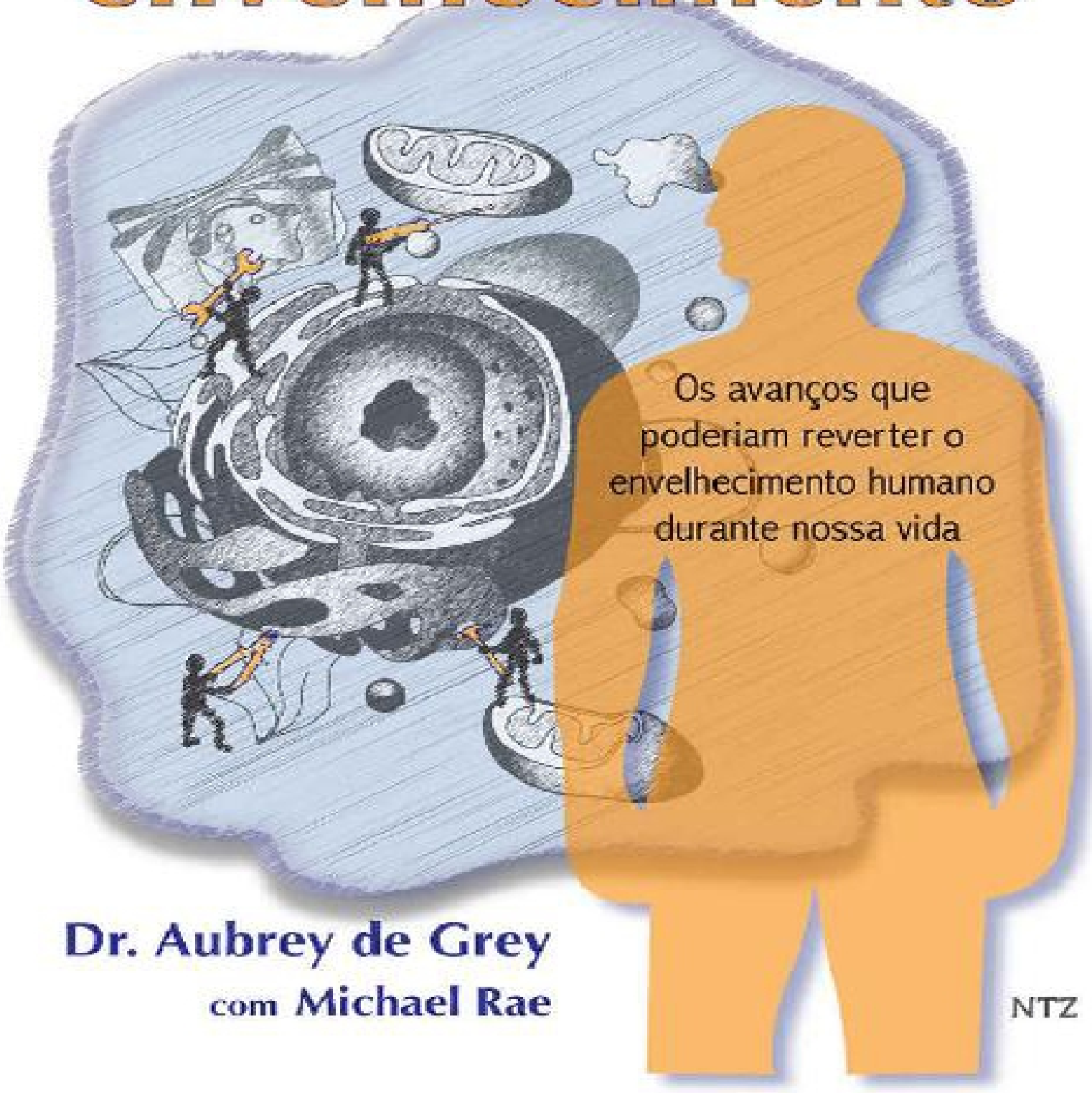
O fim do envelhecimento



Os avanços que poderiam reverter o envelhecimento humano durante nossa vida

Dr. Aubrey de Grey

com **Michael Rae**

NTZ

DR. AUBREY DE GREY COM
MICHAEL RAE

O FIM DO ENVELHECIMENTO

OS AVANÇOS QUE PODERIAM REVERTER O ENVELHECIMENTO HUMANO DURANTE NOSSA VIDA

TRADUÇÃO:
NINA TORRES ZANVETTOR
NICOLAS CHERNAVSKY

1ª EDIÇÃO

VALINHOS
NTZ
2018

OceanofPDF.com

Copyright © NTZ, Valinhos 2018

Fica totalmente proibida qualquer forma de reprodução, distribuição, comunicação pública ou transformação total ou parcial desta obra sem a permissão escrita dos titulares dos direitos.

Título original:
Ending aging: the rejuvenation breakthroughs that could reverse human aging in our lifetime
Copyright © Aubrey de Grey, 2007
Publicado com autorização de Aubrey de Grey
Todos os direitos reservados

Tradução de Nina Torres Zanvettor e Nicolas Chernavsky

Edição e revisão de Nina Torres Zanvettor e Nicolas Chernavsky

Desenho da capa: Anne Corwin

Primeira edição 2018

NTZ

Valinhos/SP - Brasil

Contato:
Telefone: +55 19 99429-4741
E-mail: ninatzanvettor@gmail.com

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Angélica Ilacqua CRB-8/7057

De Grey, Aubrey

O fim do envelhecimento : os avanços que poderiam reverter o envelhecimento humano durante nossa vida [livro eletrônico] / Aubrey de Grey com Michael Rae ; tradução de Nina Torres Zanvettor, Nicolas Chernavsky. -- Valinhos : NTZ, 2018.

ISBN 978-85-54106-01-0 (Mobi)
ISBN 978-85-54106-00-3 (Epub)
Título original: Ending Aging: the rejuvenation breakthroughs that could reverse human aging in our lifetime

1. Longevidade 2. Envelhecimento - Aspectos moleculares 3. Biotecnologia I. Título II. Rae, Michael III. Zanvettor, Nina Torres IV. Chernavsky, Nicolas

18-0685 CDD 612.68

Índices para catálogo sistemático:

1. Envelhecimento

OceanofPDF.com

Aubrey dedica este livro da seguinte forma: "Às dezenas de milhões de pessoas cujo escape ilimitado do envelhecimento depende das atitudes que tomarmos hoje."

Michael dedica este livro da seguinte forma: "Às duas chamas que me inspiraram durante este trabalho. A April Smith, por irromper, como Atena, das profundezas secretas da minha mente, precipitando fogo grego no meu coração maniqueísta, reacendendo as brasas fumegantes que eu pensava estarem há muito tempo apagadas, e abrindo a possibilidade de um amanhã infinito compartilhado; e ao Dr. Aubrey de Grey, por levar de forma incansável e corajosa o fogo de Prometeu para um mundo que ainda treme sob o inverno da morte e deterioração relacionadas ao envelhecimento, atiçando as faíscas que devemos transformar em uma grande fogueira que eliminará suas trevas obscurecedoras e derreterá sua garra gelada."

OceanofPDF.com

Sumário

Prefácio

Parte 1

1. O momento "eureca"

2. Acordem: o envelhecimento mata!

3. Desmistificando o envelhecimento

4. Aplicando a engenharia ao envelhecimento

Parte 2

5. O colapso das usinas de energia das células

6. Saindo do sistema

7. Aperfeiçoando os incineradores biológicos

8. Libertando-se das teias de aranha celulares

9. Quebrando as algemas do AGE

10. Acabando com os zumbis

11. Trocando células velhas por novas

12. Mutações nucleares e a derrota total do câncer

Parte 3

13. Indo daqui até lá: a guerra contra o envelhecimento

14. Abrindo nosso caminho rumo a um futuro sem envelhecimento

15. Títulos de guerra para a campanha contra o envelhecimento

Notas

Notas de tradução

Glossário

OceanofPDF.com

Prefácio

A revolução biomédica descrita neste livro ainda está um pouco longe — pelo menos algumas décadas, ou talvez mais. Então por que — vocês podem se perguntar — devemos nos preocupar com isso agora?

A resposta é simples: assim que vocês souberem o que tenho a dizer, vão querer ajudar a antecipar esta revolução, e alguns de vocês transformarão esse desejo em ações concretas. Quanto mais pessoas estiverem informadas sobre o que já pode ser previsto na luta contra nosso inimigo mais antigo, o envelhecimento, mais rápido se tornará aceitável "assumir-se" como um fervoroso adversário do envelhecimento, e então será inaceitável não fazê-lo. Não estamos próximos o suficiente desta revolução a ponto de colocar prazos exatos quanto a sua chegada, mas *estamos* próximos o suficiente para que as atitudes que tomamos hoje (ou a falta destas) influenciem a data na qual o envelhecimento será derrotado.

Na verdade, estamos neste ponto já há alguns anos. Portanto, poderia-se argumentar que eu deveria ter escrito este livro antes. Bem, talvez seja verdade — mas há um contra-argumento: ano a ano, desde que desenvolvi os conceitos chaves descritos aqui, ocorreram avanços no laboratório. Cada um destes avanços fortaleceu o argumento de que o esquema geral será bem-sucedido, e então o livro como um todo é mais convincente do que poderia ter sido há um ou três anos. De fato, sem os árduos esforços de um grande número de cientistas dentro e fora da biogerontologia, meu plano para derrotar o envelhecimento não poderia existir.

Outra razão pela qual este livro só foi escrito agora é uma razão muito comum: livros não se escrevem sozinhos, e tenho passado todo meu tempo hábil ocupado com outros trabalhos para avançar na missão antienvelhecimento. Sem dúvida, vocês não teriam esse livro em suas mãos hoje se não fosse pelo trabalho árduo de meu assistente de pesquisa Michael Rae, que dedicou grande parte do ano de 2006 ao livro: ele pode ficar com o crédito pela maior parte do texto da Parte 2.

Michael não é a única pessoa sem a qual este livro não poderia existir. Agradeço a Peter Ulrich por examinar meticulosamente a fascinante história que envolveu trabalho paciente, raciocínio brilhante e também um pouco de sorte na pesquisa científica por trás do desenvolvimento do alagebrium. Quaisquer mal-entendidos nesta parte da história são responsabilidade do Michael. Um agradecimento especial vai para nossa equipe gráfica, que preparou as ilustrações: Bram Thijssen, Bryan English, Benjamin Martin, Tyler Chesley, Zachary Bos, Hoyt Smith, e seu coordenador, Jeff Hall. Além disso, Michael e eu recebemos excepcional ajuda editorial de Anne Corwin, David Fisher e Reason, voluntários da Fundação Matusalém. Nosso agente, John Brockman, e sua equipe foram tremendamente eficientes em guiar o livro ao longo do processo de publicação ao redor do mundo, e nosso editor na St. Martin's, Phil Revzin, também forneceu contribuições editoriais inestimáveis. E finalmente, meu trabalho neste livro, assim como todas as minhas contribuições à cruzada contra o envelhecimento, dependeu imensamente do suporte intelectual e emocional inabalável da minha amada esposa, Adelaide Carpenter.

Espero que este livro agrade a uma ampla gama de leitores; se isso ocorrer, a maioria dos leitores não serão biólogos e certamente não serão biogerontologistas. Alguns, porém, serão pessoas com conhecimento especializado nestas áreas. A este grupo eu gostaria de deixar claro desde o início que, ao apresentar as SENS — as "Estratégias para a Construção de um Envelhecimento Negligenciável" (em inglês, *Strategies for Engineered Negligible Senescence*) — para o público geral, não fui capaz de entrar em detalhes sobre *todas* as minúcias da parte científica relevante, e vocês com certeza identificarão aspectos das SENS que, se o que vocês lessem aqui fosse tudo o que houvesse para ser lido sobre o assunto, pareceriam falhos. Somente quero lembrá-los agora de que este livro *não* é tudo o que há para ser lido sobre as SENS, e que, se notarem algo que pareça ser uma objeção óbvia ao que digo, seria uma boa ideia consultar meu trabalho acadêmico publicado (e de preferência me consultar pessoalmente também) antes de descartá-lo.

Porém, o que se descreve acima aplica-se somente a "erros" por omissão, é claro. Quaisquer outros erros são, e aceito isso completamente, minha exclusiva responsabilidade.

OceanofPDF.com

Parte 1

OceanofPDF.com

1

O momento "eureca"

Hotel Marriott, cidade de Manhattan Beach (Califórnia - EUA).
25 de junho de 2000.
4 horas.
Da madrugada.

Eram 4 horas da madrugada na Califórnia, mas meu corpo insistia em me lembrar que era meio-dia em Cambridge. Eu estava exausto por causa do voo intercontinental e de um dia gasto em debates com algumas das personalidades mais influentes da biogerontologia, em uma reunião fechada de discussão para gerar ideias para combater o envelhecimento. O biólogo evolutivo Michael Rose estava lá, assim como os pesquisadores de restrição calórica Richard Weindruch e George Roth, o nanotecnólogo Robert Freitas e muitos outros. Mas eu não conseguia dormir: além da incompatibilidade entre o relógio biológico e o geográfico, eu estava frustrado com o que eu considerava ter sido um dia inteiro de fracasso em fazer qualquer progresso real para a criação de um plano antienvelhecimento concreto e realista. Enquanto eu estava adormecendo e refletindo, uma questão sobre a natureza do metabolismo e do envelhecimento se esgueirou para dentro da minha mente e não queria ir embora.

Na minha exausta irritação, sentei na cama, passei as mãos pela minha barba e comecei a caminhar pelo quarto, revirando o dilema na minha mente. O metabolismo "normal" era simplesmente muito *bagunçado*, e os intensos debates na literatura da biogerontologia mostravam o quão difícil era determinar o que causa o quê: quais fatores metabólicos eram a causa do envelhecimento e quais efeitos (ou causas secundárias) simplesmente desapareceriam se as causas primárias e estruturais fossem tratadas. Como

fazer uma intervenção benéfica em um sistema tão complexo e pouco compreendido? Como impedir que qualquer mudança concreta feita no metabolismo seja como uma borboleta batendo suas asas, tendo o potencial de causar grandes e indesejadas tempestades mais adiante?

Foi então que uma segunda linha de pensamento começou a se formar na minha mente, preguiçosamente, de início, apenas como uma noção. O problema real, certamente, não era saber quais processos metabólicos causam os danos do envelhecimento no corpo, mas os danos em si. Pessoas de 40 anos de idade têm pela frente menos anos com boa saúde que pessoas de 20 anos devido a diferenças nas suas composições moleculares e celulares. Se eu fizesse um resumo, focando nos danos moleculares em si, quantas seriam as possíveis causas do envelhecimento?

Bom — pensei — *não custa fazer uma lista...*

Temos as mutações nos nossos cromossomos, é claro, que causam o câncer; a glicação (a alteração da estrutura das proteínas causada pela glicose); e os vários tipos de lixo que se acumulam fora das células (os “agregados extracelulares”: beta amiloides, a menos conhecida transtirretina e possivelmente outras substâncias do mesmo tipo geral). Também temos a gosma nociva que se acumula *dentro* das células (os “agregados intracelulares”, como a lipofuscina); a senescência celular (o “envelhecimento” de células individualmente que as coloca em um estado de paralisia de crescimento e faz com que produzam sinais químicos perigosos para suas vizinhas); e temos a diminuição das reservas de células-tronco, que são essenciais para a regeneração e manutenção de tecidos.

E claro, temos as mutações mitocondriais, que parecem deteriorar a bioquímica celular ao aumentar o estresse oxidativo. Eu estava otimista já há alguns anos quanto à capacidade dos cientistas de resolverem esse problema, copiando o DNA mitocondrial de seu local vulnerável na "zona de conflito" na mitocôndria geradora de radicais livres, para dentro do "abrigo antiaéreo" do núcleo da célula, onde danos ao DNA são muito mais raros.

Então, se tivéssemos soluções para todos esses danos — refleti — *poderíamos deixar de lado o problema do “efeito borboleta” quanto a*

interferir em processos metabólicos básicos, e somente acabar com os danos EM SI.

Bom — pensei — *por que não?*

Voltei para minha lista. Glicação de proteínas? Uma empresa *startup* de biotecnologia já estava fazendo testes clínicos usando um fármaco que se mostrou eficaz para quebrar ligações disfuncionais de proteínas causadas por este processo. Agregados extracelulares? Novamente, estudos em animais mostraram que se pode remover somente os danos, nesse caso usando vacinação contra as placas amiloides e deixando o sistema imunológico cuidar do resto. Pelo menos teoricamente havia várias formas de lidar com a senescência celular, apesar de eu não saber ao certo quais destas realmente dariam resultado. Qualquer um que costumasse ler a seção de ciência dos jornais saberia que os cientistas estavam intensamente procurando uma forma de lidar com a perda de células. A solução? Células-tronco, cultivadas em laboratório e usadas como uma terapia celular de rejuvenescimento. Lipofuscina? Foi nesse momento da minha pesquisa que comecei a sentir que eu devia estar de fato no caminho certo, porque justo no ano anterior eu tinha descoberto um modo de eliminar a lipofuscina, que, apesar de ser extremamente novo e original, já tinha garantido um interesse entusiástico de alguns dos principais cientistas da área. Sobre o câncer, eu não tinha nenhuma ideia nova e radical para tirar da cartola; seria preciso se basear (pelo menos por enquanto) nas ideias de outras pessoas. Mas tudo bem, pois já existia um esforço enorme em curso para se lidar com isso. E quanto aos outros problemas que surgem das mutações nucleares, eu tinha recentemente chegado à conclusão conscientemente contraintuitiva de que eles não eram de fato uma grande causa de disfunção celular relacionada à idade.

Olhei minha lista repetidas vezes, e ao fazer isso fiquei cada vez mais convencido de que não havia uma exceção clara. A junção da minha própria ideia para eliminar lixo intracelular como a lipofuscina, com a ideia que eu estava defendendo há alguns anos para tornar as mutações mitocondriais inofensivas e com as várias outras terapias que estavam sendo estudadas por outras pessoas em todo o mundo para lidar com a glicação, a acumulação de amiloide, a perda de células, as células senescentes e o câncer, parecia

formar de fato uma lista adequadamente completa. Não necessariamente *totalmente* completa — com certeza pode haver outras coisas funcionando mal no corpo — mas possivelmente completa *o suficiente* para dar algumas décadas extras de vida a pessoas que já estiverem na meia-idade ao começarmos os tratamentos. E isso era certamente um primeiro passo muito mais promissor do que qualquer coisa que tivesse sido sugerida no dia anterior, ou nos numerosos congressos aos quais eu tinha ido e artigos que eu tinha devorado nos últimos anos.

Durante décadas, eu e meus colegas tínhamos estudado o envelhecimento da mesma forma que historiadores poderiam estudar a Primeira Guerra Mundial: como uma tragédia histórica extremamente complexa sobre a qual todos podem teorizar e argumentar, apesar de nada poder ser fundamentalmente feito. Talvez inibidos pela crença profundamente enraizada de que o envelhecimento é "natural" e "inevitável", os biogerontologistas tinham se separado do resto da comunidade biomédica ao se permitirem intimidar pela complexidade do fenômeno que estavam observando.

Naquela noite, me desfiz de toda essa complexidade, revelando uma nova simplicidade em uma completa redefinição do problema. Para intervir no envelhecimento, percebi, não era necessário um completo entendimento de todos os inúmeros processos interligados que *contribuem para* os danos do envelhecimento. Para criar terapias, tudo que seria necessário entender são os danos *em si* do envelhecimento: as lesões moleculares e celulares que prejudicam a estrutura e o funcionamento dos tecidos do corpo. Quando percebi esta simples verdade, ficou claro que estamos muito mais próximos do que pode parecer de soluções reais para tratar o envelhecimento como um problema biomédico, passível de ser tratado e curado.

Peguei um caderno e escrevi as mudanças moleculares e celulares que eu podia listar com certeza como sendo alvos importantes para uma nova classe de terapias antienvelhecimento que eu iria em breve chamar de SENS, as Estratégias para a Construção de um Envelhecimento Negligenciável. Cada uma dessas mudanças se acumula no corpo com a idade ao longo da vida e contribui para seu declínio patológico em idades mais avançadas. De acordo com meu conhecimento, minha lista era

completa, mas eu ainda iria apresentá-la aos meus colegas e ver se eles poderiam adicionar algo a ela. Assim, corri para baixo antes do café da manhã para transcrever meu rascunho para uma lousa na sala de reuniões. Eu estava animado para apresentar meu novo raciocínio a meus estimados colegas. Mas para falar a verdade, eu já sabia que era muito provável que logo após me ouvirem, seus olhares fossem de perplexidade. A mudança de paradigma era grande demais.

OceanofPDF.com

2

Acordem: o envelhecimento mata!

Quantas vidas vocês acham que podem salvar ao longo da vida?

Esta pergunta não é uma pegadinha, mas para torná-la mais precisa, vou modificá-la um pouco. Quando falo em "salvar vidas", é no sentido de dar àqueles favorecidos por esta ação a chance de viverem por mais tempo do que teriam vivido sem ela. Porém, quando se questiona com mais profundidade sobre a importância de se salvar uma vida, pode-se não se considerar todas as vidas igualmente. Por exemplo, salvar uma pessoa de oitenta anos de se afogar pode dar a ela somente alguns anos a mais de vida antes dela provavelmente morrer de outra coisa, enquanto que salvar uma criança de se afogar provavelmente dará a ela setenta anos ou mais de vida. Pode-se também levar em conta a qualidade de vida das pessoas cujas vidas seriam salvas — em especial sua saúde. Então aqui vai a pergunta modificada:

> Quantos anos de saúde e juventude no total vocês acham que poderiam adicionar às vidas das pessoas ao longo da vida?

O objetivo final deste livro é mostrar que vocês podem adicionar muito mais anos do que pensam atualmente. Tantos, na verdade, que agora é a hora de decidirem se querem ou não. Vocês podem fazer isso ajudando a acelerar o fim do envelhecimento. Os detalhes sobre como podem ajudar — doando dinheiro ou tempo para o fundo do Prêmio Camundongo (Mprize) da Fundação Matusalém ou para seu programa de financiamento de pesquisa SENS* — serão o tópico do Capítulo 15; no presente capítulo, vou me restringir a falar sobre a magnitude que estes esforços podem alcançar em termos humanitários.

Vou começar com alguns números. Cerca de 150.000 pessoas morrem por dia no mundo (isso é cerca de duas por segundo) e destas, cerca de dois terços morrem devido ao envelhecimento. Isso mesmo: 100.000 pessoas. Isso equivale a cerca de 30 atentados ao *World Trade Center* ou 60 furacões *Katrina* todos os dias. Nos países desenvolvidos, a proporção de mortes que são atribuídas ao envelhecimento é de cerca de 90%. Isso significa que para cada pessoa que morre de todas as outras causas que não sejam o envelhecimento — seja por homicídio, acidentes de carro, AIDS ou qualquer outra coisa — cerca de *dez* pessoas morrem de envelhecimento.[1]

E é ainda pior que isso. Leiam novamente minha pergunta modificada e vão notar as palavras “saúde” e “juventude”. Muitas pessoas, quando pensam sobre a ideia de adicionar anos de vida, cometem o “erro de Titono”, ou seja, assumem que quando falamos em combater o envelhecimento, estamos falando somente em prolongar os sombrios anos de debilitação e doença que existem atualmente no final da vida da maior parte das pessoas.[2] Na verdade, a realidade é o oposto: vencer o envelhecimento levará à *eliminação* deste período, ao adiá-lo para idades indefinidamente maiores de forma que as pessoas nunca cheguem a ele. Simplesmente não haverá na população, como há hoje em dia, uma parte frágil e enferma como resultado de sua idade. Então não vou falar neste livro somente sobre prolongar vidas, mas também sobre a eliminação da quase incalculável quantidade de sofrimento que o envelhecimento atualmente nos causa, vivida não somente pelos mais velhos em si, é claro, mas também pelos seus entes queridos e por quem cuida deles. Ah, e tem também o pequeno detalhe sobre a economia de gastos que a eliminação do envelhecimento traria à sociedade: é um fato bem estabelecido que uma pessoa média no mundo desenvolvido consome mais recursos de serviços de saúde no seu último ano de vida do que na sua vida inteira até aquele momento, independentemente da idade da pessoa ao morrer. Trata-se, portanto, de uma economia de trilhões de dólares por ano.

Neste livro explicarei as bases científicas e tecnológicas para minha visão de que provavelmente poderemos eliminar o envelhecimento como uma causa de morte ainda neste século — e possivelmente dentro de apenas algumas décadas, cedo o bastante para beneficiar a maior parte das pessoas atualmente vivas. Mas primeiro preciso que vocês se interessem, e não

somente no sentido de entretenimento — como se estivessem lendo uma boa história — mas no sentido de perceber que esta eliminação seria uma coisa boa quando se tornasse possível. E estou neste ramo há tempo suficiente para saber que descrever o nível de sofrimento que seria evitado e o número de vidas que seriam salvas não convence, por si só, a maior parte das pessoas de que vencer o envelhecimento seria uma coisa boa. Então, espero que vocês me perdoem se eu for franco e incisivo demais neste capítulo, antes de eu prosseguir para a ciência e a tecnologia que vão de fato realizar este trabalho.

Por que escrevi este livro?

