

Estudo sugere que terapia celular para diabetes tipo 1 avançou

Duas pesquisas em andamento na Universidade de São Paulo (USP) avançam o uso da terapia celular, com diferentes abordagens, para o tratamento do diabetes tipo 1 - também conhecido como diabetes infanto-juvenil ou insulino dependente. Os resultados mais recentes das investigações foram apresentados durante o 7º Congresso Brasileiro de Células-Tronco e Terapia Celular, realizado em São Paulo no início de outubro.

No Centro de Terapia Celular (CTC) - um Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) - a estratégia é interromper o processo de destruição do pâncreas que ocorre em portadores de diabetes tipo 1 por meio de um transplante de células-tronco hematopoiéticas retiradas da medula óssea do próprio paciente.

A técnica foi idealizada pelo imunologista Julio Voltarelli, que morreu em março de 2012. A pesquisa continua sob a coordenação de Maria Carolina de Oliveira Rodrigues e Belinda Pinto Simões. Também colabora o endocrinologista Carlos Eduardo Couri.

“Diabetes tipo 1 é uma doença autoimune: o próprio sistema imunológico do paciente ataca as células produtoras de insulina no pâncreas. Quando os sintomas começam a aparecer, é sinal que aproximadamente 80% das células já foram danificadas”, explicou Rodrigues.

Se o processo de destruição for interrompido nesse ponto e as células restantes forem preservadas, segundo a pesquisadora, é possível que o paciente consiga se livrar da dependência de insulina ou pelo menos diminuir as doses. “Não falamos em cura, mas em facilitar o controle da doença e evitar complicações crônicas do diabetes, como retinopatia, nefropatia e neuropatia”, disse Rodrigues.

Com esse objetivo, foi iniciado em 2004 um primeiro protocolo experimental com 25 pacientes. Eles passaram por um procedimento para coletar e isolar células-tronco hematopoiéticas da medula óssea, que foram congeladas. Em seguida, foram submetidos a uma quimioterapia agressiva para destruir o que restava da medula e de todas as células do sangue.

“O objetivo é zerar o sistema imunológico, fazendo com que ele pare de agredir o pâncreas. Em seguida, infundimos as células-tronco congeladas para que elas produzam uma nova medula e novas células sanguíneas”, disse Rodrigues.

LEVANTAMENTO

De acordo com dados apresentados pela pesquisadora durante o congresso, três dos 25 pacientes permanecem até hoje livres de insulina. Outros 18 tiveram de voltar a tomar o hormônio após um período que variou entre seis meses e cinco anos, mas recebem atualmente doses menores do que antes

do tratamento.

Outros quatro pacientes não conseguiram se livrar da insulina e nem reduzir a dose. “Três deles tinham histórico de cetoacidose, uma complicação comum em pacientes com estágio avançado da doença. Provavelmente, esses voluntários que não reagiram ao tratamento já não tinham mais células produtoras de insulina para serem salvas”, contou Rodrigues.

Com base nos dados preliminares do primeiro experimento, a equipe iniciou um novo protocolo em 2010. “As análises indicaram que a quimioterapia não foi forte o suficiente para destruir todas as células sanguíneas em alguns pacientes, então estamos testando um tratamento ainda mais agressivo”, disse.

Até o momento, apenas dois voluntários foram submetidos à quimioterapia e ao transplante. A equipe aceita inscrições de novos candidatos maiores de 18 anos e diagnosticados há menos de cinco meses. Os interessados devem enviar e-mail para tmoautoimune@gmail.com.

Paralelamente, em outro protocolo experimental iniciado em 2008, os pesquisadores do CTC tentaram modular o sistema imunológico de oito pacientes diabéticos por meio de aplicações de células mesenquimais. “Essas células estão presentes em praticamente todos os órgãos do corpo humano e auxiliam no suporte dos tecidos, ajudam na nutrição e produzem fatores de crescimento. Nós as retiramos da medula óssea apenas para facilitar a coleta”, disse Rodrigues.

