

## WEEKEND

### **Joaquim Sampaio Cabral: "O aumento da longevidade só se justifica com qualidade de vida"**

Órgãos bio-artificiais ou gerados através de impressão 3D. Pulmões transplantados de uma espécie para outra. Células estaminais combinadas com genes antienvhecimento. Um mundo que parece ficção científica, mas não é. É a medicina regenerativa à procura da longevidade e até da imortalidade. É sobre isso que fala Joaquim Sampaio Cabral, fundador do Departamento de Bioengenharia no IST.



Mariline Alves



**Lúcia Crespo [lcrespo@negocios.pt](mailto:lcrespo@negocios.pt) | Mariline Alves - Fotografia**

*03 de julho de 2020 às 11:00*

**Órgãos bioartificiais ou gerados através de impressão 3D. Pulmões transplantados de uma espécie para outra. Células estaminais combinadas com genes antienvhecimento. Um mundo que parece ficção científica, mas não é. É a medicina regenerativa à procura da longevidade e até da imortalidade. É sobre isso que fala Joaquim Sampaio Cabral. Fundador do**

## **Departamento de Bioengenharia no Instituto Superior Técnico (IST) e do Instituto de Bioengenharia e Biociência, colocou desde cedo a engenharia bioquímica ao serviço da medicina. Foi um dos oradores no ciclo "Longevidade: Precisão, Implicações Sociais, Regeneração", uma iniciativa que decorreu nos meses de maio e junho na Culturgest.**

### **O que o levou a dedicar-se à área da medicina regenerativa?**

Tenho formação de base em engenharia química, mas estive sempre próximo da área das ciências da vida e da saúde, muito motivado pelos avanços da bioquímica e da biologia de desenvolvimento, sobretudo em torno das células estaminais. Por volta do ano 2000, criei uma área de investigação e de ensino em terapias celulares e medicina regenerativa no Instituto Superior Técnico. Em 2007, chegámos a ter um projeto com o IPO (Instituto Português de Oncologia) de Lisboa e com o Centro de Histocompatibilidade do Sul. Utilizávamos as designadas células estaminais mesenquimatosas, que têm excelentes propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, na chamada doença do enxerto contra o hospedeiro – ocorre quando há uma complicação após um transplante de medula e as células do dador atacam as do tecido do transplantado. As tais células estaminais são obtidas a partir da medula do dador, mas também podem ser extraídas do cordão umbilical ou da placenta – considerados resíduos hospitalares. Num recém-nascido, o número de células estaminais mesenquimatosas é muito superior ao que existe num adulto. Ou seja, num bebé, há uma célula deste tipo em cada dez mil células de medula óssea; numa pessoa com 80 anos, essa proporção é de uma em dois milhões.