Sou um cientista e um tecnólogo, e em um mundo ideal eu usaria praticamente todo o meu tempo trabalhando nos detalhes científicos e tecnológicos do objetivo da minha vida: vencer o envelhecimento. Eu não gastaria muito tempo dando entrevistas ou palestras — nem escrevendo livros. Mas há algo na atitude das pessoas em relação ao envelhecimento que, no momento, muda minhas prioridades. Eu chamo esse algo de "transe pró-envelhecimento". Vou começar minha discussão sobre o transe pró-envelhecimento com uma comparação.

Aqui no Reino Unido, assim como em todo o mundo ocidental, há uma campanha de crescente ferocidade contra o fumo**. Todos os pacotes de cigarros vêm com advertências sobre a saúde. E não são advertências minúsculas e discretas em linguagem cuidadosa e científica; são advertências de natureza bastante contundente e confrontante. A mais simples e curta delas consiste em só duas palavras, geralmente impressas em preto sobre um contrastante fundo branco:

> Fumar mata

E de forma lenta, mas segura, fumar está se tornando menos popular. Assim como aconteceu com dirigir bêbado, fumar está se tornando socialmente mal visto. Entretanto, este é um processo longo e árduo, não só porque a nicotina é viciante, mas porque os jovens ainda adotam o hábito de fumar apesar da visão social cada vez mais negativa ligada a isto.

É este último ponto — o contínuo fluxo de novos jovens viciados — que é meu foco aqui. Não usei o ato de fumar como a minha analogia para condenar os fumantes que existirem entre os leitores — de jeito nenhum. Não, meu foco aqui é um aspecto menos controverso da questão, porque a batalha para proteger a juventude de começar a fumar é apoiada por quase todos os adultos, fumantes ou não. Meu motivo para mencionar isso aqui é a questão *temporal*: esta batalha referente ao fumo ainda está sendo travada, e então podemos examinar de perto as contradições em nossas atitudes tanto como indivíduos quanto como sociedade, que fazem com que esta batalha seja tão difícil de ganhar. Com doenças específicas não há contra-argumento: quanto mais fizermos para vencê-las, melhor. Mas com o fumo a história é diferente, pois apesar dele causar exatamente as mesmas doenças, de alguma forma a sociedade está sujeita a um vício que tira sua racionalidade em relação aos novos jovens viciados. Todo dia vemos uma desconexão brutal entre permitir-se que os cigarros sejam anunciados em propagandas e amplamente vendidos, e ver o quanto eles arruínam e reduzem o tempo de vida daqueles que caem em seu feitiço. E acontece a mesma coisa, afirmo, com o envelhecimento.

Há duas possíveis razões que explicam por que a popularidade e a aceitação pública do fumo estão diminuindo. Uma é que muitas pessoas não acham isso atraente — elas não gostam do cheiro (ou, em contextos mais íntimos, do gosto). Mas é difícil acreditar que este possa ser o principal gatilho para a recente mudança no sentimento contra o fumo, porque hoje o tabaco certamente não é menos atraente que o tabaco de um ou dois séculos atrás. Portanto, acredito que está claro que a principal razão para que tantas pessoas desaprovem o fumo é sua outra desvantagem, a qual não era reconhecida nem meio século atrás: fumar faz muito mal para vocês e para todas as pessoas a sua volta. Mais do que tudo, aumenta muito as chances de se desenvolver câncer de pulmão fatal, que não só encurta a vida, mas também faz com que os anos de declínio sejam terríveis.

Meu objetivo neste livro, assim como em todo o meu trabalho de alcançar novas audiências, é ajudar a impulsionar uma mudança de opinião pública similar sobre o envelhecimento. Estou ciente há muitos anos de que as pessoas não veem o envelhecimento da mesma forma que elas veem o

câncer, a diabetes ou as doenças cardíacas. Elas são muito favoráveis à completa eliminação dessas doenças o mais rápido possível, mas a ideia da eliminação do envelhecimento — mantendo-se as funções físicas e mentais verdadeira e indefinidamente jovens — evoca uma avalanche de medos e ressalvas. Ainda assim, no sentido que mais importa, o envelhecimento é igual ao fumo: é muito ruim para vocês. Ele encurta a vida (vejam o Capítulo 14 para saber quanto), geralmente torna os últimos anos da vida bastante desagradáveis e também faz com que estes anos sejam muito difíceis para os entes queridos.

Então vamos olhar um pouco mais de perto o motivo pelo qual o envelhecimento é tão defendido.

A razão do transe pró-envelhecimento

Primeiramente, quero deixar claro que percebi que há um abismo imenso entre a atitude das pessoas em relação a uma *modesta* postergação do envelhecimento e sua atitude em relação ao assunto deste livro, que é uma genuína *eliminação* do envelhecimento como causa de enfermidades e morte. A indústria antienvelhecimento é enorme — apesar de haver (vamos dizer assim) uma habilidade altamente variável quanto aos produtos fazerem o que eles dizem que fazem — e isso só pode ser porque as pessoas não estão muito felizes em se ver fisicamente cada vez mais deterioradas, ou que outros as vejam desta maneira. Ainda assim, a perspectiva de que em algum momento seja possível combater o envelhecimento tão bem quanto se combate a maioria das doenças infecciosas (em outras palavras, essencialmente eliminar o envelhecimento como uma causa de morte) causa terror na maioria das pessoas: sua reação imediata (e devo dizer, geralmente em voz estridente) é levantar o espectro da superpopulação descontrolada ou dos ditadores vivendo para sempre ou de somente uma elite rica se beneficiar disso ou dezenas de outras questões.

Bom, mas eu certamente não estou dizendo que essas objeções são bobas, de forma alguma. Devemos de fato considerá-las como possíveis perigos que teríamos que evitar com um planejamento prévio, cuidadoso e apropriado. O que me choca não são estas questões serem levantadas, mas a

forma como são levantadas. Pessoas que são totalmente racionais e abertas para discutir qualquer outro assunto têm uma resistência irracional a debater o assunto de vencer o envelhecimento. É inacreditável a determinação das pessoas para mudar de assunto, para rebaixar a conversa a uma troca de comentários irônicos ou simplesmente para fazer com que quem se opõe ao envelhecimento seja visto como um palerma delirante.

Talvez vocês estejam se perguntando se esqueci que estou falando sobre vocês aqui. Mas entendam que não estou de jeito nenhum repreendendo-os, pois meus argumentos até agora só lidaram com a *lógica* de por que o envelhecimento deve ser combatido, e a vida não é lógica. Há uma razão bem simples pela qual tantas pessoas defendem tanto o envelhecimento — uma razão que agora é inválida, mas que até pouco tempo atrás era completamente razoável. Até há pouco tempo, ninguém havia tido uma ideia coerente sobre como vencer o envelhecimento e, portanto, ele era de fato inevitável. E quando alguém se vê em presença de um destino tão horrível quanto o envelhecimento e sobre o qual ninguém pode fazer nada para evitá-lo, tanto em si mesmo quanto nos outros, faz muito mais sentido *psicologicamente* tirar isso dos pensamentos — ou "fazer as pazes com o assunto", pode-se dizer — do que gastar sua miseravelmente curta vida preocupando-se com isso. O fato de que para manter este estado de espírito deve-se abandonar toda aparência de racionalidade nesse assunto — e, inevitavelmente, usar táticas de conversa embaraçosamente irracionais para apoiar esta irracionalidade — é um pequeno preço a pagar.

Um comentário sobre o ceticismo em relação às SENS

Este livro é uma descrição das SENS (sigla em inglês de "Estratégias para a Construção de um Envelhecimento Negligenciável"), que é meu plano para vencer o envelhecimento. Suponho que este será o primeiro encontro de muitos leitores com as SENS, mas alguns já terão se deparado com elas antes. Especialmente se vocês já têm interesse há algum tempo no assunto do prolongamento do tempo de vida, há uma boa chance de que já tenham visto algo sobre as SENS na mídia convencional. Se for este o caso, vocês

já sabem que enquanto muitos gerontologistas muito qualificados elogiaram as SENS, outros as receberam com fortes críticas — e até desdém. Até o momento, neste capítulo falei somente sobre os erros nos raciocínios sobre por que a derrota do envelhecimento pode não ser *desejável*. Porém, para garantir que vocês leiam este livro com bastante atenção, e que além disso também façam algo para ajudar os esforços antienvelhecimento, também preciso que entendam que vencer o envelhecimento é *possível*. Assim, incluo aqui uma breve menção sobre a situação atual dos debates sobre as chances de sucesso das SENS.

Primeiro preciso garantir que vocês entendam que é comum que conceitos novos e radicais que recebem muita atenção causem uma acentuada divisão de opiniões entre os especialistas que os comentam. Em muitos casos, os detratores, ao defenderem as ideias já estabelecidas, estão completamente corretos, e a pretensiosa nova ideia está errada. Mas muito frequentemente, os detratores não entenderam — ou até mesmo evitaram entender — detalhadamente o que estão criticando, e foram motivados mais por interesses pessoais do que por argumentos científicos. Se vocês não forem cientistas, podem achar que esta possibilidade é descabida, mas o fato é que os cientistas veteranos fazem um investimento intelectual e emocional nas suas crenças que pode ser um oponente poderoso à objetividade: todos os cientistas reconhecem privadamente esse problema, e às vezes até publicamente. Este assunto foi memoravelmente exposto por muitos dos cientistas mais relevantes do mundo através dos anos. Por exemplo, o físico Max Planck fez uma observação há mais de oitenta anos em que dizia que "a ciência avança de funeral em funeral", e o biólogo J. B. S. Haldane disse que "há quatro estágios na aceitação: (I) isso é um absurdo inútil; (II) isso é um ponto de vista interessante, mas errado; (III) isso é verdade, mas é pouco importante; (IV) eu sempre disse isso."

Como trabalho com o objetivo de agilizar o fim do envelhecimento, e não para ficar rico e famoso, estou extremamente atento a identificar quaisquer grandes falhas nas SENS, para que, se estas existirem, eu possa voltar para a prancheta de projeto rapidamente. Por isso, converso o tempo todo sobre as SENS com meus críticos biogerontologistas mais proeminentes. Acabo percebendo invariavelmente que eles de fato reagem à minha conclusão (de que as SENS podem vencer o envelhecimento totalmente) sem terem

estudado o raciocínio no qual esta conclusão se baseia — mas sei, é claro, que também posso não conseguir ser objetivo em relação a esse assunto. Por causa disso — e também porque a rapidez da implementação das SENS depende muito da aceitação, tanto do público quanto da academia, de que elas podem de fato funcionar — trabalhei duro nos últimos anos para gerar evidências imparciais sobre se as SENS são uma bobagem ou não. Em 2006, consegui isso de forma decisiva com a ajuda da relevante revista *MIT Technology Review*, também conhecida como *TR*. Depois de publicar uma visão negativa das SENS em 2005, a *TR* descobriu que os gerontologistas tradicionais em cujas opiniões o artigo tinha sido baseado estavam relutantes em embasar suas opiniões em qualquer dado científico. A *TR* então, admiravelmente e correndo um risco considerável de perder prestígio, organizou um desafio com um correspondente prêmio para resolver o assunto.[3]

Para vencer o Desafio SENS, um biólogo qualificado ou um grupo de biólogos qualificados teria que escrever uma argumentação demolidora das SENS que fosse impossível de ser rebatida satisfatoriamente por mim, de acordo com a opinião de uma banca de juízes especialistas. A banca de juízes teria que ser claramente imparcial, é claro, sem ter conexão alguma comigo ou com meus críticos, mas ainda assim ter grande conhecimento em biotecnologia. A revista conseguiu escolher uma excelente banca de cinco pessoas, incluindo o respeitado especialista em biotecnologia Craig Venter. A *TR* contribuiu com US$ 10.000 para o prêmio, sendo que a Fundação Matusalém colocou a mesma quantia. Um grupo de nove biogerontologistas altamente qualificados prestativamente apresentou um trabalho em coautoria, assim como, de forma independente, outros dois cientistas. A banca considerou, de forma unânime e enfática, que os três trabalhos eram absolutamente insuficientes para demonstrar que não valia a pena tentar implementar as SENS.

Bom, mas não estou dizendo que isso prova que as SENS vão de fato chegar a derrotar o envelhecimento: só há uma maneira de saber isso, que é implementá-las e ver o que acontece. Mas meus críticos tinham feito a forte declaração de que as SENS eram tão implausíveis que não existia nem a necessidade de *tentar* implementá-las. Essa afirmação foi refutada indubitavelmente no processo do Desafio SENS. Então, se vocês

encontrarem alguém ainda ávido por lhes dizer que as SENS são uma fantasia — especialmente alguém que afirma ter conhecimento especializado nessa área — vocês saberão, assim como a *TR* agora sabe, que perguntar para tal pessoa o que ela *pensa* sobre as SENS é muito menos confiável do que perguntar a ela o que ela *sabe* sobre as SENS. E, depois de vocês lerem este livro — especialmente a Parte 2 — estarão equipados para chegar às suas próprias conclusões.

Construindo uma argumentação, de capítulo em capítulo

Sou um lutador de coração; eu nunca "faria as pazes" com o envelhecimento, independentemente de quão perdida parecesse a batalha. Mas esta não é a vida que todo mundo quer, e respeito isso. Portanto, eu provavelmente não teria escrito este livro se pensasse que ainda estamos muito longe de vencer o envelhecimento a ponto de não haver qualquer chance real de sucesso dentro da expectativa de vida de qualquer pessoa viva hoje. No próximo capítulo, explicarei por que o envelhecimento é, a princípio, tão passível de alteração e até de eliminação quanto doenças específicas, e como o fato de ver o envelhecimento de uma forma incorreta faz com que a maioria dos gerontologistas favoreça determinadas abordagens terapêuticas cujo sucesso considero improvável. Depois, o capítulo 4 mostrará uma visão geral do meu esquema para vencer o envelhecimento daqui a (se tudo der certo) apenas algumas décadas. Isso conclui a Parte 1 do livro. Na Parte 2, os Capítulos 5 a 12 detalham os componentes individuais deste esquema. O livro termina na Parte 3, um trio de capítulos em que abordo como prevejo que será a resposta da sociedade aos sucessos iniciais em laboratório em aproximadamente uma década a partir de agora; como os avanços de algumas poucas décadas à frente serão progressivamente aperfeiçoados e o envelhecimento será permanentemente mantido à distância; e de que forma vocês já podem ajudar a acelerar essa cruzada.

Escondido discretamente neste último parágrafo está algo que quero ter certeza de que vocês entendam corretamente: uma tentativa de estabelecer

algum tipo de prazo. Sim, acredito que com financiamento suficiente, temos uma chance de 50% de desenvolver, em cerca de vinte e cinco a trinta anos a partir de agora, uma tecnologia que, levando em conta hipóteses razoáveis quanto à taxa de subsequentes melhorias nessa tecnologia, permitirá que impeçamos as pessoas de morrerem de envelhecimento em qualquer idade — algo equivalente ao efeito dos antirretrovirais contra o HIV hoje em dia. Porém, há três grandes ressalvas nessa afirmação. A primeira é justamente que há somente uma chance de 50%. Qualquer previsão tecnológica tão longínqua no futuro, como para vinte e cinco a trinta anos, é necessariamente muito especulativa, e se vocês me perguntarem qual é o prazo mais curto para considerar que temos 90% de chance de vencer o envelhecimento, eu não estaria disposto a apostar nem em cem anos. Mas acho que uma chance de 50% é boa o suficiente para tentarmos, vocês não acham? A segunda ressalva é que o envelhecimento não será completamente vencido nas versões iniciais dessa tecnologia; teríamos que continuar a melhorá-la a uma taxa razoável para manter o envelhecimento permanentemente à distância. Vou explicar todos os detalhes sobre isso no Capítulo 14.

Mas a terceira ressalva é talvez a mais importante: a adequação do financiamento à pesquisa. Fui cofundador da Fundação Matusalém com o objetivo de abordar esse problema: atualmente, a velocidade da maioria dos caminhos de pesquisa que temos que percorrer para combater adequadamente o envelhecimento é limitada pela questão do financiamento. Se vocês podem ajudar a mudar isso — seja dando dinheiro vocês mesmos, influenciando seus amigos ou divulgando ou escrevendo sobre esse assunto — vocês estarão aumentando a velocidade com que o envelhecimento é vencido tanto quanto se estivessem fazendo a parte científica em si.

Há um aspecto crítico sobre o financiamento que devo enfatizar aqui: o papel crucial de quantias de dinheiro relativamente pequenas neste estágio inicial da cruzada. Reclamei bastante neste capítulo sobre a relutância das pessoas em tratar o envelhecimento como a desgraça que é, e espero estar ajudando a mudar essa atitude com minhas atividades de comunicação com novos públicos, mas realisticamente sei que a maioria das pessoas vai manter seu transe pró-envelhecimento ainda durante algum tempo, e isso vai limitar muito a disponibilidade de financiamento, tanto público quanto

comercial, para pesquisa sobre prolongamento do tempo de vida. O momento em que isso realmente vai mudar — quando o transe global pró-envelhecimento vai colapsar como um castelo de cartas — ocorrerá, no meu ponto de vista, quando camundongos de meia-idade forem rejuvenescidos de forma completa o suficiente para prolongar suas vidas saudáveis em uma grande proporção. Esse é um marco que denominei "rejuvenescimento robusto de camundongos", ou RRC. A quantidade de dinheiro necessária para alcançar isso é minúscula comparada a quanto, a partir de então, precisaríamos gastar para ter os mesmos resultados em humanos; mas quando a humanidade como um todo estiver apoiando esses esforços, com disposição para pagar por isso com impostos, haverá amplos fundos disponíveis. É hoje em dia, quando a doação privada é a única grande fonte de financiamento para tal trabalho, que a magnitude desta doação é tão crucial. Vou explicar isso melhor no Capítulo 13.

Discuti nesse capítulo *por que* o envelhecimento é defendido, mas não disse muito sobre *como* ele é defendido, ou seja, sobre as objeções habituais à perspectiva de prolongamento indefinido do tempo de vida. Em muitos dos meus textos e apresentações públicas, e no meu site,[4] respondo a muitas dessas questões que surgem sobre como a sociedade seria diferente em um mundo pós-envelhecimento, e especialmente como lidaríamos com a transição para este mundo. Este livro não responde a essas questões detalhadamente; decidi lidar aqui somente com a *parte prática* do radical prolongamento do tempo de vida. Espero que vocês terminem este livro com um bom entendimento de que a derrota genuína do envelhecimento é uma meta possível. Se é uma meta desejável, é uma questão que vocês serão então capazes de considerar mais seriamente — e até, me atrevo a dizer, mais consciente e responsavelmente — do que seriam capazes se ainda pensassem se tratar de ficção científica.

OceanofPDF.com

3

Desmistificando o envelhecimento

O envelhecimento tem nos prendido em uma camisa de força psicológica desde que percebemos sua existência, e esta camisa de força permanece intacta até hoje. Discuti no Capítulo 2 o efeito que isso tem em nossa disposição para pensar racionalmente sobre quão terrível é envelhecer, e expliquei por que esta irracionalidade costumava ter uma base psicológica válida enquanto não havia esperança de se combater o envelhecimento, e também por que isso é agora um obstáculo tão grande.

Entretanto, há uma complicação. Eu disse a vocês que recentemente alcançamos o ponto no qual podemos nos envolver na criação de um projeto racionalizado de terapias para vencer o envelhecimento; a maior parte do restante deste livro é um relato da minha abordagem preferida para este projeto. Mas para garantir que vocês possam ler este relato com a mente aberta, preciso primeiro resolver uma questão especialmente traiçoeira do transe pró-envelhecimento: o fato de que a maioria das pessoas já sabe, bem lá no fundo, que *há* uma possibilidade de que o envelhecimento seja vencido algum dia.

Por que isso é um problema? De fato, à primeira vista vocês podem pensar que isso facilitaria meu trabalho, pois claramente significa que o transe pró-envelhecimento não é especialmente profundo. Infelizmente, porém, ilusões autossustentadas não funcionam assim. Assim como é racional ser irracional sobre a *desejabilidade* do envelhecimento para se fazer as pazes com ele, também é racional ser irracional sobre a *viabilidade* de se vencer o envelhecimento enquanto as chances de vencê-lo num futuro próximo permanecerem baixas. Se uma pessoa pensar que há ao menos 1% de chance de se vencer o envelhecimento ainda durante sua vida (ou durante a vida de alguém que ela ama), esta ponta de esperança ficará ativa na sua mente e manterá seu transe pró-envelhecimento desconfortavelmente frágil,

independentemente de quão arduamente ela tentar se convencer de que o envelhecimento não é, no fim das contas, uma coisa tão ruim. Por outro lado, se ela estiver completamente convencida de que o envelhecimento é imutável, poderá dormir mais profundamente.

O ponto chave no que acabei de dizer é, evidentemente, o trecho "enquanto as chances de vencê-lo num futuro próximo permanecerem baixas". Quando essas chances se tornassem consideráveis, essa pessoa teria a tendência de fazer sua parte para aumentá-las — não só o evidentemente necessário trabalho de laboratório, mas também o de chamar a atenção para o tema, convencer as pessoas e ajudá-las (sem esquecer daquelas com influência sobre financiamento de pesquisa) a acordarem de seus próprios transes pró-envelhecimento. Diferentemente, se as chances de derrotar o envelhecimento forem muito pequenas independentemente do que ela fizer, o custo-benefício de abandonar a sua zona de conforto pode inclinar-se para o outro lado, favorecendo o uso da mesma irracionalidade quanto à existência da possibilidade de derrotar o envelhecimento que essa pessoa pode já estar usando em relação aos prós e contras do envelhecimento.

Portanto, neste capítulo descreverei o que é o envelhecimento em termos práticos, de forma a desmistificá-lo. Ao fazer isso, pretendo mostrar que a presunção popular de que o envelhecimento é um fenômeno diferente de todos os outros problemas de saúde — não estando, por alguma razão, nem teoricamente ao alcance da tecnologia médica — não é compatível com fatos estabelecidos. Portanto, ao final deste capítulo pretendo ter colocado vocês na estranha posição de ainda *quererem* acreditar (pela própria paz de espírito) que o envelhecimento é imutável e portanto que não vale a pena se preocupar com ele, mas não sendo mais *capazes* de acreditar nisso. Deste ponto em diante, minha tarefa — relativamente fácil — será explicar por que nossas chances de derrotar o envelhecimento no futuro próximo são não somente diferentes de zero, mas altas o suficiente para justificar eu ter quebrado o transe pró-envelhecimento de vocês. Justificar, porque assim que o transe pró-envelhecimento deixar de existir, vocês poderão fazer a diferença quanto a quão cedo o envelhecimento será derrotado, e a satisfação que obterão por esse esforço será muito maior que qualquer conforto que possam ter encontrado na certeza anterior de que o envelhecimento não poderia nunca ser combatido.

A fronteira ilusória entre envelhecimento e doença

No passado, muitas pessoas morriam de velhice, mas hoje em dia, se acreditarmos no que está escrito nas certidões de óbito, isso raramente ocorre. A expressão "causas naturais" era o termo aceito para a causa de morte quando esta ocorria em idade avançada e na ausência de uma patologia claramente definida. Atualmente, porém, isto é considerado informativamente inadequado, e os médicos-legistas ou seus equivalentes são encorajados a descrever algo mais específico.[1]

Todos sabemos, porém, que bem poucas pessoas morrem de fato dessa forma — não de ataque cardíaco, pneumonia ou gripe, não de câncer, nem mesmo de derrame, mas porque, de uma forma pacífica, em geral durante o sono, seus corações simplesmente param. Estas pessoas relativamente sortudas indiscutivelmente morrem de velhice.

Isso me leva à primeira de várias vezes neste livro em que devo entrar no desagradável trabalho de expor uma séria distorção dos fatos que tem sido perpetrada — frequentemente de forma não intencional — por uma grande quantidade de pesquisadores veteranos do campo da biogerontologia (o estudo de como o envelhecimento funciona). Esta distorção agora já é geralmente vista como sendo um erro terrível, mas as consequências desastrosas para o campo ainda estão sendo sentidas, e provavelmente o serão ainda por muitos anos. Durante as décadas de 1950, 60 e 70, quando a gerontologia estava fazendo um grande esforço para ser reconhecida como uma disciplina biológica legítima, desenvolveu-se o discurso de que as enfermidades do envelhecimento deveriam ser vistas como separadas em dois fenômenos distintos: de um lado, as doenças relacionadas ao envelhecimento, e do outro, "o envelhecimento em si". Esta distinção era publicamente *defendida* baseando-se principalmente no fato de que todos envelhecem, enquanto que nenhuma doença relacionada ao envelhecimento é universal. A *motivação* para esta distinção, por outro lado, era puramente pragmática: ao separar intelectualmente esta área de trabalho, os gerontologistas esperavam separá-la financeiramente também.

E de fato a separaram, especialmente com a criação (quando o presidente Richard Nixon* estava prestando pouca atenção, segundo dizem) do Instituto Nacional do Envelhecimento.[2] Até aí, parece muito bom. Entretanto, não foi bom o bastante. Todos os gerontologistas sabem muito bem que não é por acaso que as doenças relacionadas ao envelhecimento são relacionadas ao envelhecimento: elas aparecem em idades avançadas porque são consequências do envelhecimento, ou (para dizer de outra forma) porque o envelhecimento é, nem mais nem menos, o *conjunto de estágios iniciais* das várias doenças relacionadas ao envelhecimento. Os gerontologistas sabiam disso naquela época também. Portanto, eles também deveriam ter percebido naquela época que, ao apregoar a retórica de curto prazo de que "o envelhecimento não é uma doença", estariam construindo um obstáculo imenso para si mesmos no longo prazo: a resposta do meio político de que, bem, se não é uma doença, por que deveríamos gastar dinheiro em combatê-lo? A era dessa reação negativa começou décadas atrás e não mostra nenhum sinal de quando vai acabar. Os gerontologistas de hoje em dia constantemente salientam que se pudéssemos postergar o envelhecimento mesmo que só um pouquinho, obteríamos muito mais benefícios à saúde que com até mesmo as inovações mais impressionantes contra doenças específicas, mas também constantemente seus financiadores não conseguem captar esta mensagem.[3] Considero que foi principalmente a retórica imprecisa dos gerontologistas, resultante de sua postura equivocada de décadas atrás, que gerou essa resistência consolidada a uma verdade simples, óbvia e (dentro do campo) universalmente aceita sobre os benefícios potenciais de postergar o envelhecimento.

