respetivamente."

Outra área com potencial é o estudo das

doenças mentais. Antes de a equipa de Yamanaka ter obtido as iPS, a única forma de estudar o tecido cerebral humano era através da análise post mortem ou de células embrionárias. Agora, a tecnologia permite converter células cutâneas de pacientes com doenças como a de Parkinson em neurónios específicos.

Por fim, relativamente ao quarto objetivo, o desenvolvimento de fármacos, os investigadores do CIRA já confirmaram que é possível criar novas aplicações para substâncias terapêuticas existentes. Por exemplo, o professor Noriyuki Tsumaki revelou na revista Nature que as estatinas (fármacos que reduzem os níveis de colesterol) também podiam funcionar para tratar o nanismo acondroplásico, como comprovou a sua equipa ao analisar os seus efeitos em células iPS transformadas em tecido car-

tilaginoso. "Queremos que as iPS sejam utilizadas em transplantes e na medicina personalizada. Continuaremos também a trabalhar na criação de fármacos para doenças raras e de modelos que desvendem os mecanismos de doenças como o cancro", afirma o Prémio Nobel, confiante.

Os óvulos e os espermatozoides fazem-no quando se combinam para formar um embrião. Ian Wilmut conseguiu quando "deu à luz" a ovelha Dolly, em 1996. Reprogramar uma célula e fazê-la regressar a um estado embrionário não é algo de novo. Porém, foi preciso esperar por Shinya Yamanaka, o médico que não sabia dar injeções, para se poder levar esta tecnologia a um novo e promissor patamar.

A.P.S.