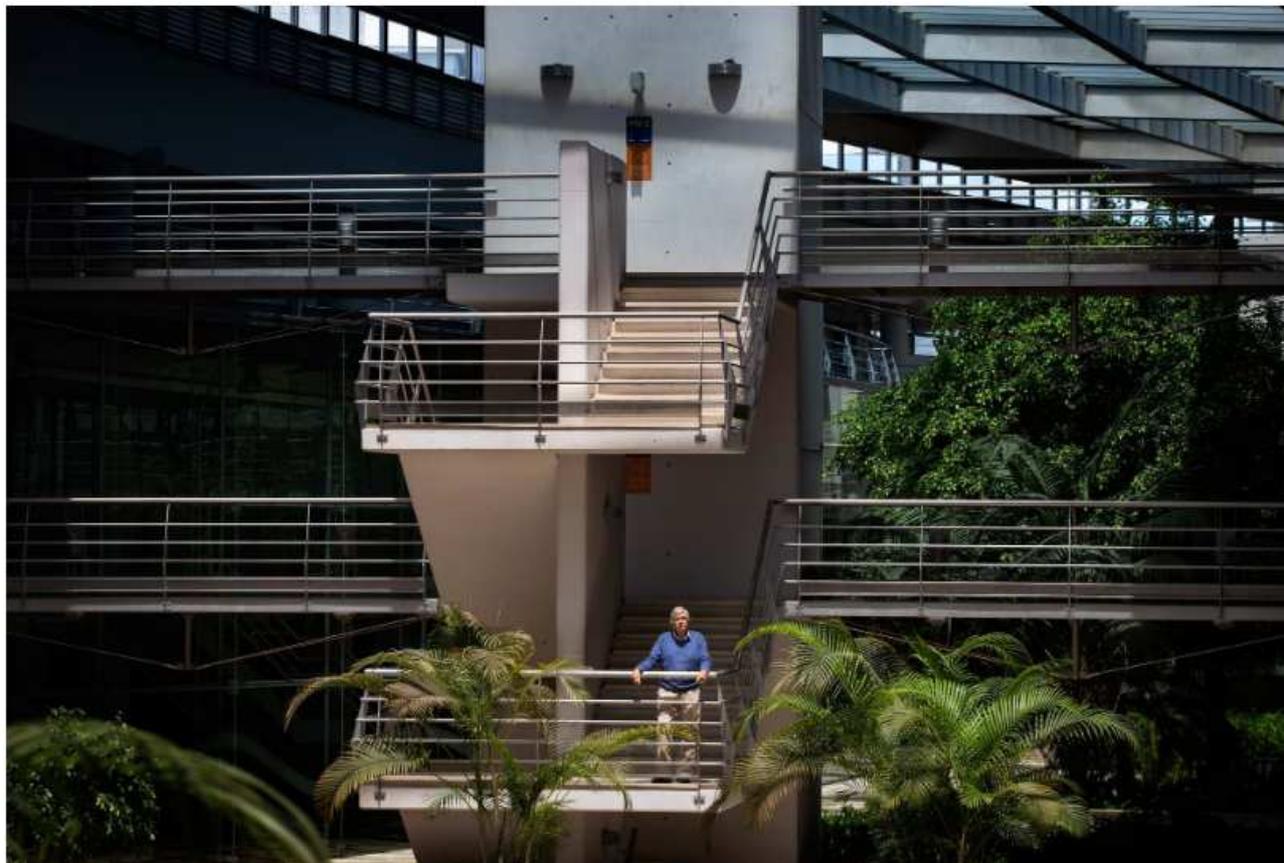
### **Devemos então preservar o cordão umbilical e a placenta?**

As empresas ou bancos públicos geralmente guardam o sangue, mas para tratar a doença do enxerto contra o hospedeiro é preferível usar a matriz, ou seja, o próprio cordão. Existem alguns constrangimentos neste tratamento, uma vez que é necessário um milhão de células por quilo de paciente. Ou seja, se a pessoa pesar 70 quilos, precisa de 70 milhões de células. E geralmente são aplicadas duas infusões. Para gerar essa quantidade, fazemos aquilo que se designa por expansão, ou seja, produzimos "ex vivo" as células, em biorreatores, e vamos multiplicando até termos a dose necessária para o tratamento.

### **Já não realizam esse procedimento?**

Uma vez que o número de células (produto celular) necessárias para um dado tratamento é obtido "ex vivo", é considerado um ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product – Produto Medicinal de Terapia Avançada) e por isso tem de estar devidamente enquadrado na legislação europeia e portuguesa, e a legislação portuguesa é mais restritiva. Por exemplo, para libertarmos esse produto celular, é-nos exigido – e bem – um diretor de qualidade em permanência, e esse diretor tem de ser um especialista farmacêutico. Em Espanha, por exemplo, pode ser um biólogo. Enquanto instituto académico, temos uma missão de ensino, investigação, inovação e até de transferência de tecnologia, mas não temos uma missão de produção, pelo que não contrataríamos um diretor de qualidade para

a manufatura de um produto. Contudo, apoiamos a criação de startups que fizeram esse percurso (de produção de células estaminais) ou que o estão a fazer.