Eu disse a vocês anteriormente que as doenças relacionadas ao envelhecimento são meramente consequências do envelhecimento; agora vou dizer-lhes como sabemos disso. Ao fazer isso, também direi por que o envelhecimento tem a variedade de velocidades que tem — em se tratando de um único indivíduo, de vários indivíduos ou de diferentes espécies.

Por que o envelhecimento não precisa de um cronômetro

O fato de que uma considerável quantidade de pessoas morre de causas naturais, em vez de alguma doença específica, pode à primeira vista indicar que o envelhecimento é um processo independente de doenças: algo que aumenta a *vulnerabilidade* das pessoas a doenças (fazendo assim com que as doenças sejam mais comuns entre os mais velhos) mas que também nos mata se nenhuma doença nos matar antes. Isto é só parcialmente correto. Os mais velhos são de fato mais vulneráveis a doenças infecciosas, porque um aspecto do envelhecimento é o declínio do sistema imunológico. Porém, a maioria das doenças da velhice só tem um pequeno (ou nenhum) componente infeccioso: elas são, em sua maior parte ou totalmente, intrínsecas. Analisemos o caso do câncer, por exemplo. Alguns poucos tipos de câncer afetam pessoas jovens, mas a maioria deles nunca é vista em pessoas com menos de quarenta anos aproximadamente (com exceção de pessoas com raríssimas deficiências congênitas de reparo de DNA). Alguns cânceres são causados por infecções virais — sendo que o caso mais comum deste tipo é o câncer de colo de útero causado pelo vírus do papiloma humano (HPV). Entretanto, a maior causa estrutural do câncer é o simples acúmulo de mutações em nossos cromossomos com o passar do tempo. Mutações são inevitáveis: elas ocorrem como um efeito colateral puramente intrínseco da nossa biologia. O momento em que elas mais frequentemente acontecem é quando o DNA dos nossos cromossomos é replicado durante o processo de divisão celular. A acumulação de mutações é, portanto, parte do envelhecimento, e o câncer é predominantemente uma consequência do envelhecimento — ou, se vocês preferirem, parte dos estágios finais do envelhecimento.

Parece bem simples, certo? Mas mesmo assim há uma ideia bastante disseminada — compartilhada até por alguns biólogos — de que o envelhecimento é algum tipo de fenômeno misterioso qualitativamente diferente de qualquer doença: algo que tem escapado, e por isso pode para sempre escapar, da elucidação biológica. Há algumas razões principais para a existência dessa ideia, então irei descrevê-las brevemente e explicar por que não fazem sentido realmente.

A primeira é que o envelhecimento avança muito mais lentamente que doenças específicas. Tão devagar, na verdade, que quase não percebemos sua progressão, enquanto que estamos muito mais conscientes da mais

rápida progressão de doenças como o câncer ou a diabetes. Esta é uma diferença evidente, mas é exatamente isso o que se esperaria, pois o envelhecimento é um tipo de círculo vicioso: quanto mais envelhecemos, mais nossas capacidades de autorreparação se enfraquecem; assim, nosso corpo é menos capaz de evitar o nosso envelhecimento, e então envelhecemos cada vez mais rápido. Portanto, é de se esperar que os últimos estágios do envelhecimento — as doenças — avancem mais rapidamente que os estágios iniciais.

Outra razão é uma confusão relativa ao envelhecimento avançar a diferentes velocidades em diferentes espécies mas em velocidades bastante similares em todos os membros de uma determinada espécie. Isso poderia sugerir que existe algum tipo de relógio interno impulsionando este processo, com diferentes velocidades em diferentes espécies. A conclusão seria que este relógio é de alguma forma imune à intervenção biomédica, pois para mudar sua velocidade seria necessário que deixássemos de ser humanos. Mas isto não é correto, por duas razões. Primeiro, mesmo se esse cronômetro existisse, poderíamos, em princípio, adiar os últimos estágios do envelhecimento sem mudar a velocidade do cronômetro — explicarei isso melhor mais adiante. E em segundo lugar, se existisse este relógio, por que mesmo assim ele não seria passível de intervenção biomédica? O fato de que organismos da mesma espécie tendem a envelhecer com a mesma velocidade é somente uma consequência deles serem geneticamente similares. Isso não influencia em nada quanto ao que pode ou não ser alterado por tecnologias biomédicas.

Talvez a razão mais comum para se acreditar que há um "relógio do envelhecimento" seja o fato de que as diferentes consequências do envelhecimento (incluindo as doenças relacionadas ao envelhecimento) tendem a aparecer mais ou menos na mesma idade nos diversos indivíduos de uma mesma espécie. Certamente isso deve significar que há de fato um relógio central do envelhecimento, que andou o suficiente para dar início a estas doenças, certo? Não — e isto é devido principalmente a dois motivos.

Primeiro, isso é exatamente o que se esperaria se as debilidades da velhice fossem simplesmente os últimos estágios de um processo de decaimento multifacetado, assumindo-se que este sistema tenha uma

característica chave: um alto grau de *interconexão* entre as várias cadeias de causa e efeito. Se muitos processos estiverem funcionando mal ao longo da vida sem que percebamos, e estes problemas estiverem retroalimentando a si mesmos *e uns aos outros* de forma a se agravarem, eles irão necessariamente se agravar mais ou menos com a mesma velocidade e todos "entrarão em estado crítico" (resultarão em doenças clinicamente identificáveis) aproximadamente na mesma idade. E essa interconectividade de fato está, indiscutivelmente, presente no envelhecimento.

Segundo, se pensarmos por um momento no envelhecimento em termos evolutivos, poderemos facilmente ver que, mesmo *sem* muita interconexão entre as cadeias de eventos que resultam nas várias doenças do envelhecimento, ainda esperaríamos que todas surgissem mais ou menos na mesma idade. Isso porque se tivéssemos genes para nos defender de uma causa de morte específica de forma tão eficiente que todos morrêssemos de outras causas antes de morrer daquela doença, estes genes não seriam protegidos por seleção evolutiva e acumulariam aleatoriamente pequenas mutações de uma geração para outra. Durante a evolução, portanto, a qualidade desses genes diminuiria a ponto de que a doença da qual eles nos protegeriam ocorresse na mesma idade que todas as outras doenças relacionadas ao envelhecimento.

Outra razão comum, porém incorreta, para se pensar que o envelhecimento é de alguma forma especial é que ele é "universal" — acontece com todo mundo. Sim, é verdade: se vocês viverem o suficiente, exibirão sinais de envelhecimento. Mas isso é somente uma consequência natural do meu argumento anterior sobre velocidades — que o envelhecimento é muito lento quando comparado com as doenças relacionadas ao envelhecimento. Como as doenças relacionadas ao envelhecimento evoluem do ponto em que são diagnosticadas até a morte de forma bastante rápida, muitas pessoas morrem de uma dessas doenças antes de que outras surjam, ou enquanto elas ainda estão em um estágio muito prematuro para serem diagnosticadas. Mas se essas pessoas não tivessem sido acometidas pela doença que as matou, elas teriam vivido o suficiente para serem acometidas por outras. De fato, *todas* as doenças do envelhecimento são universais no sentido da seguinte afirmação: vocês com certeza as terão se não morrerem por outra razão antes.

Assim, ao concluir esta sessão, espero tê-los convencido de que o envelhecimento não é algo inerentemente misterioso, mais além do nosso poder de compreensão. Não há uma bomba-relógio, mas somente o acúmulo de danos. O envelhecimento do corpo, assim como o envelhecimento de um carro ou de uma casa, é simplesmente uma questão de manutenção. E claro, temos carros de cem anos de idade e (na Europa, pelo menos) construções de mil anos de idade que ainda funcionam tão bem quanto na época em que foram feitos — mesmo não tendo sido projetados para durar nem sequer uma fração deste tempo. No mínimo, o precedente de carros e casas justifica um otimismo cauteloso de que o envelhecimento pode ser adiado indefinidamente através de uma manutenção detalhada e frequente.

A consequência lógica que a maioria dos especialistas ignora

Tudo o que expliquei acima é de conhecimento dos biogerontologistas — as pessoas que estudam o envelhecimento. Entretanto, observando a forma como a maioria dos biogerontologistas pesquisa meios de adiar o envelhecimento, vocês poderiam pensar que eles não sabem disso. As pessoas que trabalham combatendo doenças específicas estudam o caminho pelo qual a doença avança, e procuram formas de interromper essa trajetória. Na gerontologia, porém, o procedimento predominante para projetar intervenções é comparar organismos que envelhecem a diferentes velocidades — diferentes espécies ou indivíduos da mesma espécie em diferentes condições — e criar maneiras de copiar ou extrapolar essas diferenças de forma que o envelhecimento aconteça mais lentamente. Isso significa, na prática, desistir antecipadamente, sem tentar analisar o processo e interrompê-lo, e em vez disso tratá-lo como se fosse uma caixa-preta. Isso é especialmente intrigante quando se leva em conta que os biogerontologistas trabalham duro para analisar o processo do envelhecimento com o objetivo de entendê-lo — só que não o fazem para combatê-lo (infelizmente, essas duas metas impulsionam diferentes tipos de análise). Em vez disso, as formas mais promissoras para adiar o

envelhecimento são pela interrupção de suas trajetórias fundamentais, assim como fazemos com doenças específicas. Portanto, como o envelhecimento é simplesmente o acúmulo de danos, deveríamos estar procurando maneiras de diminuir esse acúmulo. Voltarei a este ponto com mais detalhes no próximo capítulo e mais adiante.

Por que reparar o envelhecimento é *mais fácil* do que reparar máquinas de complexidade similar

Agora vamos passar para outra razão que as pessoas frequentemente usam para se agarrar à ideia de que o envelhecimento é intrinsecamente inacessível à intervenção biomédica. Se o envelhecimento é apenas o acúmulo de danos, e o corpo é apenas uma máquina complexa, fica claro que podemos aplicar os mesmos princípios que usamos para reparar os danos das máquinas para reparar os danos do envelhecimento. Entretanto, às vezes as pessoas afirmam que o corpo possui muitos processos de autorreparo e automanutenção, os quais as máquinas basicamente não possuem, e assim não somos, na verdade, como máquinas. Portanto — dizem — a possibilidade de manutenção das máquinas não é um bom argumento para se acreditar que o corpo é, em princípio, similarmente passível de manutenção.

Bom, convido vocês a pensarem sobre esse raciocínio por um momento. Temos maquinário de reparo e manutenção embutido. Por que isso faria com que fosse *mais difícil* manter nossos corpos em bom funcionamento? Claramente, seria o oposto: se nossos corpos estão fazendo a maior parte do trabalho automaticamente, isso deixa *menos* trabalho para fazermos com tecnologias biomédicas.

Deixem-me enfatizar que não estou dizendo que esse trabalho seria fácil. O corpo é muito mais complicado do que qualquer máquina feita pela humanidade — e, para piorar, não o projetamos, e por isso temos que fazer a engenharia reversa do seu funcionamento para entendê-lo bem o suficiente para mantê-lo funcionando. Mas isso não muda o raciocínio

acima: a capacidade natural de autorreparo com a qual nascemos é nossa *aliada* na cruzada contra o envelhecimento, não nossa inimiga.

Adiar o envelhecimento em laboratório não é mais só teoria

Nesse ponto do livro, alguns leitores já podem estar convencidos de que, de fato, o envelhecimento não é um fenômeno misterioso além do alcance de "meros mortais". Tenho consciência, porém, de que muitas pessoas consideram argumentos teóricos só modestamente persuasivos, mesmo se não houver falhas evidentes nesses argumentos. Essas pessoas — inclusive muitos leitores deste livro, provavelmente — se sentem muito mais confortáveis em aceitar uma conclusão se ela for apoiada por evidências físicas. Vocês ficarão felizes em descobrir, então, que já há muitas décadas os cientistas têm descoberto maneiras de prolongar a vida de vários organismos em laboratório. Melhor ainda, eles não fizeram isso prolongando o período de declínio de vigor ao final da vida desses organismos, nem (em geral) mantendo-os em estágios imaturos por mais tempo, mas sim prolongando o período de maior saúde e vigor entre a maturidade e a debilidade senil.

Uma técnica muito robusta de prolongamento do tempo de vida foi descoberta há mais de vinte anos por um jovem pesquisador canadense chamado Michael Rose, que hoje em dia é professor na Universidade da Califórnia em Irvine (EUA). Rose é um biólogo evolutivo e naquela época já tinha um amplo conhecimento sobre os mecanismos que a evolução usa para otimizar a longevidade de uma espécie de acordo com seu nicho ecológico. Ele percebeu que haveria a possibilidade de criar organismos com maior longevidade através de *acasalamento*, ao estilo das famílias Howard nos livros de "Lazarus Long" de Robert Heinlein, ou seja, mantendo-se a continuidade desses organismos por muitas gerações e somente permitindo que aqueles com vidas mais longas (na verdade, para ser mais preciso, aqueles com vidas reprodutivas mais longas) contribuam para a próxima geração. Demoraria muito mais gerações do que Heinlein descreveu, mas Rose estava trabalhando com moscas-da-fruta, que

alcançam a maturidade somente uma semana após a sua concepção. E funcionou espetacularmente: Rose conseguiu, por fim, duplicar a expectativa de vida média comparando-se com a população inicial. [4]

Esta abordagem, ainda que impressionante, tem uma limitação fundamental e bastante relevante — uma limitação que provavelmente vocês também perceberam: não pode ser aplicada a vocês, somente aos seus tatara-tatara-tatara...tatara-tataranetos. Rose sabia disso também, é claro, e mais recentemente tem trabalhado duro para identificar a base genética, e a partir daí, a base molecular dessa forma de prolongamento do tempo de vida com foco em possíveis terapias futuras que poderiam funcionar em nós, os desafortunados que já estão vivos. Mas até o momento, tudo o que ele tem são *descendentes distantes* longevos de moscas que usualmente possuem baixa expectativa de vida.

Felizmente, outros casos de sucesso de prolongamento do tempo de vida em laboratório não compartilharam desse inconveniente. A primeira e mais conhecida forma de atrasar o envelhecimento em laboratório foi descoberta nos anos 1930 por um pesquisador chamado Clive McCay, quando trabalhava com ratos de laboratório.[5] Ela se chama restrição calórica — ou às vezes restrição dietética, restrição energética ou restrição de alimentos. É um conceito extraordinariamente simples: se roedores (ou, na verdade, uma ampla variedade de outros animais) forem alimentados um pouco menos do que gostariam, tendem a viver mais do que se tivessem toda a comida que quisessem. Isto não ocorre simplesmente porque os animais tendem a comer excessivamente quando têm a oportunidade e assim ficam obesos: mesmo animais que "comem regradamente" e mantêm um peso corporal constante ao longo da maior parte de suas vidas vivem menos que aqueles que recebem menos comida.

O próximo pesquisador (sem contar Rose) que levou o adiamento do envelhecimento um grande passo adiante foi um geneticista que trabalhava com um terceiro — e quase igualmente estudado — organismo modelo: o verme nematódeo *Caenorhabditis elegans*. O nome desse pesquisador é Tom Johnson. Ele não foi, falando mais precisamente, o descobridor do fenômeno que descreverei aqui — essa honra é de um de seus colegas de trabalho — mas por alguns anos ele encabeçou este trabalho, que se tornou

identificado com ele, e então focarei em Johnson por enquanto. O que Johnson e seus colegas descobriram e pesquisaram foi uma mutação em um gene único e identificado que *por si só* — sem nenhuma das pressões seletivas contínuas empregadas por Rose — aumentava em pelo menos 50% a expectativa de vida adulta jovem de seus vermes.[6] Isso foi uma descoberta importantíssima porque genes únicos podem ser modificados *in vitro* e então introduzidos no corpo com *terapia genética*, seja por terapia genética germinal, que afeta somente os descendentes do receptor, seja por terapia genética somática, que afeta o organismo que recebe o tratamento. A terapia genética somática em humanos ainda está dando seus primeiros passos, mas há uma convicção bastante difundida de que funcionará bem no futuro. E a terapia genética germinal em humanos levanta preocupações éticas (apesar de existirem abordagens técnicas que podem evitá-las). Mas como prova de conceito, o adiamento do envelhecimento por uma alteração genética única e identificada está muito mais próximo da aplicabilidade clínica do que algo feito através de seleção durante várias gerações, afetando um número indeterminado de genes.

Talvez por causa disso, e também em parte por causa dos métodos experimentais envolvidos, o resultado obtido por Johnson iniciou um enorme surto de tentativas de identificar alterações genéticas em animais de laboratório que atrasassem seu envelhecimento. Esse surto na verdade demorou alguns anos para pegar velocidade, mas quando um segundo laboratório (o de Cynthia Kenyon na Universidade da Califórnia em São Francisco, EUA) identificou uma mutação em um gene diferente, também em nematódeos, que prolongava suas vidas ainda mais do que a mutação de Johnson, o tópico tornou-se um dos mais populares em toda a biologia.[7] Desde então, Kenyon e outros pesquisadores de ponta em biogerontologia foram capazes de publicar quase todos os seus melhores resultados nos periódicos de maior excelência, nos quais cientistas da maioria dos campos da ciência teriam sorte se pudessem publicar duas vezes em toda a carreira.

As mutações de Johnson e Kenyon eram em genes diferentes, mas esses genes participam em grande medida da mesma gama de processos metabólicos. Especificamente, eles ajudam a mediar um caminho alternativo de desenvolvimento que nematódeos normais não mutantes

podem seguir, chamado de caminho *dauer*. Quando uma larva de nematódeo segue o caminho dauer, ela pausa seu desenvolvimento por um período que pode durar muito mais do que a vida inteira de um nematódeo que segue o caminho normal não dauer. O que — vocês poderiam perguntar — dispara essa alternativa de desenvolvimento? E o que "reinicia" o desenvolvimento e a retomada do caminho para a maturidade normal do nematódeo? Bem, acontece que o gatilho usual para a entrada no caminho dauer é a inanição, e a saída é estimulada pela presença de comida. Em outras palavras, o caminho dauer é simplesmente a versão extrema dos nematódeos da resposta dos roedores à restrição calórica.

Desde as grandes descobertas de Johnson e Kenyon, muitos outros mutantes foram descobertos — não só em nematódeos mas também em moscas-da-fruta e ratos — com expectativas de vida mais longas, e quase todas as mutações também representavam uma alteração no maquinário genético que media a detecção ou o metabolismo de nutrientes. Em geral, as mutações proporcionam um atraso no envelhecimento que é, no máximo, igual ao que seria possível de se alcançar se simplesmente fosse restringido o consumo calórico.[8] Nos últimos anos, algumas publicações apareceram relatando o prolongamento do tempo de vida de ratos causado pela redução do *estresse oxidativo*,[9,10,11] mas estou atualmente cauteloso quanto à reprodutibilidade desses resultados, porque um enorme número de outras tentativas de adiar o envelhecimento de ratos em laboratório através dessa abordagem não funcionou.

Até este ponto, portanto, posso fornecer uma argumentação bastante convincente e duplamente forte quando afirmo que vale a pena tentar enfrentar o envelhecimento. Por um lado, *em princípio* seríamos capazes de adiar o envelhecimento em grande medida; além disso, *de fato fizemos isso* em laboratório. Isto é certamente um grande incentivo para estarmos otimistas de que faremos isso na clínica médica em um futuro não muito distante.

Não é?

Bem, eu não teria escrito este livro se essa não fosse de fato minha conclusão final. Porém, a palavra decisiva aqui é "final". Antes de terminar

este capítulo, devo explicar por que a restrição calórica e sua simulação genética não são, na verdade, indícios da rota mais promissora para combater o envelhecimento humano.

A restrição calórica e sua simulação: um falso amanhecer

Vocês conhecem algum perfeccionista?

Eu conheço — e sempre conheci, porque minha mãe é uma. Certamente eu não estaria onde estou hoje se não fosse pela minha mãe, e isso inclui sua influência sobre mim e seu trabalho duro e determinação para me dar as melhores condições possíveis para começar bem a vida. Mas há certos aspectos em que sua influência em mim foi mostrar-me um mau exemplo, e seu perfeccionismo é talvez o caso mais extremo disso. Sinto que de muitas maneiras ele a impediu de alcançar o que ela poderia ter alcançado em sua vida, e por isso nunca permiti que eu me tornasse um perfeccionista — e com certeza nunca me arrependi disso.

Qual é o problema com o perfeccionismo? Todos conhecemos o seu maior problema: *o perfeccionismo leva tempo*. A maioria das pessoas está interessada em que as tarefas sejam completadas, e há muitas ocasiões nas quais um trabalho rápido e tosco é a melhor escolha, porque as vantagens de "rápido" são maiores que as desvantagens de "tosco". Mas há certamente outras ocasiões nas quais a balança pesa para o outro lado — onde uma abordagem mais trabalhosa é preferível; assim, o ideal é ter intuição e raciocínio bons para decidir o quanto de atenção aos detalhes é apropriado em cada caso.

Vocês podem estar pensando que os dois parágrafos anteriores são uma digressão muito dramática, então deixem-me surpreendê-los trazendo minha linha de raciocínio, em uma única sentença, de volta à restrição calórica e suas limitações. O prolongamento de vida como resposta à privação de nutrientes é simplesmente a expressão da intuição geneticamente programada de um organismo em relação ao grau apropriado

de atenção aos detalhes que ele deve exercer em seu funcionamento molecular e celular diário — e, por ser essa sua natureza, ele não é passível de melhorias substanciais através de tecnologias biomédicas no futuro próximo.

É necessário explicar mais detalhadamente, então aqui vai.

Expliquei anteriormente neste capítulo que não há genes para o envelhecimento na maioria das espécies, simplesmente porque genes só sobrevivem se eles fornecerem benefícios suficientes (e portanto sofrerem pressão seletiva suficiente para sua sobrevivência) para superar a constante corrente de mutações aleatórias que todos os genes sofrem durante o longo período evolutivo, e um gene não pode fornecer nenhum benefício se ele só regular um processo que aconteceria de qualquer maneira. As únicas espécies nas quais o envelhecimento é ativamente regulado por maquinário genético são aquelas (como o salmão) em que há alguma razão para envelhecer e morrer *rapidamente* — algo que não acontece de forma padrão com uma máquina que esteve anteriormente funcionando muito bem por um longo tempo. O envelhecimento lento, do tipo que vemos em quase todas as espécies, é o cenário padrão, então nenhum gene que possa causá-lo pode sobreviver.

O que de fato temos são genes para uma infinidade de processos interativos que nos transformam, a partir de uma única célula, em um adulto fértil, mantendo nosso vigor e fertilidade até uma idade em que (na natureza) provavelmente morreríamos de fome, seríamos mortos por um predador, etc. Mas o que isso tem a ver com o perfeccionismo? Bom, o motivo de termos genes para nos manter vivos até sermos provavelmente mortos é que quanto mais longas forem nossas vidas férteis, mais tempo teremos para ter descendentes, então maior será a probabilidade de que nossos genes sejam passados para gerações futuras.

Mas e quanto à outra extremidade de nossas vidas férteis — o começo? O mesmo princípio se aplica: quanto mais cedo atingirmos a maturidade sexual, mais tempo teremos para ter descendentes antes de morrer. Há um problema, porém: o começo e o final de nossas vidas férteis não são independentes entre si. O crescimento a partir de uma única célula até um adulto fértil é um processo extremamente complexo, e erros sempre

ocorrem durante sua execução. Agora provavelmente vocês estejam conseguindo ver a luz no fim do túnel dessa argumentação: o organismo tem a escolha entre fazer um trabalho rápido e tosco para seu crescimento, levando mais rapidamente à fertilidade mas com uma construção descuidada, ou um trabalho mais perfeccionista que atrasa a maturidade sexual mas cria uma máquina com melhor funcionamento. E um animal construído mais descuidadamente viverá, em média, menos tempo — em parte porque pode ser menos capaz de se defender de predadores, da fome e outros perigos, mas também porque os danos moleculares e celulares que ocorreram durante sua corrida precipitada rumo à maturidade efetivamente aceleraram o processo de envelhecimento. Há muitas evidências de que isso não é somente uma ideia razoável, mas é na verdade algo confirmado na natureza: por exemplo, quando diferentes espécies com o mesmo tamanho são comparadas, as que atingem a maturidade mais tarde tendem a ter uma vida mais longa.