Nesse caso, as células mesenquimais são retiradas de um parente do paciente diabético. A expectativa dos cientistas é que elas consigam combater a inflamação no pâncreas e ajudar na regeneração do órgão. “Existe ainda uma terceira hipótese, menos provável, de que as células mesenquimais seriam capazes de migrar e de se diferenciar em células do pâncreas produtoras de insulina. Isso ainda precisa ser estudado”, disse.

A resposta, no entanto, não foi animadora nos primeiros pacientes tratados e a equipe pretende iniciar um novo experimento em 2013. “A ideia é aplicar quantidades maiores de células mesenquimais. Como é um tratamento de baixa toxicidade e não envolve quimioterapia, poderemos testar em pacientes entre 5 e 35 anos”, disse Rodrigues.

CÁPSULA

No Núcleo de Terapia Celular e Molecular (Nucel), coordenado pela professora Mari Cleide Sogayar e vinculado ao Instituto de Química e à Faculdade de Medicina da USP, a estratégia é encapsular as ilhotas pancreáticas - conjuntos de células produtoras de insulina - com um material biocompatível capaz de evitar a rejeição após ser aplicado no organismo do diabético. “O método tem funcionado muito bem nos testes com animais. Implantamos ilhotas de ratos em camundongos para provar que a cápsula é mesmo capaz de evitar a destruição das células pelo sistema imunológico”, disse Sogayar.

As cápsulas contendo ilhotas de rato são implantadas no peritônio, membrana que reveste a parte interna da cavidade abdominal e recobre órgãos como o estômago e intestino. “Evitamos mexer com o pâncreas, pois ele é muito sensível e se inflama com facilidade. As ilhotas passam a produzir insulina em outra região”, explicou.

Após o tratamento, os camundongos diabéticos livraram-se completamente da insulina, segundo Sogayar. “Depois de 250 dias, retiramos as cápsulas dos animais por meio de uma lavagem do peritônio e conseguimos mostrar que as ilhotas estavam intactas. Os camundongos, por outro lado, voltaram a ficar diabéticos”, disse.

Como um camundongo vive aproximadamente um ano, é possível afirmar que o tratamento mostrou eficácia por quase toda a vida do roedor. “Mas em humanos, se for necessário, as cápsulas podem ser substituídas depois de algum tempo”, disse a pesquisadora.

DISPOSITIVO

Para facilitar esse procedimento, a equipe do Nucel trabalha, em colaboração com a empresa CellProtect (spin-off do Nucel), no desenvolvimento de um dispositivo, provavelmente subcutâneo, que armazenaria as cápsulas com as ilhotas e funcionaria como um pâncreas artificial. “Um tubo ficaria para fora da pele e facilitaria a substituição das cápsulas, quando necessário. Mas primeiro precisamos descobrir como manter a irrigação sanguínea no local. Uma possibilidade seria usar fatores peptídicos como o VEGF (vascular endothelial growth factor) recombinante, que já é produzido pelo Nucel”, disse Sogayar.

Embora a ideia de encapsular as ilhotas tenha sido desenvolvida em pesquisas internacionais, a equipe coordenada por Sogayar conseguiu aperfeiçoar o método e criou um novo material biocompatível contendo uma proteína chamada laminina, que foi patenteado com o nome de Bioprotect. “A grande vantagem em relação ao transplante de ilhotas, feito com células de um doador humano cadáver para o paciente diabético tipo 1, é que as cápsulas dispensam o uso de drogas imunossupressoras, que possuem efeitos colaterais importantes. Além disso, há poucos doadores de órgãos”, disse Sogayar.

“No futuro, a ideia é transplantar cápsulas contendo células-tronco diferenciadas em células produtoras de insulina ou, até mesmo, ilhotas de porcos em humanos”, disse Sogayar.

Fonte: Portal Terra, com informações da Agência Fapesp.