### **Algumas startups foram, inclusivamente, geradas no vosso instituto.**

Algumas tiveram origem no nosso instituto, umas acabaram por fechar, outras continuam ativas. Uma delas foi a Cell2B, formada por quatro alunos de doutoramento do meu grupo. A empresa não obteve o capital necessário para maiores investimentos e acabou por encerrar. Alguns dos seus fundadores estão agora noutras companhias, nomeadamente na Stemlab, detentora da Crioestaminal, que começou por ser uma empresa de conservação de sangue do cordão umbilical, mas ultimamente evoluiu para outras atividades, em especial na área das células estaminais mesenquimatosas.

### **O Estado não deveria estar mais implicado nesta área?**

Acho que sim. Claro que as empresas "aproveitam a oportunidade", e o nosso instituto até tem uma forte ligação ao setor privado nacional, sobretudo internacional. Mas há países onde, além das empresas, o Estado também intervém. O conhecimento, nas suas múltiplas valências, deveria ser realmente mais aproveitado pelo setor público. E a medicina regenerativa é uma área emergente, que tem características multidisciplinares – envolve as ciências da vida, da física e da engenharia. A ideia é desenvolver substitutos funcionais de células, tecidos e órgãos para reparar, substituir ou melhorar a função biológica perdida face a anomalias congénitas, lesão, doença ou envelhecimento. É aqui que entra a longevidade.

## **Ou seja, é possível retardar o envelhecimento?**

Sim, é possível retardar o envelhecimento, com terapias moleculares e celulares e através da criação de órgãos de substituição. Neste caso, falamos de transplante e regeneração de órgãos. E sempre com o grande objetivo de melhorar a qualidade de vida. A longevidade deve ser acompanhada de qualidade de vida!

## **A imortalidade é uma possibilidade de facto?**

Eventualmente. Há um investigador da Universidade de Cambridge que se dedica a este tema há muito tempo, chama-se Aubrey de Grey, é bastante polémico, mas levanta questões interessantes. Um dos objetivos dos cientistas que estudam a longevidade (ou a nova área da gerociência) é perceber o que é que acontece no processo de envelhecimento. Ou seja, querem compreender a longevidade e entender como é que essa longevidade tem aumentado ao longo dos anos. Enquanto na Idade da Pedra, e nos séculos seguintes, a expectativa de vida oscilava entre 20 e 34 anos, no triénio passado (2016-2018) pessoas com 65 anos tinham uma esperança média de vida de quase 81 anos, um aumento de ano e meio em relação ao triénio 2008-2010. E um acréscimo de quase cinco anos face a 1960! Falo de Portugal, mas estes números podem ser transpostos para todo o mundo ocidental.

*Neste momento, já não é tão polémico dizer-se que o envelhecimento é uma doença.*

## **Daqui a 20 anos, pessoas centenárias não serão exceção.**

Nessa altura, será eventualmente mais comum termos pessoas com 120 anos... O que é então o processo de envelhecimento? É uma acumulação gradual de danos moleculares e celulares que conduz à degeneração dos tecidos. Uma das consequências é a diminuição da imunidade e o potencial desenvolvimento de várias doenças. Estão aqui implicados fatores genéticos, outros não genéticos e alguns ambientais, como a exposição a toxinas, a poluentes e a produtos químicos. Será que um dia seremos imortais? Penso que podemos caminhar para isso, retardando o processo de envelhecimento. Neste momento, já não é tão polémico dizer-se que o envelhecimento é uma doença.

## **Como assim?**

Inicialmente, também fui surpreendido por essa afirmação. A questão é controversa e eu coloco-a para ser provocador. Se nos detivermos na definição de doença, percebemos que se trata de uma condição do corpo ou de partes do corpo que prejudica o funcionamento normal e que geralmente se manifesta através de sinais distintos em resposta a fatores ambientais, agentes infecciosos, anomalias genéticas ou a uma combinação destes fatores. Ora, a maioria dos sintomas do processo de envelhecimento enquadra-se nesta definição. Claro, há muitos médicos e cientistas que contestam e defendem que o envelhecimento não é uma doença, porque realmente não é uma disfunção.