Certo, mas o que isso tem a ver com restrição calórica, dauers e as manipulações genéticas relacionadas que eu mencionei anteriormente neste capítulo? Bom, na verdade é bem simples. Em um período de fome, há dois grandes problemas que dificultam a transmissão dos genes. Em primeiro lugar, a gestação consome muita energia, que obviamente vem da comida. Em segundo lugar, quaisquer descendentes que for possível ter durante um período de fome muito provavelmente morrerão de fome antes de conseguirem ter seus próprios descendentes, o que não é melhor para a sobrevivência dos genes do que se não tivesse havido nenhum descendente desde o princípio. Assim, o benefício (em termos de transmitir a herança genética) de se chegar à idade madura rapidamente é menor durante um período de fome do que quando há comida em abundância. Além disso, o *prejuízo* de se chegar à idade madura rapidamente, ou seja, um maior risco de morte por ter sido construído descuidadamente, fica inalterado! Na verdade, esse risco pode ser ainda maior em alguns casos: se um determinado período de fome durar uma grande proporção da expectativa de vida de uma espécie, o período posterior da vida em que os animais bem construídos, que envelhecem mais tardiamente, são os únicos que ainda estão disponíveis para procriar, será o *único* período em que uma procriação bem-sucedida pode ocorrer. Neste caso, os benefícios de ser bem construído (ou seja, os prejuízos de ser construído descuidadamente) serão maiores em

um período de fome com esta duração do que quando há comida abundante durante a vida toda.

Assim, períodos de fome modificam a situação otimizada de forma a favorecer um processo de desenvolvimento mais cuidadoso. E dado que períodos de fome são eventos imprevisíveis, que ocorrem em intervalos irregulares, não é possível que a evolução determine antecipadamente o grau ideal de perfeccionismo no crescimento de uma espécie: cada organismo individual deve ter a capacidade de se adequar a sua própria situação. Além disso, períodos de fome sempre foram assim, desde que organismos começaram a comer outros organismos. Portanto, não é uma surpresa que em qualquer lugar que observemos na natureza, possamos encontrar maquinário genético para responder a períodos de fome que ocorram cedo na vida, através do atraso ou interrupção do crescimento.

Talvez vocês saibam que a privação de nutrientes na idade adulta frequentemente provoca o mesmo efeito com uma menor intensidade, o que é um fenômeno que não parece ser explicado pelo que acabei de dizer. De fato, podem não haver razões evolucionárias claras que expliquem por que a restrição calórica em adultos atrasa o envelhecimento. Mas não precisa haver, porque programações genéticas que existem para uma época ou circunstância frequentemente são ativadas desnecessariamente em situações similares. Por exemplo, quando uma pessoa é assustada, ocorre uma pequena liberação de adrenalina, algo que existe para facilitar a fuga em situações de risco de vida.

Por fim, preciso explicar por que a lógica que acabei de descrever implica que a manipulação desses sistemas de detecção de nutrientes não é a forma mais promissora de adiar o envelhecimento humano. Na verdade tenho três razões para isso.

Em primeiro lugar, o grau de prolongamento do tempo de vida que foi obtido até o momento em várias espécies exibe uma tendência desanimadora: funciona muito melhor em espécies de vida curta do que em espécies de vida longa. Nematódeos, como mencionei anteriormente, podem viver várias vezes mais do que o normal se forem expostos a períodos de fome no ponto adequado de seu desenvolvimento. O mesmo ocorre com moscas-da-fruta. Entretanto, ratos e camundongos só podem ser

induzidos a viver cerca de 40% a mais que o normal. Essa tendência fez com que eu me questionasse, há alguns anos, se seres humanos poderiam ser ainda menos afetados, e rapidamente percebi que de fato existe uma razão evolutiva simples para esperar-se exatamente isto.[12] Ela é uma consequência do fato de que a duração de um período de fome é determinada pelo ambiente e é independente da taxa natural de envelhecimento das espécies que passam por esse período de fome.

Em segundo lugar, a alteração no metabolismo que ocorre nos organismos quando a comida é escassa causa somente uma redução da velocidade do acúmulo de danos moleculares e celulares, e não a reparação dos danos que já ocorreram. Eu já disse a vocês que o "momento eureca" chave no meu desenvolvimento das SENS foi quando percebi que reparar os danos do envelhecimento (antes de que progridam para uma doença) poderia ser mais simples do que preveni-los — mas mesmo sem levar em conta essa ideia, a reparação é preferível, simplesmente porque qualquer terapia viável (seja para reparar os danos ou para preveni-los) será somente *parcial*. Ou seja, terapias de reparação repararão uma determinada quantidade de danos, mas não todos os danos, e as terapias de prevenção desacelerarão mas não interromperão o acúmulo de danos. Por que isso significa que a reparação é preferível? A lógica é muito simples. De uma forma geral, se for reduzida pela metade a velocidade do posterior envelhecimento de uma pessoa de meia-idade, seu tempo de vida restante dobrará, mas isso poderia significar adicionar somente 20% a seu tempo de vida *total*. Se, por outro lado, aplicar-se nessa mesma pessoa, nessa mesma idade, uma terapia que reduza pela metade seus danos *acumulados*, e aplicar-se a mesma terapia periodicamente pelo resto de sua vida, seu tempo de vida *total* será aproximadamente o dobro (porque seus danos acumulados consistirão somente de tipos de danos que esta terapia não conseguiria reparar), o que significa multiplicar seu tempo de vida *restante* (a partir do momento em que é aplicada a terapia) por um fator de talvez quatro ou cinco! Assim, as abordagens orientadas para prevenção são, simplesmente, excessivamente pouco ambiciosas.

Contudo, há uma terceira razão pela qual não creio que a detecção de nutrientes seja o alvo mais promissor para intervenção biomédica no envelhecimento, e eu diria que é a mais decisiva. O motivo pelo qual foi tão

incrivelmente fácil prolongar os tempos de vida de tantos organismos através deste truque é que ele é uma resposta evolutiva a condições ambientais. O maquinário que media essa resposta é fantasticamente complexo e muito pouco compreendido, assim como o restante da nossa biologia, mas podemos manipulá-lo facilmente apesar dessa complexidade, porque sua etapa inicial — a detecção de disponibilidade de nutrientes — é simples. Da mesma forma que não é necessário entender como um computador funciona para ligá-lo e desligá-lo, também não precisamos, para ativá-lo e desativá-lo, entender o processo pelo qual a privação de nutrientes se traduz no ajuste de inúmeros caminhos metabólicos interativos. Mas é aí que está o grande problema. Pode não ser necessário entender como um computador funciona para ligá-lo e desligá-lo, mas para fazer com que ele faça coisas que, para serem feitas, seriam necessários hardware e softwares que ele ainda não tem, é preciso entendê-lo muito mais. E se a nova funcionalidade requerer softwares que ainda não foram escritos ou que não podem ser instalados, será preciso entender muitíssimo mais — o suficiente para que seja possível escrever estes softwares. Nesse sentido, o corpo humano é como um computador no qual não se podem instalar novos softwares — é muito versátil, mas essa versatilidade não pode ser aumentada pelos mesmos métodos que meramente trazem à tona a versatilidade existente. Portanto, podemos ter certeza de que há um grau limitado de prolongamento do tempo de vida que pode ser alcançado manipulando-se o caminho de detecção de nutrientes — seja por restrição calórica propriamente, por remédios que enganam o corpo para que tenha a impressão de que está passando fome, ou por mudanças genéticas com este mesmo objetivo. Como expliquei alguns parágrafos atrás, penso que esse valor máximo é bastante baixo, talvez somente um prolongamento de 2 ou 3 anos; alguns de meus colegas pensam que pode chegar a 20 ou 30 anos — mas ainda assim é um valor máximo. Nunca conseguiremos ultrapassar esse grau limitado de prolongamento do tempo de vida através desse método, independentemente do quanto tentemos.

Não é bom o bastante — mas é melhor do que nada

Apesar de tudo isso, eu gostaria de terminar este capítulo com um comentário positivo. Mesmo que a detecção de nutrientes possa prolongar o tempo de vida somente em um determinado grau máximo, e que esse grau possa ser relativamente pequeno, ainda assim é melhor do que nada! Além disso, há um resultado muito generalizado em experimentos de prolongamento do tempo de vida em laboratório em que animais com algum tipo de problema genético que reduz moderadamente suas expectativas de vida se beneficiam mais da terapia ou regime do que indivíduos que congenitamente têm vidas mais longas. É muito provável que isso também se aplique à restrição calórica em humanos — o que significa que a prática da restrição calórica (ou o uso de remédios que simulam a restrição calórica, à medida que aparecerem) pode ser uma boa medida de segurança contra vulnerabilidades congênitas desconhecidas. Por essas razões, apoio fortemente o trabalho que muitos de meus colegas da biogerontologia estão realizando para aproveitar o máximo possível esse caminho para o prolongamento do tempo de vida.

Entretanto, para finalizar, quero trazer vocês de volta ao tema deste capítulo. Houve um tempo em que o envelhecimento era um fenômeno verdadeiramente misterioso, mas esse tempo passou. Podemos agora raciocinar sobre o envelhecimento do corpo humano exatamente da mesma forma e com a mesma confiança com que podemos raciocinar sobre o envelhecimento e a deterioração de máquinas simples. Sabemos por que diferentes organismos envelhecem a velocidades diferentes, seja por diferenças genéticas, seja por diferenças de ambiente. Sabemos que nossos genes são nossos aliados, não nossos inimigos, em nossa guerra contra o envelhecimento — que eles existem para adiar o envelhecimento, e não para causá-lo, e que só envelhecemos porque esses caminhos genéticos de autopreservação não são suficientemente completos.

Então, vocês ainda podem dizer a si mesmos, sinceramente, que o envelhecimento é algo misterioso demais para se tentar atacar? Vocês podem ter ainda um último fiapo de esperança em seus esforços para perpetuar o transe pró-envelhecimento: podem estar dizendo a si mesmos que o diabo está nos detalhes, detalhes que ainda não forneci. Vou acabar com esse fiapo de esperança no Capítulo 4.

OceanofPDF.com

4

Aplicando a engenharia ao envelhecimento

Vamos recapitular brevemente o que eu disse a vocês até o momento sobre o envelhecimento. Em resumo, é o seguinte:

- O envelhecimento é muito ruim para nós, independentemente de quanto queiramos esquecer esse fato.
- O envelhecimento não é um mistério, e já podemos adiá-lo consideravelmente em laboratório.
- Porém, as técnicas que tiveram tanto sucesso em laboratório não parecem promissoras para humanos.

Neste capítulo me aprofundarei no "momento eureca" que relatei no Capítulo 1. Abordarei — em termos ainda amplos, mas um pouco mais detalhados — o que cada dano realmente é a nível molecular e/ou celular, e também as linhas gerais sobre como acho que podemos lidar com esses danos.

Uma ressalva: por que prevenir é geralmente melhor do que remediar

No Capítulo 3, mencionei dois aspectos encorajadores sobre combater o envelhecimento: primeiro que, em princípio, não é diferente de combater o envelhecimento de máquinas construídas pelo ser humano como carros, e segundo, que já descobrimos como adiar consideravelmente o envelhecimento em laboratório. Porém, expliquei então que a segunda

dessas animadoras notícias na verdade terá uma utilidade biomédica muito limitada. Bem, preparem-se, pois agora explicarei por que a primeira das "boas novas" também não é tão simples quanto parecia.

Começarei com uma análise um pouco mais aprofundada sobre a questão dos carros. Por que há tão *poucos* carros mantidos em bom estado com uma idade muito além da qual foram projetados, se sabemos que eles podem ser mantidos dessa forma?

Há duas respostas, umas delas tranquilizadoramente inaplicável à analogia com o envelhecimento em humanos, e a outra de fato muito aplicável a esta analogia. A resposta inaplicável é: porque seus donos têm a opção de conseguir um carro novo. Isso significa que a probabilidade de fazer-se o esforço e gastar-se o dinheiro necessário para a manutenção de uma máquina velha e em estado de deterioração depende de quanto se ama essa máquina. Em geral, vocês podem escolher se livrar de um carro quando ele começa a funcionar mal porque vocês não estão tão ligados assim a ele, mas se a mãe de vocês começar a funcionar mal e houver maneiras (mesmo que caras) de repará-la, a situação será outra.

O problema é a outra resposta: a maioria das pessoas não faz corretamente a manutenção de seus carros antes do ponto em que já é tarde demais. É óbvio que quanto mais danos uma máquina sofre, mais trabalho é necessário para consertar esses danos, mas além disso, a tecnologia necessária para consertá-los torna-se cada vez mais sofisticada. Quando um carro está realmente "nas últimas", restaurá-lo para um pleno funcionamento requer muita dedicação — substituir muitas peças, por exemplo. E diferentemente do argumento "depende de quanto se ama" explicado anteriormente, nesse caso a situação é exatamente a mesma para o corpo humano. As pessoas que melhor sabem disso são as que trabalham não com a *biologia* do envelhecimento, mas com a *medicina* do envelhecimento: os geriatras. Os geriatras tentam ajudar as pessoas cujo envelhecimento chegou num ponto em que as funções físicas ou mentais estão consideravelmente prejudicadas. Eles fazem o possível para aplicar a tecnologia médica existente para adiar a deterioração crescente e a morte do paciente. Porém, como eles sabem e como vocês também sabem, é uma batalha perdida. Os danos já saíram do controle: eles realimentam a si

mesmos, acelerando a ocorrência de mais danos, e os tipos de danos que ocorrem vão se tornando cada vez mais numerosos e variados. O máximo que os geriatras podem almejar é proporcionar uma modesta melhora na qualidade de vida durante os últimos anos de vida dos pacientes, e talvez adiar a morte por alguns meses ou um ano. É como diz o antigo ditado: é melhor prevenir do que remediar.

Mas só geralmente...

Entretanto, vamos analisar a questão mais profundamente. A geriatria possui uma vantagem em relação à gerontologia, e dei uma pista sobre ela algumas linhas atrás: os geriatras usam a tecnologia médica *existente*. Por que eles podem fazer isso enquanto que os gerontologistas não?

A resposta a que se chega, após uma breve reflexão, é simples: para consertar um problema já existente, não é necessário saber como ele surgiu. Um mecânico de carros que está trocando uma peça não precisa saber que tipo de corrosão desgastou um tubo de combustível, ou qual era o tamanho da pedra que quebrou o para-brisa; da mesma forma, o geriatra não precisa saber nada sobre a química dos radicais livres ou o metabolismo do colesterol para tratar as doenças cardiovasculares e a diabetes. Por outro lado, *prevenir* a ocorrência de corrosão ou a quebra de um para-brisa envolve uma análise cuidadosa do fluxo de eventos secundários causado, por exemplo, pelo uso de sal para descongelar ruas em lugares frios e pela não remoção de detritos das rodovias; da mesma forma, os gerontologistas precisam conhecer muito bem cadeias de eventos extremamente sutis e possivelmente difíceis de descobrir para pôr em prática o ditado "é melhor prevenir do que remediar".

Então, temos duas abordagens alternativas para o adiamento do envelhecimento, uma preventiva e outra curativa; mostrei que, para cada uma dessas abordagens, há um problema que as torna pouco promissoras; e finalmente apontei que o problema de cada abordagem *não é compartilhado pela outra abordagem* — a de prevenir o envelhecimento seria realizada cedo o suficiente mas seria complexa demais, e a de curar as doenças do envelhecimento seria suficientemente simples mas seria realizada tarde

demais. Então, o que isso nos diz quanto a uma possível forma para avançar?

O pior dos dois mundos, ou o melhor?

Bom, vou contar a vocês o que tudo isso me levou a concluir naquela madrugada na Califórnia.

As discussões durante as sessões do dia, em estilo de mesa-redonda, haviam tido como foco as várias teorias do envelhecimento, e formas de comprová-las ou refutá-las. Isso significou basicamente analisar os múltiplos caminhos metabólicos que poderiam contribuir para o desenvolvimento dos danos do envelhecimento. Eu tinha apresentado a ideia de que a produção de radicais livres pelas *mitocôndrias* — as minúsculas "usinas de energia" que extraem energia dos alimentos e a transformam em ATP, uma forma de energia que as células podem usar diretamente — está na raiz de boa parte do processo de envelhecimento. Isso era algo que a maioria dos meus colegas desconfiava, mas eu recentemente tinha estruturado essa ideia de uma forma inovadora que explicava algumas descobertas que ainda não haviam sido compreendidas na área. Eu tinha confiança no meu modelo, uma vez que naquela época era minha principal área de especialização dentro da gerontologia; uma descrição deste modelo, com o comprimento de um livro,[1] tinha me levado a obter meu doutorado. Mas o que mais me interessava era que esse modelo sugeria a possibilidade de uma solução biomédica para o que eu considerava uma das mais importantes causas dos danos do envelhecimento: através de uma terapia genética complexa mas cuja exequibilidade podia ser antevista, a conexão entre os radicais livres da mitocôndria e a patologia podia ser cortada, *sem* a necessidade de interferir na atividade normal de produção de energia da mitocôndria (explicarei um pouco mais sobre isso a seguir, e muito mais no Capítulo 6).

Eu tinha chegado à conclusão de que, no cenário mais otimista, minha proposta de terapia genética mitocondrial também poderia (e enfatizo o *poderia*) desacelerar o envelhecimento em humanos atribuível à maioria das *outras* causas em cerca de 50%. Isso seria um imenso avanço, uma vez que levaria a uma extensão do tempo de vida saudável tão grande quanto a mais

rigorosa restrição calórica (mesmo nos cenários otimistas da restrição calórica) mas sem seus efeitos colaterais. Entretanto, eu estava longe de ter certeza quanto a essa estimativa, e naquelas primeiras horas da madrugada, sozinho em um quarto de hotel, tinha ainda menos certeza do que o normal, porque eu havia passado todo o dia anterior sendo relembrado da enorme quantidade de problemas que ocorrem quando o corpo envelhece. Muitos desses problemas poderiam pelo menos em parte ser atribuídos à cadeia de eventos causada pelo insidioso aumento ligado ao envelhecimento do *estresse oxidativo* — o desequilíbrio gerado pelo excesso das substâncias no corpo que tendem a quimicamente "precisar" de elétrons em relação às substâncias que quimicamente "querem" doá-los. Eu acreditava que minha proposta de terapia genética mitocondrial basicamente eliminaria esse aumento com a idade, mas eu não tinha como ter certeza de quanto o resto do processo do envelhecimento avançaria sem terapias específicas adicionais — nem de quais terapias poderiam ser essas.

As candidatas eram muitas. Vejamos:

- Enzimas inflamatórias essenciais para o sistema imunológico também podem oxidar o colesterol, especialmente quando há muito dele presente, contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas.

- A dependência do corpo humano dos carboidratos como fonte de energia nos deixa expostos à química reativa da glicose, causando o "engrossamento" (glicação) das proteínas celulares.

- Beta amiloide, uma proteína de agregação, forma a base das "placas senis" no cérebro dos pacientes com mal de Alzheimer. Ela é o resultado da quebra anormal de uma proteína precursora normal no cérebro.

- O processo de divisão celular gradualmente encurta os *telômeros* de cada geração sucessiva de células; eles são as extremidades protetoras na dupla hélice do DNA que têm a mesma função das pontas de plástico que ficam nas extremidades dos cadarços dos calçados, evitando que os cromossomos "desfiem" (há mais informações sobre isso nos Capítulos 10 e 12).

- Mutações na base de dados genética das células ocorrem quando, durante o processo de criação das cópias do "manual de instruções" de DNA necessárias para a nova célula, o maquinário de replicação de DNA do corpo comete "erros de digitação".

- A utilização dos depósitos de *células-tronco* (as células não especializadas primordiais que o corpo mantém como reserva e usa de forma a se tornarem tipos específicos de células quando se necessita repor célular perdidas por ferimentos ou doenças) gradualmente esgota o que é — considerando-se uma vida inteira — uma fonte limitada de reforços celulares jovens.

Eu estava totalmente concentrado nesse problema — e não era só uma questão de curiosidade o que estava tirando meu sono. Enquanto muitos dos meus colegas viam a biogerontologia como um fenômeno a ser estudado para ser compreendido, eu via o envelhecimento como a crise humanitária que de fato é, com a cifra de dezenas de milhares de mortes todos os dias pesando na minha mente. Ao abandonar a minha primeira carreira, de pesquisador em inteligência artificial, eu tinha decidido dedicar minha vida não só a aliviar a pior parte da morbidez e da mortalidade das doenças relacionadas ao envelhecimento, mas a de fato acabar com esse show de horrores. Eu tinha me dedicado à "construção de um envelhecimento negligenciável" — como eu havia denominado o objetivo pela primeira vez em minha tese de doutorado — para pôr um fim ao envelhecimento.

Entretanto, meu diálogo interno naquela manhã estava deixando-me frustrado, e até um pouco desesperado. Aparentemente, para se alcançar um

controle médico real do envelhecimento, seria necessário corrigir individualmente todos esses processos metabólicos potencialmente nocivos. Porém, neste caso, avançar concretamente na medicina antienvelhecimento poderia ser como lutar contra a Hidra: não importa quantas cabeças você corta; mais cabeças surgirão para tomar seus lugares. O metabolismo normal é uma rede tão intrincada e precisamente equilibrada de reações, que modificar uma delas gera alterações por toda a rede, geralmente criando novos problemas ou anulando o efeito da intervenção ao provocar um ajuste metabólico compensatório. Por exemplo, a inflamação crônica é uma fonte de dano celular. Porém, interferir na inflamação pode enfraquecer as defesas imunológicas contra patógenos. Outro exemplo é a questão dos radicais livres — um subproduto do nosso metabolismo — que causam estresse oxidativo e danos ao longo do tempo. Porém, aumentar demasiadamente a quantidade de antioxidantes, para se defender dos radicais livres, pode ajudar as células cancerígenas a se protegerem dos medicamentos quimioterápicos.

Este processo de ajuste metabólico dinâmico, inclusive, pode ser observado no processo do envelhecimento. Há uma série de mudanças que ocorrem durante o envelhecimento que, apesar de poderem ter algumas consequências patológicas, não são em si mesmas uma forma de dano. Explicando de outra forma: elas não se acumulam nas células e tecidos do corpo; na verdade, elas representam uma mudança no equilíbrio entre a criação e a destruição das moléculas envolvidas. Parecia-me provável que essas mudanças, independentemente de quão danosas fossem para o funcionamento jovial do corpo, eram secundárias a outra coisa. Isso significava que identificar e corrigir essa "outra coisa" corrigiria a mudança secundária mal-adaptativa, tornando irrelevante a questão de sua contribuição para o processo do envelhecimento. Por exemplo, a capacidade da célula de responder a muitos hormônios e outras moléculas de sinalização tende a diminuir com a idade. Porém, como vimos no Capítulo 3, a lógica da evolução parece mostrar que este declínio não é algo programado dentro do corpo. Ele deve ser, portanto, secundário a alguma forma de dano. Talvez as membranas das células percam sua fluidez, prejudicando a capacidade das moléculas receptoras de mudar seu formato para transmitir um sinal. Talvez o maquinário que cria essas moléculas receptoras se deteriore. Independentemente de qual for a suposição correta,

identificar o dano em si restringiria o leque de fatos que diretamente provocaram esse dano e que, portanto, estão na raiz do envelhecimento.

Então, refletindo sobre o assunto, pareceu-me que havia muito menos tipos de danos do que processos que causam danos — por exemplo, há uma infinidade de agentes mutagênicos e mudanças "pré-mutagênicas" no DNA, mas somente dois tipos de mutações: cromossômicas e mitocondriais.

Bom, pensei, *isso é interessante. Afinal, quantos tipos de danos do envelhecimento EXISTEM? E há maneiras similarmente promissoras de reparar os outros tipos de danos, além dos danos das mutações mitocondriais?*

Existem as mutações em nossos cromossomos, como mencionei há pouco; este tipo de dano causa o câncer. Eu não tinha (naquela época — mas vejam o Capítulo 12) nenhuma nova proposta para tirar da cartola para esse dano; dependeria (pelo menos por enquanto) das ideias de outras pessoas. Mas não faltavam ideias quanto a esse assunto, pois a pesquisa sobre o câncer é um dos maiores campos da biomedicina.

Quais *outros* problemas poderiam surgir a partir das mutações nucleares? Presumia-se amplamente que elas eram uma importante causa de disfunção celular relacionada à idade, mas eu já estava refletindo sobre um contra-argumento havia algum tempo — um argumento que me fazia ter bastante certeza de que as mutações que não eram relevantes para o câncer seriam irrelevantes para o envelhecimento dentro do que hoje se considera um tempo de vida normal. Certamente, uma mutação não cancerosa em uma única célula poderia tornar esta célula disfuncional, mas poderia realmente ter um impacto significativo no tecido como um todo? De fato, se todas as células de um tecido estivessem funcionando mal, uma pessoa nessa condição estaria encrencada — mas esse não pode ser o caso. Por que não? Porque se fosse assim tão fácil uma célula típica sofrer uma mutação, todas as pessoas estariam repletas de cânceres na idade adulta, porque basta que a uma só célula cancerosa seja permitido multiplicar-se para que se forme um tumor potencialmente fatal. O que isso sugeria era que quase todas as células se mantêm geneticamente intactas — mesmo quando uma pessoa tem 40 anos ou mais — e que a grande maioria das células continua assim por todo o tempo de vida "normal". Em outras palavras, para evitar nossa

morte por câncer antes da puberdade, nosso maquinário de manutenção do DNA tem que ser tão bom que mutações que não sejam relevantes para o câncer simplesmente não ocorram com a frequência suficiente para terem alguma influência considerável. Melhor ainda: exatamente a mesma lógica parecia aplicar-se para o que o biogerontologista Robin Holliday memoravelmente havia denominado "epimutações" — mudanças não na sequência do DNA em si, mas na estrutura das bases individuais ou nas proteínas em que a dupla hélice normalmente fica envolta. Epimutações podem ser muito nocivas, porque mudam a velocidade com que os genes são decodificados para formar as proteínas, mas elas podem causar tanto o câncer quanto outros problemas, da mesma forma que as mutações convencionais, de forma que a conclusão de que "o câncer é o maior problema que pode haver" aplica-se a elas também. Aprofundarei essa linha de raciocínio no Capítulo 12.