*Uma das técnicas mais simples para promover a longevidade é a dieta. A restrição calórica retarda e previne as doenças, porque neutraliza os efeitos de oxidação, de inflamação, intoxicação e stress.*

## **Do ponto de vista científico, quais as técnicas mais avançadas para a promoção da longevidade?**

Algo muito simples, e não falo de uma técnica avançada, é a dieta! A restrição calórica retarda e previne as doenças, porque neutraliza os efeitos de oxidação, de inflamação, intoxicação e stress. Há estudos que indicam que ratos alimentados com uma dieta baixa em calorias têm uma redução na incidência de doenças relacionadas com a idade. E também podemos aprender muito com a natureza! Determinadas espécies, como lagartos e salamandras, conseguem regenerar membros inteiros em poucos dias. Muitas destas espécies são quase um embrião permanente e têm uma grande quantidade de células estaminais: 20% do total das células das minhocas são células estaminais. No ser humano, a imortalidade biológica está presente nas células das linhas germinativas, óvulos e espermatozoides. E, além das células embrionárias, começou a falar-se recentemente nas chamadas células estaminais pluripotentes induzidas, obtidas por reprogramação de células da pele (fibroblastos). A resposta, do ponto de vista científico e tecnológico, estará então na medicina regenerativa. Costumamos apontar três desenvolvimentos ou tecnologias: para reparar, existem as células estaminais; para substituir, temos os órgãos de substituição que regeneram os órgãos; e, para rejuvenescer, recorreremos à parabiose, ou seja, à utilização de sangue mais novo – embora esta área seja muito polémica.

## **Em que medida é que a chamada parabiose já é utilizada?**

Muitos destes avanços científicos são feitos através de experimentação animal. Nos últimos anos, observou-se, em estudos feitos em Stanford e Harvard, que animais mais velhos, ao receberem transfusões de sangue de animais jovens, apresentam uma regeneração dos seus tecidos e órgãos. O oposto também é verdadeiro: os animais jovens que recebem transfusões de sangue de animais velhos têm um envelhecimento acelerado. Estas questões levantam, claro, problemas éticos. Aliás, a FDA (Food and Drug Administration) proibiu a prática em humanos. Mas há uma outra estratégia, essa sim aprovada pelos reguladores, baseada na identificação dos fatores específicos responsáveis pelos efeitos do sangue jovem para restaurar os tecidos. Foram descobertos vários tipos de moléculas, nomeadamente uma molécula chamada "fator de diferenciação do crescimento 11", que, quando injetada em ratos idosos, produz efeitos regenerativos de sangue jovem, revitalizando o coração, o cérebro, os músculos, etc. Atualmente, estão a ser desenvolvidas terapias moleculares à base deste tipo de moléculas, precisamente para restaurar a capacidade regenerativa.

## **Restaurar e não rejuvenescer, ainda que na prática seja sobre isso que falamos.**

No fundo, a ideia é reverter ou prevenir doenças relacionadas com o envelhecimento, ou seja, ao alcançar efeitos regenerativos em vários órgãos, diminuámos algumas doenças associadas ao envelhecimento, tais como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, entre outras.



### **Há pouco, perguntava-lhe se a imortalidade seria possível, agora pergunto se é desejável.**

Penso que não, a vários níveis, começando pela limitação de vivermos num planeta que não se expande, e onde há falta de recursos alimentares e naturais, bem como de condições sanitárias em vários continentes. Stephen Hawking, no seu último livro, "Brief Answers to the Big Questions", preconiza a ida de seres humanos para outros planetas, dada a dimensão finita da Terra. Quiçá, num futuro... Temos também de ter em conta que o aumento da longevidade só se justifica se existir qualidade de vida, não vale a pena prolongar a vida de uma pessoa centenária presa a uma cama só porque sim. Prolongar só por prolongar, acho que não vale a pena.

*Podemos utilizar células estaminais para alcançar uma maior longevidade, mas, ao promovermos essa longevidade, podemos estar também a desencadear mecanismos de cancro.*

### **Com o prolongamento da vida, existe também maior probabilidade de doenças?**

Sim, as células comunicam entre si nos processos de envelhecimento e de regeneração, e este sistema de comunicação diminui com a idade. Quando os tecidos estão lesionados, excretam proteínas, citocinas e outros fatores que atraem as células estaminais. Estas células deslocam-se para o local danificado, coordenam a reparação do tecido e restabelecem a sua função normal. E é aqui que sobressai o binómio envelhecimento-cancro. Será que o cancro e o envelhecimento têm características antagónicas? Sabemos que as células cancerígenas são hiperativas, apresentam muitas mutações, têm uma divisão celular rápida e consomem muita energia. Já as células envelhecidas são de baixa atividade, têm pouca capacidade de divisão celular, apresentam reduzida capacidade de produção e consomem pouca energia. Portanto, são antagónicas, neste sentido, mas estão contudo interligadas, uma vez que partilham características biológicas comuns (como a danificação do ADN, as alterações genéticas e a instabilidade genómica). A longevidade requer uma proliferação celular. Podemos utilizar células estaminais para alcançar uma maior longevidade, mas, ao promovermos essa longevidade, podemos estar também a desencadear mecanismos de cancro. Há aqui um equilíbrio ténue a manter.

### **E isso cria desafios vários, até do ponto de vista dos sistemas de saúde.**

Sem dúvida. Outro aspeto importante no envelhecimento é a sua interação com a genética, já que estão aqui implicados mecanismos em termos de promoção da longevidade. Há certos genes envolvidos na determinação da vida útil. Por exemplo, em dadas espécies de nemátodos, que têm cerca de um milímetro de comprimento, 1% dos genes são genes participantes no envelhecimento e na longevidade. Se bloquearmos a sua ação, a vida do nemátodo aumenta 25%. Esses genes antienvelhecimento são muitas vezes supressores da idade... É curioso, na mitologia grega, há três deusas que determinam o destino: Klotho, Lachesis, Atropos. Entre elas, a deusa Klotho é aquela que gere e controla o tempo de vida. Então, recentemente, os cientistas designaram por Klotho um gene supressor da idade. Verificaram que quando esse gene é "superexpresso" em ratos há um prolongamento da sua vida. Já quando a sua expressão é interrompida ou reprimida, existe um envelhecimento prematuro. Por isso, a conjugação das células estaminais com os genes antienvelhecimento constitui, de facto, uma abordagem científica que pode ser usada como terapia para aumentar a longevidade.

### **Há todo um mundo que parece ficção, mas não é.**

Não é. Estas metodologias estão demonstradas a nível biológico, ainda que em modelos animais. Em termos de transplante de órgãos, sabemos que estes procedimentos são limitados pelo número de órgãos compatíveis e disponíveis, e essa limitação leva à morte. É uma questão de sobrevivência. Voltamos à medicina regenerativa, através da chamada engenharia de órgãos, utilizando impressão 3D: criamos uma matriz, ou seja, geramos o esqueleto tridimensional do órgão, fazemos a sua impressão, utilizando para tal polímeros sintéticos biocompatíveis absorvíveis pelo organismo, e polímeros naturais (proteínas

humanas, colagénio). De seguida, povoamos a matriz artificial com células estaminais humanas. Temos assim o processo de celularização, com o objetivo de crescer e diferenciar essas células, de modo a regenerar um órgão a implantar numa pessoa. Esta é uma área em franco desenvolvimento: falamos dos chamados órgãos de substituição, ou seja, dos órgãos bioartificiais.



### **E isso já é uma realidade?**

Nos Estados Unidos, o Wake Forest Institute for Regenerative Medicine (WFIRM), na Carolina do Norte, desenha todo o tipo de órgãos, apresenta uma panóplia de órgãos criados em laboratório – 40! E esta tecnologia já foi aplicada há mais de 10 anos num doente do foro urológico, com a implantação de uma bexiga bioartificial.