Além das mutações cromossômicas, existem as mutações mitocondriais, que podem ser responsáveis por grande parte do problema causado pelos radicais livres (as mitocôndrias são os únicos componentes das células que contêm seu próprio DNA independentemente de nossos cromossomos). *Por sorte* — pensei — *creio que já conheço uma solução viável para as mutações mitocondriais.* Minha solução era totalmente diferente das problemáticas abordagens que estavam sendo propostas por outros pesquisadores, e eu sentia que era muito mais poderosa. Ela não dependia de defesas antioxidantes turbinadas, uma ideia que ainda estava sendo perseguida não só por vendedores de vitaminas, mas até mesmo por algumas empresas de biotecnologia (isso apesar do fato de que os especialistas em biogerontologia já há muito tempo haviam concluído que antioxidantes eram um beco sem saída, depois deles falharem repetidas vezes em afetar em qualquer medida o envelhecimento;[2] aliás, é difícil encontrar um exemplo melhor que demonstre que nossa ambivalência em relação ao envelhecimento é apenas superficial). Os radicais livres são simplesmente reativos demais para serem varridos com vitaminas, ou com os novos removedores de radicais livres que naquela época estavam surgindo nos laboratórios farmacêuticos (com nomes como MnTBAP e EUK-134, versões sintéticas da enzima antioxidante superóxido dismutase). Ou, além de reativos demais, eles poderiam ser *necessários* demais — recentemente havia ficado claro que eliminar radicais livres demais causaria

novos problemas para o corpo. Depois de milênios de exposição a sua química reativa, a evolução aprendeu a usar os radicais livres como moléculas de sinalização,[3] e por isso uma redução severa da exposição das células a eles acabaria, na verdade, prejudicando o metabolismo celular, em vez de ajudá-lo. O corpo pode inclusive reagir aos suplementos antioxidantes, restringindo, como forma de compensação, a ação de suas defesas antioxidantes naturais.

Tentar reduzir a *produção* de radicais livres era algo que muitos de meus colegas consideravam ser a melhor forma de desacelerar os danos do envelhecimento, mas na verdade (pela razão que acabei de dar) eliminá-los sem prejudicar seriamente a capacidade do organismo de manter os inúmeros processos necessários para a vida seria extremamente complicado. E não é só isso: a maioria dos radicais livres é produzida na mitocôndria durante o processo de produção de ATP a partir da energia dos alimentos, e tentar mexer nessa função central do metabolismo certamente criaria efeitos colaterais.

Como mencionei há alguns parágrafos, eu já havia proposto evitar essas abordagens problemáticas através de uma estratégia que explicarei detalhadamente no Capítulo 6. Em resumo, a ideia é deixar que o metabolismo continue normalmente — sabendo que alguns radicais livres serão gerados e que algumas biomoléculas serão danificadas — mas cortar pela raiz a ligação entre os radicais livres e o estresse oxidativo. Na minha tese de doutorado, eu tinha defendido que (contrariamente à visão dominante naquela época) os radicais livres mitocondriais não impulsionam um aumento sistêmico do estresse oxidativo com a idade por danificar *diretamente* o resto da célula. Em vez disso, o dano que eles causam ao DNA mitocondrial faz com que a mitocôndria entre em um estado mal-adaptativo que espalha o estresse oxidativo *mais além* da célula. Isso, eu tinha raciocinado, significava que os cientistas poderiam resolver o problema das mutações mitocondriais copiando o DNA mitocondrial de seu local vulnerável na "zona de conflito" dentro da mitocôndria geradora de radicais livres, para dentro do abrigo antiaéreo do núcleo da célula, onde danos ao DNA ocorrem com muito menor frequência. As proteínas a serem codificadas dessa forma teriam que ser construídas de uma maneira que induzisse a célula a transportá-las para a mitocôndria, mas o procedimento

para alcançar isso já tinha sido entendido em grande parte há algum tempo. Neste caso, as cópias nucleares agiriam como um "*backup*" do DNA mitocondrial: as mitocôndrias poderiam operar normalmente mesmo se seu DNA ficasse danificado, então não causariam danos de longo prazo ao organismo como um todo. As mitocôndrias ainda sofreriam danos, mas não entrariam no estado mal-adaptativo que acabei de mencionar, e assim não causariam a difusão lenta e destrutiva do estresse oxidativo pelo resto do corpo.

Certo, dois já foram (mutações cromossômicas e mitocondriais); quantos ainda faltam? Há a *glicação*, a alteração da estrutura das proteínas causada pela glicose. Bom, isso parecia relativamente fácil, porque era algo bem conhecido na área que uma *startup* de biotecnologia chamada Alteon já estava fazendo testes clínicos usando um composto chamado ALT-711, que parecia reverter as ligações cruzadas em proteínas causadas por este processo. Apesar do efeito ser fraco, era significativo: o composto tinha uma capacidade limitada de restaurar algo da flexibilidade que é perdida por causa da glicação com a idade no coração e nos vasos sanguíneos, e também mostrou indícios promissores para danos renais em diabéticos. Era uma prova de conceito de que, sem interferir no metabolismo da glicose, era possível, mesmo permitindo a *formação* de ligações cruzadas nas proteínas, evitar os resultados patológicos ao *desfazer* os danos após estes ocorrerem (este é um tema importante e recorrente, como vocês verão — não interfira no processo, e em vez disso, repare ou limpe os danos que se acumularam). Vejam o Capítulo 9 para saber muito mais detalhes sobre o problema da glicação.

O que mais? Há os vários tipos de lixo que se acumulam fora das células: beta amiloides, a menos conhecida transtirretina e possivelmente outras substâncias do mesmo tipo geral. Aqui, novamente, estudos recentes no setor privado — desta vez de uma empresa da Califórnia chamada Elan — tinham mostrado que era possível ativamente *remover* o problema, neste caso vacinando ratos contra placas amiloides e deixando suas células do sistema imunológico devorar o lixo. O conceito havia tido um sucesso tão grande no laboratório que já estava próximo dos testes clínicos. Contarei mais sobre isso mais à frente no livro? Podem apostar que sim — vejam o Capítulo 8.

Devemos também abordar a questão da gosma nociva que se acumula *dentro* das células, como a lipofuscina. Comecei a ficar bastante animado a partir desse ponto, porque um ano antes, em Dresden em junho de 1999, eu tinha criado uma nova proposta para eliminar esse material, envolvendo a identificação e modificação de enzimas de bactérias do solo (este era o caso clássico de alguém não imerso em seu próprio trabalho experimental sendo capaz de usar ideias de disciplinas bastante distantes para criar uma nova abordagem para um problema existente — um elemento essencial do progresso científico moderno que infelizmente tem sido negligenciado em muitas áreas da medicina e da biologia). O conceito de usar bactérias do solo para degradar materiais orgânicos de difícil decomposição já existia há décadas, mas não na gerontologia, e nem em qualquer campo biomédico. Em vez disso, era um importante pilar da descontaminação ambiental, onde é conhecido como "biorremediação". Ninguém na gerontologia tinha sequer ouvido falar sobre isso, muito menos sobre seu potencial biomédico. Se ficaram intrigados, bom, só precisam esperar até o Capítulo 7.

Outro item que deve ser incluído nesta lista é a *senescência* celular, o "envelhecimento" de células individuais. Senescência, neste sentido do termo, é um estado de multiplicação interrompida no qual a célula produz sinais químicos perigosos para suas vizinhas. Teoricamente, pelo menos, existem muitas formas de se lidar com a senescência celular, mas eu não tinha certeza de qual delas realmente funcionaria na prática. As células senescentes expressam proteínas marcadoras específicas, o que permitiria que fossem alvo de destruição seletiva. Alternativamente, quando os pesquisadores tivessem conseguido descobrir quais danos ou mudanças na expressão genética mantêm as células presas neste estado bloqueado anormal, seria possível restaurar a funcionalidade normal das células senescentes. Essas ideias, evidentemente, ainda eram só possibilidades, mas Judy Campisi, em Berkeley (EUA), e outros pesquisadores já estavam bastante adiantados no assunto. No capítulo 11 explicarei tudo sobre isso.

Existe também o *esgotamento* de células (daquelas que não se dividem, como neurônios ou células do coração, que não são naturalmente repostas quando morrem, e também o mais paradoxal esgotamento dos reservatórios de células-tronco, essenciais para os processos de cura e manutenção dos

tecidos). Qualquer pessoa que tivesse lido os jornais nos anos anteriores saberia que os cientistas estavam entusiasticamente tentando encontrar uma forma de lidar com a perda de células — inclusive células-tronco — relacionada ao envelhecimento: mais células-tronco, cultivadas em laboratório e aplicadas como uma terapia celular de rejuvenescimento. Havia várias abordagens viáveis para isso, sendo provavelmente cada uma adequada a uma situação diferente. Uma delas era extrair células-tronco adultas do próprio paciente, multiplicá-las e depois reintroduzi-las no paciente. Outra era utilizar algumas das mais versáteis células-tronco embrionárias que já estavam prontas para serem jogadas fora como lixo hospitalar em clínicas de fertilidade em todo o mundo. A mais complexa era a "transferência de núcleo", na qual as células velhas e especializadas de uma pessoa poderiam ser transformadas novamente em células-tronco jovens e versáteis através das condições presentes no ambiente do óvulo humano e uma leve descarga de eletricidade. Pesquisadores já estavam mostrando em modelos animais que essas células poderiam ser usadas para curar doenças relacionadas ao envelhecimento e lesões, e tudo indicava que as mesmas técnicas, uma vez aperfeiçoadas, poderiam ser usadas para repor as células perdidas pela deterioração relacionada ao envelhecimento.

O que mais? Hum...

Eu não conseguia lembrar de nenhum outro tipo de dano! Não importava quanto esforço eu fizesse, eu realmente não conseguia. Havia alguns poucos outros exemplos de mudanças moleculares que se acumulavam ao longo da vida, mas eu tinha razões para acreditar que elas se enquadravam no mesmo caso das mutações cromossômicas que não causavam câncer: elas poderiam ser nocivas se vivêssemos centenas de anos, mas muito provavelmente não seriam nocivas durante um tempo de vida normal. Fora isso, tudo o que eu tinha aprendido nos meus cinco anos de estudo e nas inúmeras conferências às quais havia ido parecia estar coberto.[4]

Parei por um momento e organizei a lógica que estivera desenvolvendo nas últimas horas. No fundo, eu estava lidando com uma questão simples: se a geriatria falha porque prevenir é melhor do que curar, e a gerontologia falha porque nossa compreensão do metabolismo é muito limitada, uma meta intermediária não seria o melhor dos dois mundos? Seria possível reparar os

danos após eles terem sido acumulados (evitando assim a necessidade de compreender os detalhes de como ele é acumulado) mas antes deles saírem do controle (evitando também, dessa forma, a batalha perdida que é a geriatria)? Vejam a **Figura 1**.

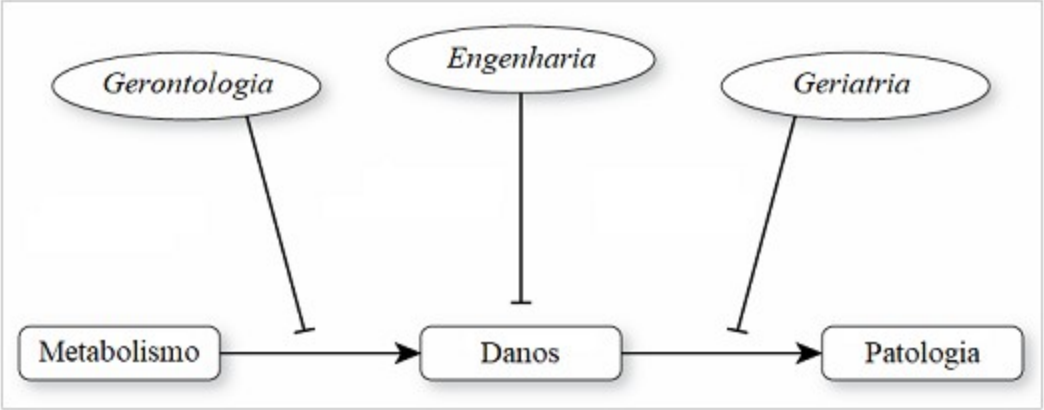


Figura 1. A "abordagem de engenharia" que concebi em junho de 2000, como uma alternativa intermediária — como o melhor dos dois mundos — entre a gerontologia e a geriatria como uma estratégia para combater o envelhecimento.

Eu só poderia responder afirmativamente a essa questão se pudesse fazer uma declaração específica extremamente ousada: que esses intermediários — esses efeitos colaterais imediatos do metabolismo que se acumulam no corpo ao longo da vida — poderiam ser *todos* (a) considerados irrelevantes quanto às patologias da idade avançada (como eu acreditava que era o caso das mutações que não causam câncer) ou (b) reparados ou tornados inofensivos por terapias que poderiam ser previstas para um futuro relativamente próximo. Mesmo que alguns deles pudessem ser reparados e outros certamente fossem (ou pudessem ser tornados) inofensivos, se alguns não se enquadrassem em nenhum desses casos, a ideia fracassaria. Como qualquer máquina, o corpo é somente tão robusto quanto o elo mais fraco de sua estrutura, e por isso uma manutenção parcial teria pouco ou nenhum efeito na longevidade.

Porém, revisei minha lista repetidas vezes, e ao fazer isso tive mais certeza do que nunca de que não havia uma exceção clara. A junção da minha própria ideia para eliminar resíduos intracelulares, com a ideia que eu estava defendendo há alguns anos para tornar as mutações mitocondriais

inofensivas e com as várias outras terapias que estavam sendo estudadas em todo o mundo para lidar com a glicação, a acumulação de amiloide, a perda de células, as células senescentes e o câncer, formava de fato uma lista verdadeiramente completa. A **Figura 2** mostra minha lista dos problemas e soluções que constituem o plano das SENS (sigla em inglês de Estratégias para a Construção de um Envelhecimento Negligenciável) como ele se apresenta hoje em dia.

Danos	**Poderiam ser reparados ou tornados inofensivos por**	**Detalhes no Capítulo**
Perda de células; atrofia de células	Principalmente terapia celular	11
Lixo fora das células	Fagocitose por estímulo ao sistema imunológico	8
Ligações cruzadas fora das células	Moléculas/enzimas que quebram AGEs	9
Células resistentes à morte	Genes suicidas; estímulo ao sistema imunológico	10
Mutações mitocondriais	Expressão alotópica de 13 proteínas	5 e 6
Lixo dentro das células	Enzimas microbianas transgênicas	7
Mutações/Epimutações nucleares (somente as relativas ao câncer)	Supressão do gene de telomerase/ALT, mais repopulação periódica de células-tronco	12

Figura 2. As sete partes das SENS.

Como mencionei anteriormente, é bem possível que existam outros problemas que se manifestarão se tivermos sucesso em resolver todos esses problemas e portanto vivermos muito mais tempo. Entretanto, eu sentia que minha lista podia muito bem ser completa o suficiente para dar algumas décadas a mais de vida a pessoas que já estiverem na meia-idade ao começarmos os tratamentos. E isso era certamente um primeiro passo muito mais promissor do que qualquer coisa que tivesse sido apresentada por meus colegas no dia anterior, ou nos numerosos congressos aos quais eu tinha ido e artigos que eu tinha devorado nos últimos anos.

O sol da Califórnia estava surgindo no céu, assim como minha animação. Era evidente que seria necessário superar imensas barreiras técnicas para que as terapias que eu tinha vislumbrado salvassem vidas no mundo real. Entretanto, percebi que a linha de pensamento que eu havia seguido tinha o potencial de estabelecer as linhas gerais de uma revolução na biogerontologia — e quem sabe, mais à frente, no futuro da vida humana. Reparar (ou, no caso das mutações mitocondriais, tornar inofensivos) os danos acumulados era uma posição intermediária genuína — o melhor dos dois mundos — entre as tradicionais abordagens da gerontologia e da geriatria. Ela focava em um elo fraco da cadeia de eventos que levava do metabolismo à patologia: localizava-se cedo o suficiente nessa cadeia para evitar a espiral descendente que condenava a geriatria a ser para sempre uma batalha perdida, mas estava mais adiante o suficiente na cadeia para evitar a perturbação do metabolismo que levava ao fracasso a abordagem excessivamente antecipada da gerontologia.

Essa ideia teria sido facilmente compreendida pelos meus antigos colegas do campo da computação, ou na verdade pela maioria dos engenheiros. Na engenharia, é algo *rotineiro* criar tecnologias antes de que seja alcançada uma compreensão teórica completa da física envolvida. Engenheiros já estavam criando usos práticos da eletricidade, dos ímãs supercondutores, e mesmo da energia nuclear (na forma de armas) muito antes de terem uma explicação teórica coerente sobre as forças que estavam manipulando. Mesmo na medicina, historicamente o uso efetivo de tratamentos precedeu em muito a compreensão da mecânica de seu funcionamento. Salicilatos da casca do salgueiro foram usados durante séculos como anti-inflamatórios, e mesmo que o químico da Bayer Felix Hoffmann tenha conseguido modificar esses compostos naturais para que fossem mais palatáveis e menos propensos a irritar o estômago, a base molecular para a ação daquele remédio milagroso (a aspirina) demoraria ainda 70 anos para ser compreendida. Evidentemente, medicamentos ainda mais efetivos geralmente podem ser projetados e produzidos sob medida após serem sequenciados os genes e as enzimas chaves sobre os quais eles poderiam agir — mas esse nível de detalhamento *não* foi necessário para que *começassem* a ser desenvolvidos medicamentos efetivos.

Fazer essa mudança de orientação era um pouco vertiginoso — mas quando se aceitava essa nova ótica, percebi, o projeto como um todo ficava instantaneamente manejável, e o caminho a seguir, nítido. Era possível parar de enxergar o envelhecimento como um problema *teórico* incrivelmente complexo a ser resolvido, e passar a atacá-lo diretamente, como um *desafio de engenharia* que precisava ser superado. A "construção de um envelhecimento negligenciável"*, uma expressão que eu tinha anteriormente usado de improviso, repentinamente se mostrou como a descrição mais precisa possível da tarefa adiante.[5]

De fato — percebi — o problema podia inclusive ser analisado do ponto de vista da forma como evitamos o "envelhecimento" em outras estruturas físicas, como casas ou carros. Como expliquei no Capítulo 3, as prioridades da evolução para praticamente todos os organismos impedem que eles vivam indefinidamente sem envelhecer: as mutações nos genes envolvidos não seriam removidas por seleção natural quando o organismo livre de envelhecimento fosse comido por predadores ou sucumbisse de alguma outra forma em um tempo minúsculo comparado com "para sempre". Isso é muito parecido com o que ocorre com carros, que são projetados para satisfazer as prioridades opostas de durabilidade e preço baixo em algum ponto intermediário que seja aceitável para o consumidor. Assim, nossos corpos — como nossos outros veículos — são projetados para sobreviver por um "prazo de garantia" biológico: eles recebem robustez e capacidade de autorreparação suficientes para funcionar em alto rendimento pelo tempo que razoavelmente se espera que permaneçam vivos na natureza, mas não mais que isso.

Entretanto, evidentemente, usuários de carros ou corpos podem ter prioridades muito diferentes daquelas das indústrias automotivas ou de nossos "genes egoístas". Para se ter um carro que dure muito mais do que os fabricantes de carros baratos normalmente pretendem que seus produtos durem, existem duas opções. Uma é, de saída, escolher um carro melhor: comprar um Volvo em vez de um Chevy Cavalier. Isso parece fazer todo sentido para carros, mas não é uma opção para nós que só temos os genes com que nascemos à disposição. E, é claro, até Volvos quebrarão em algum momento, durando somente alguns anos a mais do que um produto mais barato.

É por isso que quando queremos manter um carro em bom funcionamento por um período excepcionalmente longo, escolhemos a outra opção: *reparamos os danos conforme vão ocorrendo*. Tanto pelo caso de uma pessoa de baixa renda que mantém seu velho fusca na ativa por ser muito difícil comprar outro carro, quanto pelo de um rico colecionador que conserva um antigo Cadillac simplesmente por seu amor a ele, todos sabemos que um carro pode ser mantido funcionando mais ou menos indefinidamente com uma manutenção adequada. Para isso, não é necessário manter os carros parados em garagens climatizadas, nem ficar na dependência do mais recente aditivo para combustível: simplesmente devem ser reparadas as peças gastas quando começam a falhar. Como percebi naquele momento, e como descreverei nos capítulos adiante, a analogia com humanos (a nível de células, tecidos e órgãos) é incrivelmente exata.

O diabo está nos detalhes

No final do capítulo 3, expliquei que o propósito deste capítulo seria remover o último fiapo de esperança que alguém poderia ter para manter seu transe pró-envelhecimento: a crença de que minha incessante retórica sobre a recente passagem do envelhecimento de misterioso a manipulável poderia ser apenas muita conversa e pouco conteúdo. Espero ter conseguido meu objetivo — porém, deparei-me com o transe pró-envelhecimento tantas vezes que sei que às vezes ele é muito difícil de quebrar.

É por isso que, durante a maior parte do restante deste livro, mergulharei fundo nos detalhes científicos sutis dos sete tipos de danos das SENS e das soluções para cada um deles. Sei que os leitores deste livro, em sua maioria, não serão cientistas, então isso pode assustar um pouco. Porém, Michael Rae e eu trabalhamos duro na Parte 2 para falar sobre ciência de ponta de uma maneira compreensível para qualquer pessoa leiga com um nível educacional mínimo que esteja disposta a usar o tempo necessário para uma leitura cuidadosa. Portanto encorajo vocês a se aprofundarem e aprenderem detalhadamente sobre os tipos de danos que constituem o envelhecimento e sobre as tecnologias que podem ser previstas para um futuro relativamente

próximo que permitirão — tenho confiança nisso — que reparemos ou tornemos inofensivos esses danos de forma completa o suficiente para evitar indefinidamente a deterioração física e mental relacionada ao envelhecimento.

OceanofPDF.com

Parte 2

OceanofPDF.com

5

O colapso das usinas de energia das células

Os componentes celulares ("organelas") conhecidos como mitocôndrias desempenham um importante papel no envelhecimento, de mãos dadas com substâncias reativas conhecidas como radicais livres. Porém, quando entrei nesse campo na metade da década de 1990, esse papel não estava claramente definido; as evidências e as interpretações eram contraditórias, precisando ser compatibilizadas. Em resposta a isso, desenvolvi o que hoje é uma teoria amplamente aceita do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais. Continuem lendo: para entender o envelhecimento vocês devem entender um pouco sobre a forma como as células funcionam.

No Capítulo 4, expliquei que há sete classes principais de danos que se acumulam ao longo da vida que devemos enfrentar se quisermos quebrar a conexão entre suas causas (os processos da vida) e suas consequências (a patologia do envelhecimento) para assim evitar essas consequências. Seis dessas sete são, cada uma, o assunto de um capítulo desta parte do livro — Capítulos 7 a 12. Mas a primeira que abordarei — as mutações mitocondriais — vai tomar dois capítulos. Isso porque a questão de se as mutações mitocondriais têm ou não *alguma* importância no envelhecimento é, na verdade, muito complicada, e devemos dar o nosso melhor para respondê-la de forma a saber se temos que nos preocupar com elas. Lembrem-se de que no Capítulo 4, mencionei brevemente que as SENS não incorporam um plano para lidar com as mutações nos núcleos das nossas células a menos que essas mutações causem câncer, porque mutações que não causam câncer acumulam-se muito lentamente para serem relevantes

em um tempo de vida normal (explicarei essa lógica de forma muito mais completa no Capítulo 12). Muitos gerontologistas se sentem da mesma forma em relação às mutações mitocondriais. Discordo deles, então tenho que explicar por quê. Para cada uma das outras seis categorias de danos das SENS, ao contrário, não há discussão: pelo menos uma das maiores patologias do envelhecimento é *claramente* causada ou acelerada por esse tipo de dano. Então essas seis categorias só necessitarão um capítulo cada, focando-se principalmente na solução e com uma descrição relativamente breve de por que há um problema que deve ser solucionado.

Radicais livres: um breve manual

Quase todo mundo já ouviu falar de *radicais livres* hoje em dia. Seu envolvimento no envelhecimento é afirmado com tanta frequência e de forma tão confiante em artigos da imprensa popular — especialmente artigos tentando promover o mais recente suplemento nutricional "antioxidante" — que se poderia pensar que o assunto já está resolvido e encerrado. Porém, como veremos a seguir, os papéis exatos desempenhados pelos radicais livres no processo do envelhecimento — e as melhores formas de lidar com os problemas que eles causam — são algo muito mais complicado, e mais controverso, do que esses artigos dão a entender.

Na biologia, radicais livres são, em geral,[1] moléculas à base de oxigênio que perderam um de seus *elétrons* em relação a sua quantidade normal. Elétrons são partículas carregadas que circundam o núcleo central do átomo, e ocupam locais bem definidos (vocês podem considerar esses locais como se fossem distâncias em relação ao núcleo) chamados de *orbitais*. Por sua natureza, moléculas somente podem estar quimicamente estáveis quando cada um dos elétrons nos orbitais de seus átomos constitutivos tem um parceiro emparelhado para complementá-lo; um orbital com somente um elétron é instável. Então, quando uma molécula *perde* a metade de um par de elétrons, ela se torna reativa quimicamente até conseguir de volta esse elétron. Normalmente, a estabilidade do radical livre é restaurada quando ele arranca um elétron da molécula normal e equilibrada mais próxima disponível — mas com esse elétron a menos que foi roubado, essa outra molécula geralmente perde a *sua* estabilidade química, e por sua vez vai

tentar restaurar seu equilíbrio através de um roubo similar. É uma reação em cadeia.

Algumas moléculas peculiares — os antioxidantes — evitam essa lógica e são relativamente estáveis mesmo quando contêm um elétron desemparelhado. Essas moléculas podem "desativar" reações em cadeia de radicais livres. Até isso ocorrer, entretanto, os radicais livres forçarão seu caminho pelo corpo como vândalos bioquímicos, destroçando seja lá qual biomolécula essencial encontrarem: as proteínas estruturais que constituem os tecidos, as membranas lipídicas que compartimentalizam e facilitam as várias funções especializadas das células, o código de DNA que contém as instruções de construção das enzimas e proteínas necessárias para a célula, e por aí vai. Na biologia, a estrutura determina a função, então a capacidade dessas moléculas de sustentar o metabolismo e manter a estrutura do corpo é prejudicada quando elas estão quimicamente deformadas por este processo.

Isso obviamente não é bom para vocês — e infelizmente é inevitável. Radicais livres fazem parte do fato de estarmos vivos.

Apesar de que artigos da imprensa popular sobre o envelhecimento frequentemente dão a impressão de que os radicais livres se originam principalmente de poluentes ambientais ou toxinas provindas de uma alimentação impura, o fato é que a esmagadora maioria dos radicais livres aos quais o corpo é exposto é gerada nas próprias células humanas — nas *mitocôndrias*, nossas "usinas de energia" celulares. As mitocôndrias são um de vários tipos de "organelas" (componentes celulares independentes que existem fora do núcleo). Cada célula tem centenas ou até milhares de mitocôndrias. As usinas de energia feitas pelo ser humano retiram a energia que está presa em uma forma inconveniente de combustível — como o carvão mineral, o gás natural, a forte força nuclear que mantém os átomos unidos, ou o vento — e a convertem em uma forma mais conveniente, a eletricidade, que pode ser usada para fazer funcionar um liquidificador ou um computador. Exatamente da mesma forma, as mitocôndrias transformam uma fonte de energia difícil de usar (a energia química presa na glicose e outras moléculas presentes na sua comida) em uma mais conveniente: a *adenosina trifosfato*, ou ATP, a "moeda universal de energia"

que as células usam para impulsionar as reações bioquímicas essenciais que nos mantêm vivos.

As mitocôndrias geram a maior parte de sua energia celular usando princípios quase idênticos aos usados por represas de usinas hidrelétricas — incluindo as turbinas (vejam a **Figura 1**). Usando uma série de reações bioquímicas preliminares (com cada uma gerando uma pequena quantidade de energia), transfere-se a energia da comida na forma de elétrons para uma molécula transportadora chamada *NAD^+* (e uma similar chamada *FAD*). Esses elétrons são usados para fazer funcionar uma série de "bombas" chamada *cadeia transportadora de elétrons* que enche um "reservatório" de *prótons* contidos por uma "represa" mitocondrial (a *membrana interna mitocondrial*).

O acúmulo de prótons na "represa" cria uma força eletroquímica que os manda "morro abaixo" para o outro lado da membrana interna mitocondrial, assim como a água de uma represa é levada para baixo pela gravidade. E assim como uma represa hidrelétrica usa o fluxo da água para rodar uma turbina, a membrana interna contém uma turbina própria (quase literalmente) chamada "Complexo V" (ou "ATP sintase F_0/F_1") que é movida por um fluxo de prótons. A passagem dos prótons pela turbina do Complexo V faz com que ele gire, e esse movimento é aproveitado para adicionar-se íons fosfato ("fosforilação") a moléculas transportadoras (*adenosina difosfato*, ou ADP) transformando-as em ATP.

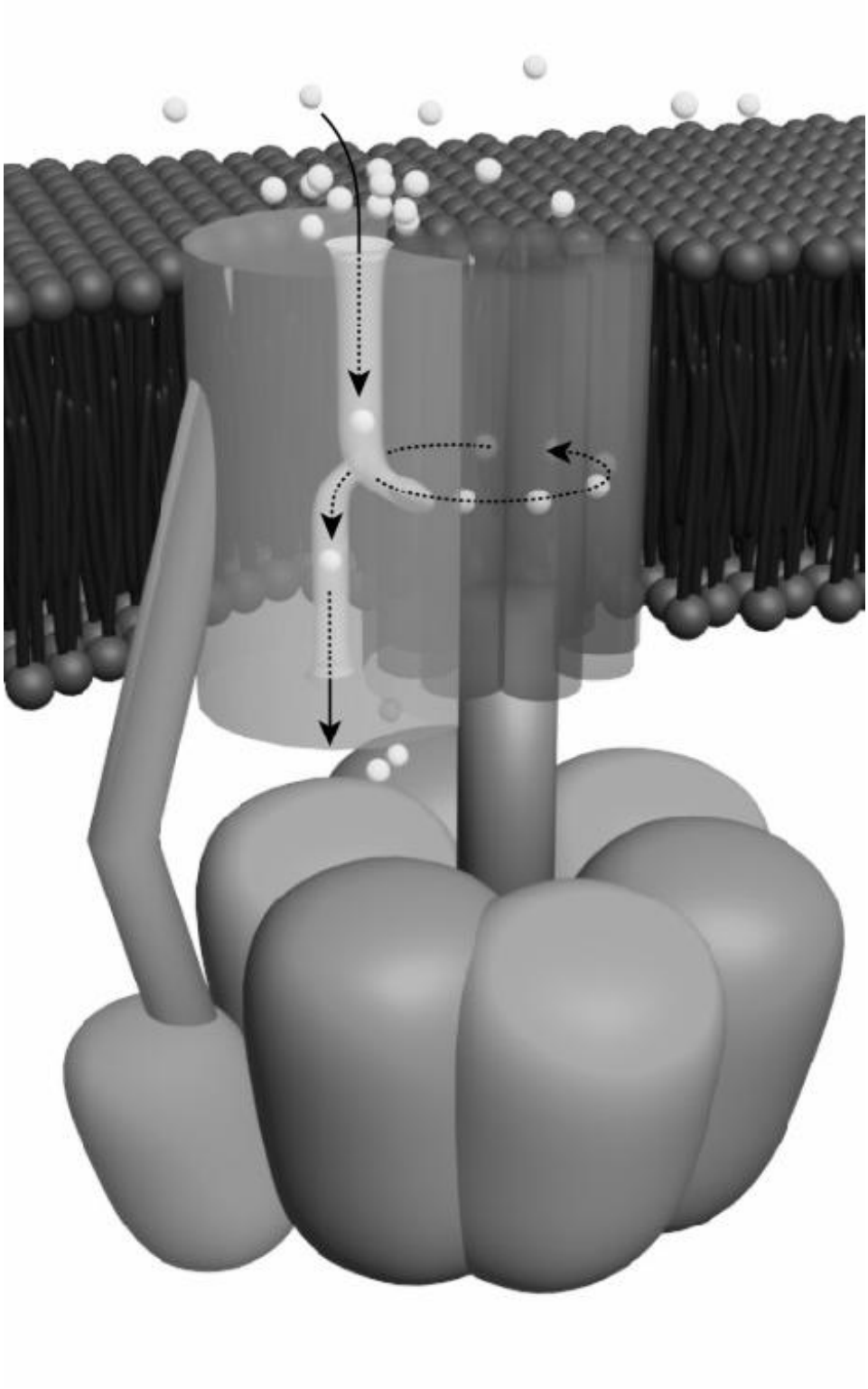


Figura 1. A ATP sintase F_0/F_1.

Diferentemente das represas hidrelétricas, porém, o uso da energia química da comida para gerar ATP através deste sistema é uma reação *química*. Assim como a queima de carvão ou madeira para gerar energia, o aumento de energia da transformação de ADP em ATP consome *oxigênio*, e é por isso que temos que respirar para manter o sistema todo em funcionamento: o oxigênio é o depósito final de todos os elétrons que são liberados da comida e canalizados através da cadeia transportadora de elétrons que bombeia prótons. Assim, o ciclo todo é chamado de *fosforilação oxidativa* (OXPHOS).

Mas enquanto que as represas hidrelétricas são (na maior parte) ambientalmente limpas, as mitocôndrias são, em um aspecto chave, mais como as fontes de energia convencionais. Assim como usinas nucleares ou à base de carvão, as mitocôndrias criam resíduos tóxicos durante a conversão de energia de uma forma para outra. Quando os complexos bombeadores de prótons da cadeia transportadora de elétrons transportam os elétrons de um complexo para o outro, eles ocasionalmente "perdem" um ou outro elétron. Quando isso acontece, o elétron em geral é captado por uma molécula de oxigênio, que de repente se vê com um elétron extra e desequilibrado. Acabei de mencionar que o oxigênio também é o depósito de elétrons que *não* se perderam, ou seja, que são processados corretamente pelas mitocôndrias, mas esse processo carrega *quatro* elétrons em cada molécula de oxigênio, e não somente um, e por isso não há o problema do desequilíbrio eletrônico. Adicionar *um* elétron, por outro lado, transforma o benevolente oxigênio em um radical livre particularmente importante, o *superóxido*. Com nossas mitocôndrias gerando ATP diariamente de forma ininterrupta, a formação contínua de superóxido é como ter um fluxo constante de resíduos nucleares de baixa atividade vazando de seu reator local.

Assim que os cientistas estabeleceram que as mitocôndrias eram a principal *fonte* de radicais livres no corpo, percebeu-se rapidamente que essas organelas eram também seu principal *alvo*. Os radicais livres são tão terrivelmente reativos que nunca se deslocam para muito longe, pois atacam a primeira coisa com que cruzam — e as próprias mitocôndrias estão na zona de impacto. E há vários alvos potencialmente delicados para esses radicais na mitocôndria. Os radicais livres produzidos na mitocôndria estão

bem próximos justamente das membranas e proteínas das quais a produção de ATP depende, e também a uma distância muito pequena do *DNA mitocondrial*. E o que seria isso? Bom, enquanto que outros componentes da célula têm todas as proteínas de que necessitam codificadas pelo repositório genético centralizado da célula no núcleo, as mitocôndrias têm seu *próprio* DNA para treze das proteínas bombeadoras de prótons e geradoras de ATP de suas membranas.[2] Se esse DNA for danificado substancialmente, o maquinário mitocondrial funcionará mal. Infelizmente, está claro que o DNA mitocondrial de fato sofre muitos danos autoinfligidos, recebendo cem vezes mais "impactos" oxidativos iniciais do que o DNA nuclear central da célula, e sofrendo múltiplas vezes mais *mutações* reais e duradouras com a idade.

Começando com um clássico artigo científico publicado em 1972 pelo químico Denham Harman[3] (que já tinha a distinção de ser o pai da "teoria do envelhecimento causado por radicais livres" original), os pesquisadores juntaram esses fatos com uma variedade de descobertas experimentais e criaram diversas variações de uma "teoria do envelhecimento causado por radicais livres *mitocondriais*". Vamos agora rapidamente examinar as evidências experimentais.[4]

Primeiramente, havia evidências na biologia comparativa. Organismos de envelhecimento mais lento, comparados com organismos de envelhecimento mais rápido de tamanho e temperatura corporal similares, sempre apresentam um acúmulo mais lento de danos mitocondriais por radicais livres. Eles produzem menos radicais livres em suas mitocôndrias, têm membranas mitocondriais que são menos suscetíveis a danos por radicais livres e, com certeza, acumulam menos danos no DNA mitocondrial. A restrição calórica — a única intervenção não genética que sabidamente diminui a velocidade do envelhecimento em mamíferos — melhora todos esses parâmetros: ela diminui a geração de radicais livres mitocondriais, fortalece as membranas mitocondriais contra o ataque dos radicais livres, e acima de tudo reduz o acúmulo de mutações no DNA mitocondrial relacionado ao envelhecimento (a remoção ou reescrita irreparável de "letras" do livro de instruções genético).

Chegando-se à mesma conclusão vindo do sentido oposto, a restrição calórica de fato desacelera o envelhecimento, mas não tem efeitos consistentes nos níveis da maioria das enzimas antioxidantes autoproduzidas. As enzimas em questão, examinadas nos anos 1980, são encontradas predominantemente no resto da célula, não na mitocôndria. Isto novamente sugere que danos por radicais livres fora da mitocôndria não são uma causa de envelhecimento diretamente importante, uma vez que o envelhecimento pode de fato ser desacelerado (pela restrição calórica) sem se fazer aquilo que mais diretamente impediria esses danos.

Vamos avançar, por um momento, para 2005. Neste ano, a evidência mais direta até então sobre esse ponto veio à luz. Ela envolvia ratos que tinham sido modificados com a adição de genes que permitiam que produzissem quantidades extras de uma enzima antioxidante (catalase), especificamente direcionada a diferentes partes de seu corpo.[5,6] Não houve praticamente nenhum benefício ao fornecer-se catalase a esses organismos para proteger seu DNA nuclear (as instruções genéticas que constroem a célula inteira e determinam sua atividade metabólica, com exceção do que as mitocôndrias codificam para si mesmas). Também não houve nenhum benefício observado ao direcionar-se a catalase a organelas chamadas *peroxissomos*, que estão envolvidas em processos que produzem peróxido de hidrogênio (a molécula que é objeto da desintoxicação da catalase) e que, portanto, já estão repletas dessa enzima. Entretanto, o direcionamento da catalase às mitocôndrias desses animais, que reduziu significativamente a ocorrência de deleções do DNA mitocondrial, prolongou suas expectativas de vida *máximas* em cerca de 20%, sendo assim o primeiro caso inequívoco de uma intervenção genética com um efeito nesta característica chave do envelhecimento em mamíferos.

Esses ratos não eram mais do que uma esperança futura para seus criadores uma década antes, quando abordei pela primeira vez a questão do dano oxidativo mitocondrial. Porém, mesmo naquele então, parecia incontestável que danos às mitocôndrias por radicais livres eram um fator chave do envelhecimento. A questão era: o que ligava uma coisa à outra?

Essa podia parecer uma pergunta boba, já que radicais livres são obviamente tóxicos, mas acabou sendo efetivamente complicado chegar-se

a uma explicação coerente e detalhada sobre os mecanismos desta conexão. Todos os cientistas convencidos de que os radicais livres mitocondriais desempenham um papel no envelhecimento começam com a observação incontestável de que os radicais livres produzidos nas mitocôndrias danificam as membranas e proteínas necessárias para gerar ATP, e também causam mutações no DNA mitocondrial que codifica algumas dessas mesmas proteínas. Mas qualquer teoria do tipo deve explicar como esse dano autoinfligido contribui para o declínio *progressivo* e *sistemático* que constitui o envelhecimento biológico. Até recentemente, quase todas as teorias do tipo postulavam a existência de alguma forma de "círculo vicioso" mitocondrial de autoaceleração da produção de radicais livres e do declínio bioenergético.[7,8]

Nessas teorias altamente intuitivas, a mitocôndria é imaginada como sendo uma represa hidrelétrica cujas turbinas estão enferrujadas, desgastadas ou quebradas por ação das forças às quais são submetidas todos os dias. Devido aos danos causados pelos radicais livres em suas membranas, proteínas e DNA, as mitocôndrias nas células por todo o corpo ficariam progressivamente menos capazes, com a idade, de bombear prótons e manter o controle sobre a cadeia de síntese de ATP, levando a uma ineficiente geração de energia e ao aumento da produção de radicais livres, pois cada vez mais elétrons escapariam dos complexos de transporte que estariam, por sua vez, cada vez mais deteriorados. Assim começaria o "círculo vicioso", com cada vez mais elétrons renegados danificando cada vez mais constituintes mitocondriais, levando a mais danos nesses mesmos constituintes, causando uma geração de energia ainda mais suja e ineficiente, e assim por diante, em uma espiral descendente que por fim deixaria a célula sem energia, transformando-a em um depósito de resíduos perigosos. Vejam a **Figura 2**.

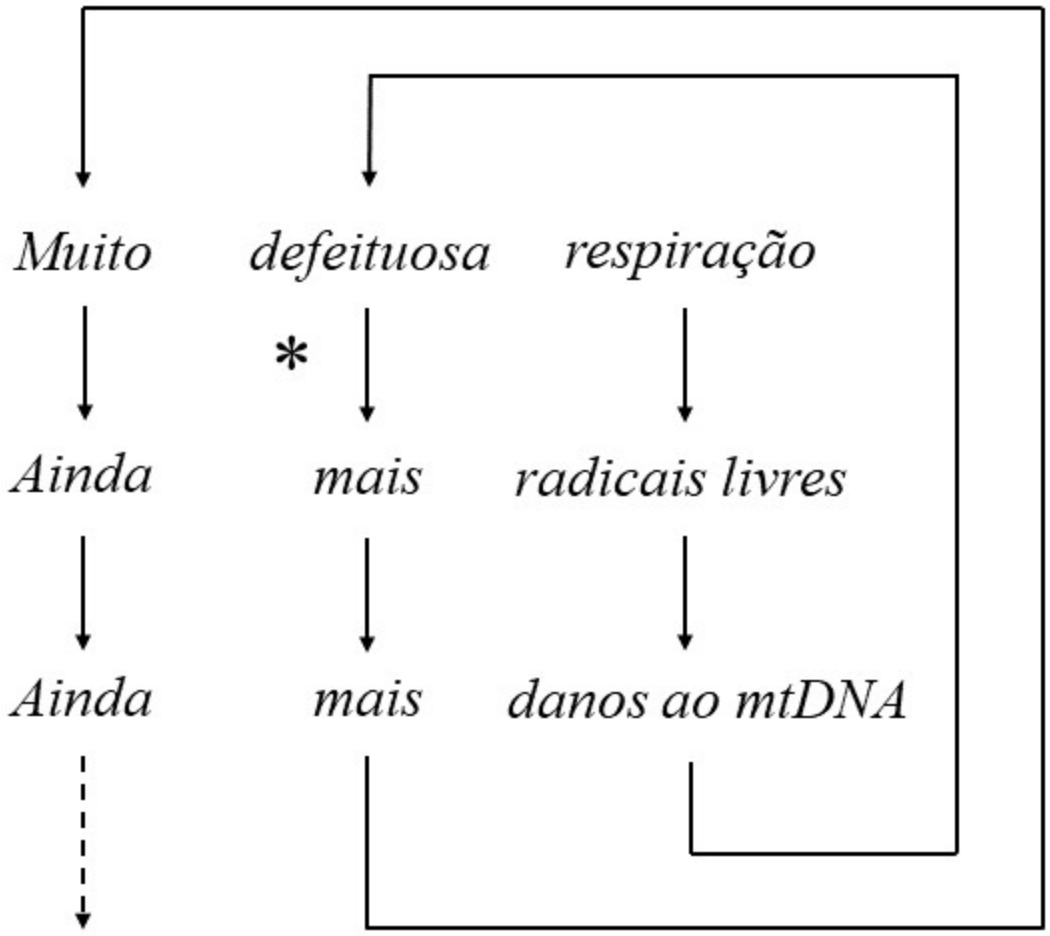


Figura 2. A teoria do "círculo vicioso" do acúmulo das mutações mitocondriais. O princípio chave da teoria é indicado pelo asterisco: que mutações mitocondriais típicas aumentam a taxa de liberação de radicais livres.

Alguma versão deste cenário é repetida em quase todos os livros e artigos populares sobre o papel da mitocôndria no envelhecimento, assim como na maior parte das publicações em periódicos científicos sobre o assunto. Entretanto, temos evidências, desde 20 anos atrás, que mostram conclusivamente que isso não pode estar certo.

Tudo o que vocês sabem está errado

A teoria do "círculo vicioso" do declínio mitocondrial apresenta uma ideia que soa sedutoramente plausível, mas simplesmente não é compatível com

os dados experimentais. Enquanto que muitos cientistas continuam indiferentes às gritantes inconsistências dessas teorias ainda hoje em dia, alguns especialistas mitocondriais e biogerontologistas têm chamado a atenção para estes problemas desde a metade dos anos 1990. As previsões das teorias do "círculo vicioso" eram tão diferentes dos resultados experimentais, que muitos destes pesquisadores chegaram até a sugerir que os resultados simplesmente demonstravam que os radicais livres mitocondriais não tinham um papel no envelhecimento — esquecendo-se de que poderiam sim ter um papel, mas que *não* fosse por um mecanismo de círculo vicioso.

O primeiro problema de pelo menos algumas das versões da teoria do círculo vicioso já tinha sido apontado décadas antes — na verdade, logo após Harman originalmente apresentar a primeira versão da teoria dos radicais livres mitocondriais — por ninguém menos do que Alex Comfort (sim, esse é o mesmo Alex Comfort que escreveu *The Joy of Sex;* ele era realmente polivalente: era também um agitador anarquista controverso, um poeta e um biogerontologista bastante importante).

Em 1974, Comfort chamou a atenção para o fato de que mesmo que cada mitocôndria pudesse *temporariamente* sofrer danos progressivamente maiores às proteínas e membranas que formam seu maquinário de síntese de ATP devido à constante torrente de radicais livres, nenhuma teoria baseada na ideia de que esses danos piorariam cada vez mais com a idade poderia prosperar pela simples razão de que a célula está constantemente substituindo e renovando esses mesmos componentes.

Mitocôndrias velhas são periodicamente marcadas para destruição em um outro tipo de organela, o *lisossomo* (o "incinerador de lixo tóxico" da célula, sobre o qual tratarei detalhadamente no Capítulo 7). Assim, para compensar a perda de usinas de energia, a célula emite um sinal para que as mitocôndrias restantes se repliquem. Durante a replicação, cada mitocôndria duplica seu DNA, e então esse cerne essencial "constrói" para si mesmo um novo "corpo", incluindo novas e imaculadas proteínas bombeadoras de prótons e membranas. Tanto em pessoas de cinco quanto de cinquenta anos de idade, qualquer mitocôndria em suas células possui membranas e proteínas que têm em média somente algumas semanas de

idade. Assim, os componentes mitocondriais mais novos e mais velhos estão presentes na mesma proporção tanto nas pessoas mais velhas quanto nas mais novas. Simplesmente não é possível que o envelhecimento seja impulsionado por um processo *progressivo* de degeneração de componentes que na realidade sofrem um processo contínuo de renovação.

Entretanto, essa objeção não era necessariamente um problema para as versões mais populares da teoria do círculo vicioso, aquelas que afirmam que os danos que os radicais livres causam ao *DNA* mitocondrial impulsionam o envelhecimento. Apesar das proteínas e membranas mitocondriais serem periodicamente substituídas, todas as mitocôndrias herdam seu DNA diretamente de suas usinas de energia "genitoras", que fazem uma cópia fiel de seu DNA e passam-na a suas "filhas"; e assim como organismos inteiros transmitem quaisquer mutações que possam ter no DNA para suas proles, alguns erros nas mitocôndrias "genitoras" aparecem na próxima geração mitocondrial. Se as mitocôndrias que têm o DNA danificado forem preferencialmente destruídas pelos lisossomos, o efeito será o mesmo que anteriormente — os danos serão removidos assim que se espalharem — e isso é o que Comfort supôs que estaria ocorrendo. Porém, se não houver essa preferência quanto a quais mitocôndrias serão ou não destruídas, os danos no DNA irão se acumular.

Essas teorias receberam um impulso de plausibilidade *superficial* por causa de estudos realizados nos anos 1990, que mostravam que o corpo, ao envelhecer, de fato acumula células povoadas com mitocôndrias mutantes. Entretanto, os mesmos estudos mostraram problemas totalmente novos — e ainda mais sérios — nas teorias do "círculo vicioso" baseado no DNA mitocondrial.

Para começar, descobriu-se que todas as mitocôndrias mutantes em uma determinada célula contêm *a mesma mutação*. Isso é exatamente o oposto do que seria previsto no "círculo vicioso". Se cada mitocôndria individualmente tivesse se deteriorado como resultado de um ciclo autoacelerado de "impactos" oxidativos em seu DNA, cada uma delas apresentaria um perfil único e aleatório de mutações. Da mesma forma, por exemplo, se algum dia — de forma independente — dois bibliotecários descontentes ficassem fora de si e atirassem furiosamente com seus rifles

automáticos nas coleções de livros sob seus cuidados, naturalmente esperaria-se que as balas atingissem *livros diferentes*, mesmo que as *coleções em questão* fossem as mesmas: um teria acertado em cheio a lombada de uma cópia de *Finnegans Wake*, enquanto o outro teria aberto um buraco desalinhado acima do "i" no *Diário de Bridget Jones*, e assim por diante, aleatoriamente, até que esses amantes de livros ficassem sem balas.

Em vez disso, em qualquer lugar onde se encontrem células que contêm mitocôndrias defeituosas, todas as mutantes têm uma mutação *idêntica* em seu DNA. É como se bibliotecários de todo um estado fossem para seus trabalhos e cada um atirasse com sua arma somente uma vez, e todos acertassem cópias de *O Apanhador no Campo de Centeio*. Mutações aleatórias acontecendo continuamente em cada mitocôndria não podem razoavelmente resultar em que cada uma das mitocôndrias danificadas em uma célula contenha o *mesmo* erro em seu DNA; um processo aleatório de criação de mutações não pode explicar a completa tomada de células por tais mitocôndrias, ou a presença de outras células que contêm somente mitocôndrias saudáveis.