### **Os homens-máquina estão aí.**

Quase. Existe ainda uma outra técnica, a chamada recelularização de órgãos a partir de dadores cadáveres. Neste caso, em vez de uma matriz com polímeros naturais ou sintéticos, obtemos uma estrutura natural que depois é recelularizada. Ou seja, utilizamos por exemplo o coração do dador cadáver, retiramos as células dessa matriz, removemos o tecido morto e ficamos com uma estrutura acelular, que depois é cultivada com células estaminais. Além disso, ensaios experimentais da Universidade de Harvard indicam que é possível obter estas matrizes a partir de órgãos de animais, e não apenas de seres humanos. Podemos eventualmente utilizar pulmões de porco, descelularizamos a estrutura e recelularizamos com células humanas... Existe ainda uma outra abordagem, a

humanização de órgãos de porco, o xenotransplante, isto é, o transplante de órgãos de um animal para um humano – e, uma vez mais, tendo o porco como modelo. Algumas universidades norte-americanas têm lançado programas de xenotransplante de coração, de rins e pulmão. São processos que se mantêm na academia, ainda não estarão na clínica, mas caminha-se para tal. Parece ser tudo ficção científica, mas, repito, não é.

### **A longevidade não será para todos, podendo agudizar as desigualdades sociais.**

Sim, sobretudo nos Estados Unidos, onde os sistemas de saúde são mais frágeis e muito dependentes de seguros de saúde. Nada disto pode ser conduzido levemente. Uma coisa é fazer investigação e ter acesso ao conhecimento, outra é a prática, que tem de ser enquadrada nos sistemas sociais, económicos e de saúde. Por exemplo, será que o nosso Serviço Nacional de Saúde (SNS) teria um programa para apoiar estas temáticas? Provavelmente não, é preciso estabelecer prioridades, e essas estão muito bem definidas, tal como observamos na situação de pandemia atual: salvar vidas. Uma vez mais, tudo isto valerá a pena se a longevidade for acompanhada por qualidade de vida.

### **Viver mais, mas não a todo o custo.**

Exato, trata-se de fazer ciência com consciência.

*Falta alguma comunicação entre a academia e o meio empresarial, ainda que atualmente o cenário seja muito melhor.*

### **Colocou sempre a engenharia ao serviço da medicina? Foi, por exemplo, um dos fundadores do iBET (Instituto de Biologia Experimental e Tecnológica).**

Sim, com o meu amigo e colega Manuel Carrondo, que foi o grande promotor desta instituição. Nos anos 1980, fiz um pós-doutoramento em Engenharia Bioquímica no MIT, em Cambridge Massachusetts. Encontrei-me lá com o Professor Manuel Carrondo e começámos então a pensar que seria interessante apostar na área da biotecnologia em Portugal. Aliás, até foi durante a maratona dos Jogos Olímpicos em Los Angeles, em 1984. Enquanto o Carlos Lopes era medalhado, nós estávamos a discutir a criação do iBET... Na fundação do instituto, estiveram também envolvidos outros colegas e responsáveis científicos, como António Xavier, Augusto Medina e Carlos Portas. Foram tempos realmente memoráveis e únicos!

### **Como avalia a comunicação entre a academia e o meio empresarial?**

O iBET cumpre essa missão muito bem. De um modo geral, falta alguma comunicação, ainda que atualmente o cenário seja muito melhor. Posso dizer que, depois do meu doutoramento, recebi um convite de uma companhia farmacêutica portuguesa, que tinha apenas um doutorado nos quadros. Pouco tempo antes, eu visitara, nos Estados Unidos, a Schering-Plough, companhia que produzia uma molécula anti-inflamatória, o interferão alfa, um dos primeiros produtos biotecnológicos gerados por engenharia genética, usado em várias doenças oncológicas e hematológicas. Nessa tal empresa, existiam 250 doutorados. E eu só pensava: vou "enterrar-me" numa indústria que tem apenas um doutorado, como é que vamos competir com 250? Recusei o convite, ainda que muito honroso, e foi nessa altura que a carreira académica ficou traçada na minha vida

profissional. Felizmente, a situação em Portugal mudou bastante, hoje temos uma indústria farmacêutica mais competitiva, temos uma Bial, e a comunicação entre a academia e o meio empresarial está realmente mais forte.