Na verdade, é ainda mais estranho que isso, porque a presença de mitocôndrias mutantes acaba sendo uma questão de tudo ou nada. Ou seja: não só ocorre que todas as mitocôndrias mutantes em uma determinada célula contêm exatamente a mesma mutação, mas também verificou-se que as células que contêm *alguma* mitocôndria danificada têm *somente* mitocôndrias modificadas — enquanto que as outras células têm somente "usinas de energia" jovens e imaculadas.

Mas os resultados são ainda mais bizarros. Enquanto que cada célula está repleta de mitocôndrias que contêm todas a mesma mutação, as mitocôndrias em diferentes células contêm *diferentes* mutações. É como se todos os bibliotecários da Flórida tivessem enchido de balas as cópias de *Guerra e Paz* de suas bibliotecas enquanto que seus colegas na Califórnia tivessem simultaneamente mostrado uma também focada determinação em arrebentar suas coleções de *O Amante de Lady Chatterley*. É um caso em que até o mais cético desmascarador de teorias da conspiração seria forçado

a admitir que "um ato de violência aleatório" não era uma explicação crível para a cena do crime.

A *natureza* dessas mutações mitocondriais também se mostrou inconsistente com as teorias de círculo vicioso focadas na contribuição mitocondrial para o envelhecimento. Tinha-se assumido que os danos na estrutura do DNA mitocondrial resultariam geralmente em defeitos pouco importantes nas instruções para codificar as proteínas mitocondriais. As proteínas resultantes teriam uma estrutura suficientemente bem construída para manter algum funcionamento, mas funcionariam mal, "perdendo" mais elétrons, gerando mais radicais livres e produzindo menos ATP. Ao invés disso, verificou-se que as mutações que se acumulavam nas mitocôndrias das células eram em sua imensa maioria *deleções* de grandes blocos de DNA, que *interrompiam completamente* a criação de todas as proteínas codificadas na mitocôndria.

A teoria do círculo vicioso propunha que as mitocôndrias progressivamente produziriam menos ATP e mais radicais livres ao acumularem cada vez mais destes defeitos em seu DNA. Em vez disso, descobriu-se que as mitocôndrias mutantes praticamente *não* produzem radicais livres, e que a mudança em cada mitocôndria poderia ser atribuída a um único evento catastrófico, em vez de a uma "morte por mil cortes".

Esqueçam a qualidade, notem a quantidade

Uma outra descoberta parecia acabar com qualquer chance de que — de *qualquer* forma, tanto por um círculo vicioso ou não — as mutações mitocondriais pudessem estar envolvidas no envelhecimento: são extremamente poucas as células que de fato contêm mitocôndrias mutantes. A enorme maioria das células têm uma perfeita saúde mitocondrial inclusive em uma pessoa de idade avançada. Sim, poderia-se demonstrar que uma pequenina parte das células das pessoas idosas — cerca de 1% — está completamente tomada por mitocôndrias que sofrem todas do mesmo

defeito em seu DNA; porém, 99% das células estão bem. Como é que 1% das células poderia ter tanta influência?

Muitos biogerontologistas concluíram que essas descobertas inviabilizavam qualquer teoria que afirmasse que a deterioração das mitocôndrias era relevante para o envelhecimento. Se quase todas as células do corpo ainda apresentam o mesmo nível de produção de ATP de quando eram jovens, e não sofrem mais danos por radicais livres do que quando estavam em seu auge, como pode uma pequeníssima proporção de células que têm problemas para produzir energia, mas cujas mitocôndrias não produzem mais radicais livres que as de suas vizinhas — na verdade, *simplesmente não produzem radicais livres* — ter um considerável efeito negativo na função do tecido no qual elas se localizam ou no organismo como um todo? Para esses cientistas, a teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais parecia definitivamente acabada.

Essa era a situação do campo na metade dos anos 1990, quando tomei conhecimento pela primeira vez do instatisfatório estado em que estava a ciência do envelhecimento e decidi tentar fazer algo para mudar isso. Quando percebi o estado de confusão em que estava a teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais, senti que o campo parecia pronto para uma nova reorganização. Por um lado, parecia forte a evidência indicando a existência de um papel central para os radicais livres mitocondriais no envelhecimento; por outro, as teorias padrão do círculo vicioso não podiam ser conciliadas com as descobertas emergentes. Foi justo neste problema que me concentrei nos meus primeiros artigos científicos formais em 1997[9] e 1998,[10] e onde fiz minhas contribuições mais amplamente reconhecidas à biogerontologia. Minhas ideias chave foram, primeiro, uma explicação de como as células, ao envelhecerem, acumulam mitocôndrias que compartilham a mesma mutação em vez do conjunto aleatório de mutações previsto pela teoria do círculo vicioso, e segundo, uma explicação de como só um pequeno número de células tomadas por tais mitocôndrias mutantes podia impulsionar o envelhecimento em todo o corpo. Apresentarei mais profundamente essas ideias uma de cada vez.

SOS*: Sobrevivência dos Mais Lentos

A teoria do círculo vicioso tinha o pressuposto de que cada mitocôndria lentamente acumularia pequenas e aleatórias mutações ao longo de sua vida. O fato de que — nas células em que *havia* mitocôndrias mutantes — todas as mutantes tinham a *mesma* mutação e as mutantes tinham *substituído completamente* todas as mitocôndrias saudáveis na célula, provava que esse pressuposto estava errado.
A única alternativa razoável parecia ser a "expansão clonal": a ideia de que originalmente uma única mitocôndria tinha se deteriorado, e que seus descendentes tinham lentamente tomado toda a célula. Lembrem-se de que as mitocôndrias se reproduzem dividindo-se ao meio, de forma bem similar às amebas: a mitocôndria original faz uma cópia de seu DNA, e então forma dois "clones" genéticos idênticos de si mesma. Isso significa que cada clone conterá uma cópia exata de quaisquer mutações presentes na organela original. Então, parecia inevitável concluir que as estranhas monoculturas mitocondriais encontradas nas células com somente mitocôndrias mutantes foram o resultado de que *uma* mitocôndria inicialmente adquiriu uma mutação, passou-a então a seus descendentes, e depois sua linhagem de alguma forma superou todas as suas vizinhas até em algum momento se tornar a única presente na célula.

Entretanto, a ideia de que mitocôndrias com mutação no DNA poderiam de alguma forma vencer uma batalha por dominância dentro da célula era em si um pouco paradoxal. Afinal, essas mitocôndrias são *defeituosas*, com um ou mais enormes pedaços de seu DNA arrancados por radicais livres ou erros de replicação. Apesar de que de vez em quando acontece de uma mutação ser benéfica — isso é, afinal de contas, o que permite que a evolução ocorra — seria incrivelmente improvável que isso acontecesse repetidas vezes, de forma que mutações aleatórias ocorrendo em mitocôndrias em células muito distantes umas das outras acabassem sendo tão benéficas para as mitocôndrias a ponto de dar-lhes uma "vantagem de adaptação" darwiniana sobre as outras. E de fato, *sabe-se* que as mutações em questão são prejudiciais: elas eliminam completamente a capacidade da mitocôndria de realizar a fosforilação oxidativa, e assim acabam com a maior parte de sua contribuição para o suprimento celular de ATP.

A explicação da "expansão clonal" também era difícil de conciliar com o fato de que *muitas mutações diferentes* podem fazer com que uma linhagem

mitocondrial específica substitua todas as outras linhagens na célula. Ou seja: enquanto que as mitocôndrias mutantes em uma determinada célula contêm todas a mesma mutação específica, uma outra célula do tipo frequentemente tem todas as suas mitocôndrias apresentando uma mutação *completamente diferente* da que se encontrou na primeira célula. Então, não é que existe uma mutação única específica que dá às mutantes sua vantagem seletiva sobre suas vizinhas, pois numerosas mutações, surgindo independentemente em mitocôndrias específicas dentro de células muito separadas, proporcionam a mesma vantagem competitiva. Era realmente provável — questionei-me — que existissem tantas mutações vantajosas e desvinculadas?

Entretanto, essas variadas mutações têm de fato uma coisa em comum. Elas não são mutações pequenas, que danificam apenas uma proteína: todas elas são do tipo que evita a síntese de *todas* as treze proteínas que o DNA mitocondrial codifica. Essa propriedade compartilhada, eu pressentia, poderia ser a chave para entender-se como elas conseguiam tomar completamente a célula.

Fiquei pensando no que distinguiria essas mitocôndrias das saudáveis. Elas não gerariam muito ATP, evidentemente; só a pequena quantidade de energia celular que é produzida nos estágios iniciais da extração de energia química dos alimentos, o que era apenas uma pequena parte do quanto um sistema de fosforilação oxidativa em bom funcionamento poderia produzir. Isso certamente seria prejudicial para a *célula*, mas percebi que teria pouco impacto negativo *para a própria mitocôndria*, que normalmente já exportava quase todo o ATP que produzia. Assim, ao mesmo tempo em que eu não sabia como essa redução de produção de energia poderia explicar a vantagem seletiva desfrutada pelas mutantes, percebi que — contrariamente ao que se poderia inicialmente pensar — ela não era de fato uma desvantagem direta *em relação às outras mitocôndrias na célula* que pudesse impedi-las de alcançar a dominância na célula hospedeira.

A outra característica que diferenciaria as mitocôndrias sem capacidade de realizar fosforilação oxidativa das outras mitocôndrias na célula parecia mais provavelmente ser vantajosa: essas mitocôndrias deixariam de produzir radicais livres. Lembrem-se de que as mitocôndrias produzem

radicais livres quando elétrons vazam dos canais regulados através dos quais são bombeados prótons para dentro do "reservatório" que impulsiona as "turbinas" da membrana interna mitocondrial. Se elétrons não estão abastecendo o sistema de bombeamento porque o próprio sistema não está presente, então claramente não há vazamento — nem radicais livres.

Não ter que lidar com o constante vandalismo dos radicais livres poderia muito bem ser bom para a mitocôndria, mas não estava claro exatamente como isso poderia levar a uma vantagem competitiva real frente às mitocôndrias saudáveis em sua volta. É verdade que seu DNA teria parado de ser bombardeado — mas evidentemente, quando isso acontecesse a mitocôndria *já* estaria com um buraco enorme em seu DNA.

Também era óbvio que a membrana interna da mitocôndria deixaria de sofrer danos causados por radicais livres — mas novamente, não parecia que isso influenciaria no envelhecimento, uma vez que, de qualquer jeito, as mitocôndrias constantemente têm suas membranas danificadas e substituídas, seja durante a replicação, seja no final de suas breves vidas individuais, quando mitocôndrias com membranas defeituosas são mandadas para o "incinerador celular" de qualquer modo.

Mas espere um momento — pensei.

Como outros pesquisadores que tinham tentado resolver essa intrigante questão, eu estivera tentando imaginar alguma melhora na *função* das mitocôndrias proporcionada pela mutação — o equivalente, na luta evolucionária microscópica, a dentes mais afiados, maior velocidade ao correr ou maior fecundidade. Mas e se, em vez disso, o importante da mutação não fosse tornar seus portadores "melhores", mas *evitar que fossem destruídos*?

Reciclando lixo celular

Ainda há muito por fazer para se explicar o que exatamente faz com que as mitocôndrias sejam mandadas para o sistema de eliminação de lixo celular. Entretanto, pelo menos já desde a crítica de Alex Comfort à teoria do

envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais, acreditava-se amplamente que existia algum processo *seletivo* que marcava especificamente organelas velhas e danificadas como alvos para destruição. Porém, isso não podia ser dado como certo. Acreditava-se há muito tempo que alguns componentes da célula eram coletados por um processo contínuo e *aleatório* de reciclagem, no qual o lisossomo (para ser mais preciso, um tipo especial de pré-lisossomo chamado *autofagossomo* ou *vacúolo autofágico*) simplesmente perambula pela célula, engolindo aleatoriamente um determinado número de vários componentes celulares diariamente, de forma que no final das contas tudo acaba sendo coletado, mais cedo ou mais tarde.

Hoje em dia, aceita-se amplamente que não é desta forma que o lisossomo funciona: sabe-se que o englobamento de proteínas e outros componentes celulares é um processo altamente direcionado. Em parte, isso é simplesmente uma questão de bom uso de recursos escassos. Imaginem se, para garantir que veículos velhos e deteriorados fossem tirados de circulação (para melhorar a qualidade geral do ar no país e reduzir a emissão de gases do efeito estufa, eliminar a situação esteticamente desagradável de haver muitos carros velhos enferrujando na rua, e derrubar o preço do aço reciclado), o governo de um país mandasse seus funcionários perambularem a esmo pelos bairros economicamente mais carentes para aleatoriamente selecionar carros para enviar ao ferro-velho. Tal estratégia *atingiria* alguns de seus objetivos, mas destruiria um número excessivamente grande de veículos completamente funcionais a ponto de torná-la inviável, mesmo sem levar-se em conta a questão dos direitos de propriedade individuais.

Porém, em alguns casos existe uma razão ainda mais forte que a mera eficiência para garantir-se que organelas *específicas* sejam mandadas para o ferro-velho. Alguns componentes celulares podem tornar-se ativamente tóxicos para a célula se não forem rapidamente degradados quando acaba sua utilidade. Como a vassoura encantada em *Fantasia*, que continua enchendo de água a tina na casa do mago até que ela transborda e inunda a sala, muitas proteínas e organelas somente são úteis por um período limitado; quando seu trabalho está feito, elas devem ser "guardadas", e na célula isso significa serem despedaçadas para reciclagem. Por exemplo, a

produção de uma enzima pró-inflamatória pode ser essencial para iniciar uma reação imunológica contra um patógeno invasor, mas deixar que essa enzima continue gerando inflamação após o invasor ter sido derrotado levaria a um estado inflamatório crônico e destrutivo com efeitos similares aos de doenças autoimunes como artrite reumatoide ou lúpus.

Assim, veio-me à mente a ideia de que havia muito boas razões para que a célula se certificasse de que suas mitocôndrias fossem destruídas quando suas membranas tivessem sofrido danos por radicais livres. Lembrem-se de que a membrana interna mitocondrial funciona como uma "represa" que contém o reservatório de prótons que impulsiona a turbina geradora de energia do Complexo V. Buracos nessa membrana seriam "vazamentos" na represa, esvaziando o reservatório com os íons escorrendo pelos buracos sem gerar ATP. Evidências que confirmam esse cenário básico, na forma de vazamentos causados por moléculas danificadas da membrana, tinham na verdade sido descobertas já na década de 1970.[11]

Isso transformaria a mitocôndria "com vazamento" em um grande dreno de recursos escassos, pois a cadeia de elétrons continuaria consumindo energia da comida em uma tentativa desesperada e inútil de voltar a encher o reservatório. Elétrons derivados da alimentação continuariam a abastecer a cadeia, que os usaria para manter o bombeamento de prótons através da membrana, mas esses íons vazariam de volta tão logo fossem bombeados "encosta acima", sem formar o reservatório eletroquímico necessário para se criar energia utilizável para a célula. Isso deixaria a célula sem energia, transformando os nutrientes não em ATP, mas somente em calor.

Além do mais, o dano na membrana interna poderia também permitir que muitas das menores proteínas da área interna mitocondrial fossem lançadas para fora da mitocôndria, no corpo principal da célula. Se continuassem ativos, esses componentes poderiam muito bem ser tóxicos para a célula quando estivessem fora do ambiente controlado da mitocôndria.

Faria sentido para a célula, então, ter um sistema que assegurasse que as mitocôndrias fossem levadas aos lisossomos para serem destruídas quando suas membranas ficassem danificadas por seus próprios resíduos. Esta previsão parece ter sido confirmada com a recente descoberta de uma proteína de sinalização específica que "marca" as mitocôndrias de leveduras

para serem coletadas pelos lisossomos.[12] Ainda não sabemos com certeza o que faz a célula decidir *qual* mitocôndria "marcar", mas já foi demonstrado que a formação de buracos na membrana mitocondrial efetivamente envia um sinal que aumenta a frequência com que essas organelas são enviadas para o ferro-velho.[13]

Eu não tinha dúvidas de que tudo isso tinha uma finalidade boa: sou a favor da remoção de componentes defeituosos e potencialmente tóxicos das células e, como de costume, a natureza desenvolveu um método engenhoso para garantir que isso ocorra. Mas eu notava que, ironicamente, grandes deleções no DNA das mitocôndrias na verdade permitiriam que elas escapassem do próprio mecanismo que as células usam para garantir que mitocôndrias danificadas sejam designadas para destruição. Quando as mitocôndrias sofrem as mutações cuja acumulação demonstrou-se que ocorre com o envelhecimento, elas imediatamente param de realizar a fosforilação oxidativa — e assim param também de gerar os resíduos de radicais livres resultantes. Mas reduzir a *produção* de radicais livres, por outro lado, deveria levar a menos *danos* causados por radicais livres em suas membranas. Não se esqueçam de que a predominante teoria do círculo vicioso propunha que as mutações mitocondriais se proliferavam ao fazer com que mitocôndrias mutantes produzissem *mais* radicais livres do que mitocôndrias não mutantes. Era aí — percebi — onde os defensores da teoria do círculo vicioso tinham errado.

Escondendo-se atrás de membranas limpas

Tendo avançado até este ponto, imediatamente entendi como as mitocôndrias mutantes ficavam em vantagem em relação a suas companheiras saudáveis. Mesmo mitocôndrias perfeitamente funcionais constantemente produzem um fluxo pequeno e estável de radicais livres que causam danos nas membranas. Após algumas semanas, os danos por radicais livres se acumulam a um nível em que as mitocôndrias são enviadas para o depósito de lixo, e então a célula envia um sinal para uma

nova rodada de reprodução mitocondrial para substituir as "usinas de energia" desativadas.

Porém, esse processo somente erradica mitocôndrias com membranas danificadas — que em sua grande maioria serão usinas de energia cujo DNA ainda está saudável o suficiente para permitir justamente a continuação do sistema de transporte de elétrons que origina os danos por radicais livres em suas membranas. Mitocôndrias com membranas *intactas*, mas DNA *danificado*, não mostrariam sinais externos de seus ferimentos internos, e assim seriam poupadas pelo Anjo da Morte.

Após um certo número de mitocôndrias danificadas terem sido levadas para os lisossomos, a célula enviará um sinal para as mitocôndrias se replicarem. Todas ou algumas das mitocôndrias restantes — tanto as geneticamente saudáveis quanto as mutantes — se reproduzirão, e como as mitocôndrias que contêm grandes deleções em seu DNA quase sempre terão sobrevivido ao expurgo das usinas de energia danificadas externamente, elas aproveitarão a oportunidade para se reproduzir. Mas muitas das mitocôndrias com membranas danificadas — mas geneticamente intactas — já terão sido removidas antes de poderem se replicar. Isso dará às mitocôndrias mutantes uma vantagem seletiva sobre as não mutantes: toda vez que ocorrer o processo de replicação, cada vez mais delas terão sobrevivido a um abate que terá mandado muitas de suas competidoras geneticamente saudáveis para a unidade de eliminação de lixo.

Essa, é claro, é exatamente a forma como a evolução funciona em organismos. Animais que correm mais lentamente, são menos capazes de encontrar comida ou têm pior visão são mais vulneráveis a morrer devido a predadores, a exposição às condições ambientais ou a doenças, o que impede que eles se reproduzam com sucesso e passem seus genes adiante. Ao mesmo tempo, um número desproporcionalmente alto de organismos melhor adaptados tem a oportunidade de acasalar, deixando descendentes que carregam seu legado genético para o futuro. Com o passar do tempo, os genes que estão melhor adaptados às ameaças específicas do seu ambiente acabam sendo dominantes na população.

Na célula, a ameaça para a sobrevivência mitocondrial é o lisossomo — um "predador" que supostamente tem que garantir que somente mitocôndrias

capazes de dar suporte de forma segura à produção de energia celular sobrevivam. O que as mitocôndrias mutantes desenvolvem evolutivamente (sim, evolutivamente) é, para todos os efeitos, uma *camuflagem* que as mascara, escondendo-as dos olhos de águia deste predador. Graças às suas membranas não danificadas, essas mitocôndrias extremamente disfuncionais parecem saudáveis do ponto de vista do sistema de vigilância celular. Assim como se diz dos antigos fariseus, seus exteriores estão limpos — mas interiormente, estão cheias de voracidade e perversidade.

Concluí que esse conceito de "mutante camuflado" fornecia a primeira explicação consistente e detalhada para a tomada de células por mitocôndrias defeituosas. Denominei-o "Sobrevivência dos Mais Lentos" (SOS), porque ele postula que as mitocôndrias *dormentes* ("lentas") possuem uma vantagem adaptativa na luta darwiniana pela sobrevivência na selva celular. Vejam a **Figura 3**.

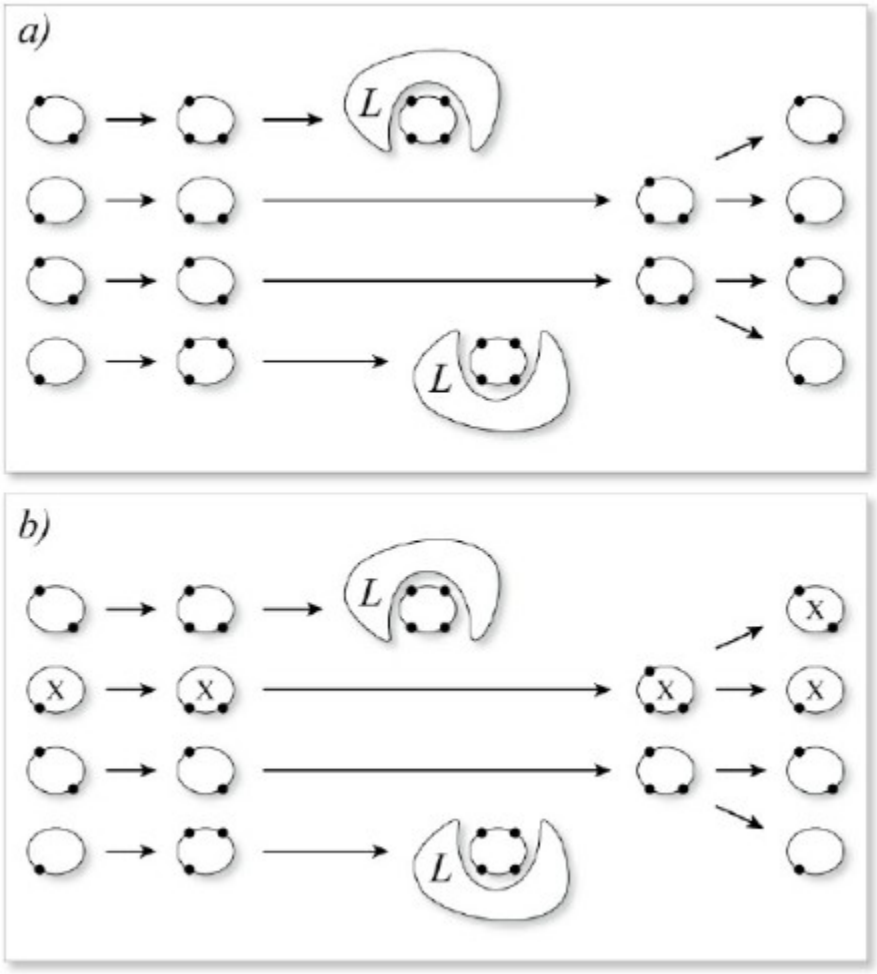


Figura 3. O modelo de "Sobrevivência dos Mais Lentos" para a acumulação de mutações mitocondriais. (a) O modo normal proposto de rotatividade e renovação de mitocôndrias não mutantes; os pontos indicam danos nas membranas. (b) A expansão clonal de mutações (indicadas pelo X) resultantes de poucos danos por radicais livres às membranas e lenta destruição lisossômica.

Entretanto, agora, tendo explicado *como* um pequeno número de células se torna uma monocultura de mitocôndrias defeituosas, ainda restava uma questão que poderia ser considerada mais importante: *como é que essa pequena fração das células do corpo impulsiona o envelhecimento por todo o corpo*? Não demorou muito até eu ter uma boa explicação para isso também.

A "Hipótese do Foco Redutor"

Os modelos antigos do círculo vicioso não precisavam indicar nenhum mecanismo adicional para explicar como as mutações mitocondriais poderiam contribuir para o envelhecimento, porque eles assumiam que haveria um acúmulo de mitocôndrias cada vez mais defeituosas em *muitas* células com o passar dos anos. À medida que cada vez mais de suas mitocôndrias aleatoriamente fossem atacadas, as células sofreriam cada vez mais danos oxidativos, e ficariam cada vez mais famintas de ATP, uma vez que a eficiência das usinas de energia diminuiria com cada novo defeito. Era uma explicação agradável e de senso comum para o papel das mitocôndrias mutantes no envelhecimento do corpo.

Porém, como vimos, também era claramente incorreta. A maioria das células do corpo simplesmente *não* acumula mitocôndrias mutantes com o passar dos anos: no máximo, cerca de 1% das trilhões de células do corpo fazem isso. A maioria das células e tecidos não sofrem declínio nenhum na produção e disponibilidade de ATP, e longe de aumentarem a produção de radicais livres, a maioria das mitocôndrias mutantes que se acumulam no corpo *não produz absolutamente nada de radicais livres*, porque suas

cadeias transportadoras de elétrons geradoras de radicais livres simplesmente estão ausentes.

Era difícil entender como seria possível que tão poucas células, contendo mutantes mitocondriais que não estavam prejudicando as células vizinhas de nenhuma forma evidente, pudessem estar impulsionando o envelhecimento no corpo. De fato, essas descobertas foram suficientes para fazer com que muitos biogerontologistas discutissem sobre a morte da teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais. Entretanto, como analisamos anteriormente de forma breve neste capítulo, as evidências circunstanciais de que as mutações mitocondriais de alguma forma contribuem para o envelhecimento são fortes demais para serem descartadas. Conciliar os dois conjuntos de dados requereria uma solução verdadeiramente inovadora para o enigma.

Percebi que qualquer versão aprimorada da teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais teria que fazer duas coisas intimamente relacionadas. Primeiro, dado que tão poucas células são tomadas por essas usinas de energia colapsadas, ela teria que mostrar que as células que contêm mitocôndrias mutantes de alguma forma espalham a toxicidade *mais além* de suas próprias fronteiras. E segundo, ela teria que explicar a *natureza* dessa toxicidade, uma vez que os suspeitos de sempre — os radicais livres — pareciam haver sido descartados pelo fato de que as mitocôndrias nessas células teriam tido sua produção normal de radicais livres desligada diretamente na fonte.

Primeiro me concentrei em tentar entender o que as células que tinham sido tomadas por mitocôndrias mutantes estavam fazendo para sobreviver. O que estavam usando como fonte de energia? Não só essas mitocôndrias eram incapazes de realizar a fosforilação oxidativa que provê às células hospedeiras a grande maioria de seu ATP, mas também não estava claro de jeito nenhum como elas poderiam produzir qualquer tipo de energia celular.

Rio acima na represa bloqueada

Em células normais, o metabolismo inicial da glicose provinda da comida é realizado no corpo principal da célula através de um processo químico chamado *glicólise*. A glicólise gera uma pequena quantidade de ATP, um produto de decomposição chamado *piruvato*, e uma certa quantidade de elétrons que podem impulsionar a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias. Para transportar elétrons para a mitocôndria com este propósito, eles são carregados em uma molécula transportadora chamada NAD^+. A forma carregada do NAD^+ é chamada de NADH.

O piruvato formado durante a glicólise também é levado para a mitocôndria, onde é decomposto mais ainda dando origem a um outro intermediário chamado *acetil CoA*. Esse processo libera mais alguns elétrons, que são novamente coletados para uso no transporte de elétrons através da "carga" do NAD^+, que se torna NADH. A acetil CoA é então usada como matéria-prima para uma complexa série de reações químicas chamada de *ciclo de Krebs* (também chamado de *ciclo dos ácidos tricarboxílicos* ou *ciclo do ácido cítrico*), que libera muitas vezes mais elétrons (novamente levando à formação de NADH) do que tinham sido gerados nos passos anteriores.

Por fim, todas as moléculas de NADH carregadas por todos esses processos — a glicólise, a decomposição do piruvato em acetil CoA e o ciclo de Krebs — são direcionadas para a cadeia transportadora de elétrons, que usa essa carga útil de elétrons para gerar o "reservatório" de prótons que impulsiona a geração de quase toda a energia da célula.

Isso era uma bioquímica bem compreendida, ensinada de uma forma simplificada a estudantes em aulas de ciências no ginásio. Porém, estava baseada inteiramente na capacidade de se alimentar, com esses elétrons, o maquinário da cadeia transportadora de elétrons. Então — pensei — o que aconteceria se esse maquinário fosse desligado, como ocorre em células com mitocôndrias mutantes?

Parecia-me que o processo inteiro poderia ficar paralisado. Todas as etapas no caminho — desde a glicólise até o ciclo de Krebs — carregam elétrons nas moléculas de NAD^+ que, como "caminhões-tanque", estão em espera para fazer a entrega na cadeia transportadora de elétrons. Existe, é claro,

somente um suprimento limitado de "transportadores" NAD^+ disponíveis para se tornarem NADH ao se carregarem com elétrons, mas normalmente isso não é um problema: sempre há uma quantidade suficiente desses transportadores à disposição, porque o NADH volta a ser NAD^+ quando libera sua carga eletrônica no maquinário transportador de elétrons na mitocôndria.

Entretanto, com esse destino natural bloqueado, não há uma maneira óbvia do NADH se libertar de seu fardo de elétrons (similarmente, vocês poderiam imaginar que, se todas as refinarias da Terra fossem repentinamente desativadas, as torneiras dos poços de petróleo do mundo teriam que ser rapidamente fechadas; sem um lugar para entregar seu petróleo para processamento, os caminhões-tanque só poderiam ser enchidos uma vez antes de sua capacidade ser tirada de circulação, e continuar a bombear petróleo levaria a um pesadelo logístico). E como cada passo do processo — a glicólise, o metabolismo intermediário do piruvato que o transforma em acetil CoA, e o ciclo de Krebs — precisa de NAD^+ para ser completado, esperaria-se, à primeira vista, que a escassez de NAD^+ levasse à desativação do processo inteiro, deixando a célula sem *nenhum* mecanismo para produzir mesmo as pequenas quantidades de energia na forma de ATP que resultam desses passos iniciais de processamento.

Na realidade, eu percebia como a situação das células com mitocôndrias mutantes poderia ser ainda pior do que isso. O NAD^+ é necessário para uma ampla gama de processos celulares não relacionados à produção de energia — e cada vez que esses processos usam NAD^+, eles não só reduzem a reserva de NAD^+ disponível, mas também o convertem em mais NADH, prejudicando ainda mais o equilíbrio metabólico da célula. De fato, alguns pesquisadores acreditam que muitas das complicações da diabetes são causadas por um excesso de NADH e uma escassez de NAD^+, levando à perturbação desses vários processos metabólicos (apesar de que o desequilíbrio entre NAD^+ e NADH em diabéticos tem causas diferentes da perda da capacidade de fosforilação oxidativa).

Apesar de tudo isso, porém, as células que foram tomadas por mitocôndrias mutantes *de fato* sobrevivem, como demonstra seu acúmulo gradual com o

envelhecimento. Então, elas devem estar conseguindo ATP em *algum lugar*. Na época em que eu estava estudando essa questão, em geral pressupunha-se na área que essas células poderiam sobreviver desativando o ciclo de Krebs e baseando-se inteiramente na glicólise para a produção de energia. Isso é o que acontece nas células musculares como uma breve medida temporária durante o exercício anaeróbio intenso, quando a célula está trabalhando tão pesadamente que esgota todo o oxigênio disponível e não consegue continuar com a fosforilação oxidativa. A glicólise forneceria à célula uma pequena mas adequada quantidade de ATP, e essa corrente de pensamento sugeria que a célula poderia lidar com o pequeno excesso de NADH resultante através de um processo bioquímico que converte piruvato em ácido lático — a origem bioquímica da famosa sensação de "queima" que quem faz musculação sente durante a última repetição possível do exercício de levantamento de peso.

Porém, notei que essa teoria não era compatível com as evidências. Por exemplo, o aumento esperado de ácido lático não parecia ocorrer. E ainda mais bizarramente, em vez de uma *desativação* da atividade do ciclo de Krebs (como se esperaria por causa da falta do necessário NAD^+ à disposição), estudos enzimáticos sugeriam fortemente que as células com mitocôndrias mutantes tinham ciclos de Krebs *hiperativos*. Então — eu me perguntava — como elas mantêm em funcionamento esse processo aparentemente insustentável?

Aprendendo com o grande Sr. Ninguém

Um grande passo para se entender esse fenômeno foi alcançado com a criação das chamadas células rho^0, cujas mitocôndrias estão *completamente sem* DNA. Essa condição faz com que a funcionalidade das células fique muito similar à de células que foram tomadas por mitocôndrias mutantes, porque as mutações de deleção encontradas nessas mitocôndrias na verdade acabam com a capacidade de transformar *qualquer* instrução do DNA em proteínas funcionais. O DNA não poder ser decodificado para gerar instruções utilizáveis tem o mesmo efeito dele simplesmente não estar lá, assim como instruções sobre como construir uma ponte escritas em uma língua desconhecida. Então, o fato de que essas mitocôndrias contêm essas

deleções de DNA as coloca exatamente na mesma situação em que estariam se não tivessem nada de DNA mitocondrial.

Uma das primeiras coisas que os cientistas que trabalhavam com células rho^0 descobriram foi que, de fato, elas morriam rapidamente — a não ser que em seu meio de cultura circundante houvesse um dentre vários compostos que normalmente não estão presentes no fluido que circunda as células no corpo. Intrigantemente, porém, *alguns desses compostos são incapazes de entrar nas células*, o que significa que, seja lá o que fosse que esses compostos fizessem para manter vivas as células rho^0 dessa cultura, deveria ser algo que pudesse ser feito a partir de *fora* das células. Esse fato fez com que pequenas faíscas se acendessem no meu cérebro, porque eu estava procurando uma forma de explicar como células que haviam sido tomadas por uma brigada clonal de mitocôndrias mutantes poderiam exportar algum tipo de toxicidade para fora de si mesmas alcançando o corpo todo. Será que esses compostos estariam salvando as células rho^0 por livrá-las desse mesmo material tóxico?

E poderia esse material tóxico ser nada mais nada menos do que...*elétrons*?

Imediatamente tracei uma conexão entre o excesso previsto de NADH em células que não podiam realizar fosforilação oxidativa e a dependência das células rho^0 da presença de compostos "desintoxicantes" em seus meios de cultura. O que a célula com mitocôndrias mutantes precisava fazer era descartar elétrons, de modo a recuperar um pouco de NAD^+ — e os compostos de "salvamento" das células rho^0 eram todos receptores de elétrons, e funcionavam mesmo se fossem mantidos fora dos limites da célula. Minha hipótese: as células com mitocôndrias mutantes evitam uma incapacitante acumulação de elétrons inaproveitados exportando-os para fora da célula, através de um mecanismo similar àquele que é essencial para a sobrevivência das células rho^0 em meio de cultura — e esse processo de exportação de alguma forma espalha toxicidade para o resto do organismo.

A válvula de segurança

Para transformar essa ideia em uma reformulação da teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais, eu precisava de respostas claras para três questões. Primeiro, como essas células estavam enviando elétrons para receptores localizados fora de suas próprias membranas? Segundo, dado que os receptores de elétrons usados nos estudos de cultura de células rho^0 normalmente não são encontrados nos fluidos corporais (ou encontram-se em quantidades inadequadas), quais receptores de elétrons estão disponíveis no corpo para realizar a mesma função para as células com mitocôndrias mutantes? E terceiro, esses processos poderiam fornecer uma explicação para a sistemática difusão de toxicidade dessas células por todo o corpo, como parecia ser necessário para aceitar-se que poderiam ter um papel significativo no envelhecimento?

A primeira questão na verdade já havia sido respondida. Há décadas, os cientistas já sabiam da existência de um recurso para exportação de elétrons localizado na membrana da célula que hoje em dia chamamos de Sistema Redox da Membrana Plasmática (PMRS). Enquanto que pouco se compreendia sobre seu real propósito no corpo, sua função básica era bem clara: aceitar elétrons do NADH dentro das células e transportá-los para fora da célula, transformando dessa forma o NADH em NAD^+. Esse processo de exportação permite que mesmo células saudáveis e normais tenham um melhor controle sobre o equilíbrio entre constituintes quimicamente oxidantes e redutores dentro de suas fronteiras, e mantenham um controle mais rígido sobre a disponibilidade de NAD^+ e NADH para a bioquímica celular essencial. Em outras palavras, ele faz exatamente o que células com mitocôndrias mutantes precisariam ser capazes de fazer para sobreviverem.

E o PMRS acabou se revelando um candidato quase perfeito para o trabalho. O pesquisador de PMRS Dr. Alfons Lawen, da Universidade Monash (Austrália), tinha já nessa época demonstrado (sem saber de sua aplicação em relação ao envelhecimento, imaginem) não só que o PMRS é capaz de enviar elétrons para os mesmos receptores de elétrons incapazes de passar pela membrana que permitem às celulas rho^0 sobreviverem, mas também que a atividade do PMRS é *necessária* para a sobrevivência dessas células. Isso provou tanto que o processo de exportação de elétrons é

necessário para a sobrevivência celular, quanto que o PMRS é a doca que solta esses elétrons no oceano de fluidos corporais circundantes.

A capacidade das células com mitocôndrias mutantes de transformar o NADH novamente em NAD^+ permitiria que elas continuassem realizando seus processos celulares normais, e não ficassem sobrecarregadas com elétrons extras que criariam um ambiente interno no qual outros processos químicos celulares essenciais se tornariam impossíveis de serem realizados. Além do mais — percebi — isso é coerente com o fato dessas células terem um ciclo de Krebs anormalmente ativo. Com a fosforilação oxidativa interrompida, intensificar o ciclo de Krebs permitiria à célula duplicar sua produção do precioso ATP a partir de açúcares (e realizar muitos outros processos metabólicos nos quais o ciclo de Krebs participa). O PMRS tornaria isso possível, ao reciclar a quantidade muito elevada de NADH que seria criada e assim fornecer à célula o NAD^+ extra necessário para manter o funcionamento do processo.

Porém, o drástico aumento na atividade do PMRS, necessário para manter sustentável a atividade intensificada do ciclo de Krebs, tornaria a superfície das células com mitocôndrias mutantes efetivamente encrespada com elétrons em processo de exportação, formando um foco de pressão eletricamente "redutora" (ou seja, um instável excesso de elétrons). A próxima questão, assim, era saber em quais moléculas o PMRS estava descarregando o excesso de elétrons. Nenhum dos receptores de elétrons usados para manter as células rho^0 vivas em meio de cultura estava presente em concentração adequada no corpo para cumprir a tarefa, e por isso alguma outra coisa tinha que estar cumprindo esse papel essencial. Por exemplo, parte do fardo poderia estar sendo absorvido pelo *desidroascorbato*, o produto residual da vitamina C que é criado após ela ser usada para desativar radicais livres, mas não havia o suficiente disso para se lidar com o poderoso "foco redutor" criado por essas células.

Nesse ponto, um atraente candidato que poderia matar a charada me veio à mente: nosso velho amigo de duas caras, o oxigênio.

Melhor não jogar o lixo no quintal do vizinho...

O oxigênio, evidentemente, pode absorver (e de fato absorve) os elétrons excedentes em seu meio. Como vimos anteriormente, é exatamente dessa forma que a mitocôndria gera radicais livres durante a fosforilação oxidativa, quando elétrons "perdidos", que escorregaram para fora da cadeia transportadora de elétrons, são absorvidos pelo oxigênio dissolvido no fluido em volta. E o oxigênio é a única molécula com as características necessárias que está presente em quantidade suficiente para ser capaz de absorver o imenso vazamento de elétrons que as células com mitocôndrias mutantes supostamente gerariam.

Essa absorção de elétrons pelo oxigênio poderia, em um mundo ideal, ser algo seguro: o PMRS poderia carregar *quatro* elétrons em cada molécula de oxigênio, gerando água, da mesma forma que a cadeia transportadora de elétrons faz com elétrons que ela não "perde" no caminho. Mas era muito possível que o PMRS também perdesse alguns elétrons — talvez uma grande quantidade deles. Se isso acontecesse, geraria-se um grande número de radicais livres superóxido na superfície das células com mitocôndrias mutantes. As consequências disso seriam claramente ruins. Porém, talvez não *tão* ruins, na verdade: poderia-se pensar que os efeitos negativos ficariam limitados em sua maioria à região imediatamente próxima. Como quase todos os radicais livres, o superóxido é altamente reativo, e portanto tem vida curta. Ele poderia ser neutralizado por antioxidantes locais, ou senão ele poderia atacar a primeira coisa com a qual entrasse em contato (a membrana de uma célula vizinha, por exemplo) — mas sua agressividade seria desativada no processo. O superóxido certamente não poderia permanecer como um radical livre por tempo suficiente para alcançar as partes mais distantes do corpo, como as implicações da teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais requeriam.

Mas e se, em vez de atacar os componentes dos vizinhos imediatos da célula, o superóxido gerado pelo PMRS danificasse alguma *outra* molécula que *fosse* então estável o suficiente para ser carregada por todo o corpo? Havia um suspeito óbvio: o colesterol sérico, especialmente as partículas de

LDL (lipoproteínas de baixa densidade, o colesterol "ruim"), que levam a carga de colesterol às células por todo o corpo.

Já se sabia que o colesterol oxidado (e modificado de outras formas) estava presente no corpo, e hoje em dia todo mundo aceita que ele é o principal culpado da aterosclerose (um assunto ao qual retornaremos no Capítulo 7). Era muito plausível — percebi — que o superóxido originado na superfície das células com mitocôndrias mutantes pudesse estar oxidando o LDL quando este passasse por perto, não só porque o LDL é onipresente e, portanto, um alvo fácil, mas também porque a presença de metais reativos frouxamente ligados, como íons de ferro, multiplicaria a virulência potencial do superóxido. Poderia-se pensar que a presença de antioxidantes — como a vitamina E que está dissolvida no LDL — evitaria que isso acontecesse, mas pesquisadores já tinham descoberto que não evitava. Não só o LDL oxidado é encontrado rotineiramente no corpo, como também estudos usando os mais exatos testes disponíveis de peroxidação lipídica tinham mostrado que suplementos de vitamina E eram incapazes de reduzir a oxidação de gorduras no corpo de pessoas saudáveis.[14] Na verdade, a falta de parceiros antioxidantes no cerne inacessível da partícula de LDL significa que quando ela é atingida por qualquer coisa mais intensa que o mais insignificante ataque de radicais livres, a vitamina E da partícula pode inclusive *acelerar* a propagação de radicais livres até seu cerne através de um fenômeno chamado "peroxidação mediada pelo tocoferol" (tocoferol é o nome técnico da vitamina E).[15]

Eu via agora a luz no fim do túnel dessa lógica. A oxidação do LDL proveria um mecanismo muito plausível para explicar a capacidade das células com mitocôndrias mutantes de espalhar estresse oxidativo por todo o organismo durante o envelhecimento. Apesar de sua capacidade de fomentar a aterosclerose quando presente em quantidades excessivas no sangue, o colesterol LDL exerce uma função essencial no corpo. As células precisam de colesterol para construir suas membranas, e o LDL é o serviço de entrega de colesterol do corpo, levando-o do fígado e do intestino (onde ele é fabricado ou absorvido dos alimentos) para as células que precisam dele.

Porém, se sua remessa de colesterol fosse oxidada por células com mitocôndrias mutantes durante o caminho, o LDL se tornaria um cavalo de Troia mortal, entregando uma carga tóxica a qualquer célula que absorvesse seu carregamento de colesterol danificado. Isso espalharia danos causados por radicais livres dentro da célula receptora, com os lipídios radicalizados propagando sua toxicidade pelas consolidadas reações químicas que degradam as gorduras. À medida que, com a idade, cada vez mais células fossem tomadas por mitocôndrias mutantes, cada vez mais células também acidentalmente absorveriam LDL oxidado, e o estresse oxidativo aumentaria gradualmente de forma sistêmica por todo o corpo. Vejam a **Figura 4**.

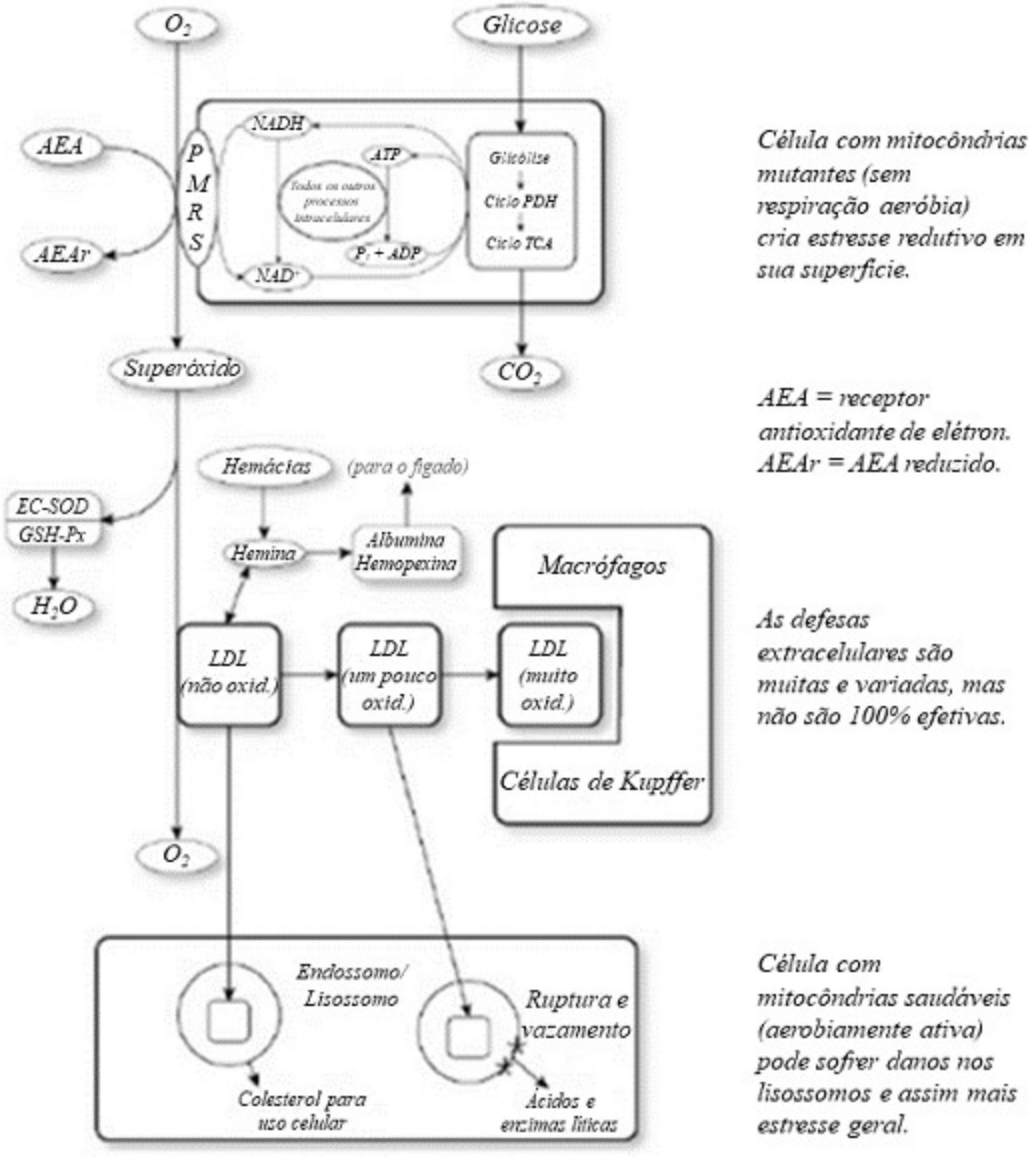


Figura 4. A "hipótese do foco redutor" para a amplificação da toxicidade das raras células com mitocôndrias mutantes.

A nova teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais

Eu revisei todo o esquema repetidas vezes, e gradualmente fui ficando definitivamente convencido de que eu tinha de fato desenvolvido um cenário completo, detalhado e consistente para explicar a ligação entre os radicais livres mitocondriais e o aumento do estresse oxidativo por todo o corpo com o envelhecimento. Este modelo respondia a todas as minhas questões fundamentais e solucionava todos os aparentes paradoxos que tinham levado tantos dos meus colegas a abandonar completamente a teoria do envelhecimento causado por radicais livres mitocondriais. Os radicais livres das mitocôndrias causam deleções no DNA. Essas mitocôndrias mutantes são incapazes de realizar a fosforilação oxidativa, o que reduz drasticamente sua produção tanto de ATP quanto de radicais livres. Por não terem suas próprias membranas constantemente bombardeadas por radicais livres, o aparato lisossomal da célula não as reconhecerá como defeituosas e elas gradualmente suplantarão suas vizinhas (este era o processo evolutivo mal-adaptativo que eu tinha, um ano antes, chamado de "Sobrevivência dos Mais Lentos").

Para continuar produzindo ATP e outros produtos metabólicos de que suas células hospedeiras precisam para sobreviver, essas mitocôndrias têm que manter ativo seu ciclo de Krebs — mas isso, combinado com outros processos celulares na ausência de fosforilação oxidativa, rapidamente deixará a célula sem os necessários transportadores NAD^+, a não ser que se encontre uma forma de aliviá-los de seu fardo de elétrons. Isso é conseguido através de uma "válvula de segurança" para o excesso de elétrons localizada na membrana da célula — o Sistema Redox da Membrana Plasmática (PMRS).

O zumbido difuso dos elétrons reunidos na superfície exterior dessas células transforma-as em "focos redutores", gerando um fluxo contínuo de

radicais livres superóxido. Esses radicais contaminam partículas de LDL que estejam passando por perto, as quais por sua vez chegam até as células mais distantes do corpo, impulsionando, com a idade, um aumento sistêmico do estresse oxidativo por todo o corpo. Com o estresse oxidativo vêm os danos a proteínas, lipídios e DNA, além de inflamação, perturbação do metabolismo celular e expressão gênica mal-adaptativa. Isso certamente poderia ser uma causa central do envelhecimento biológico.

A teoria toda é desanimadoramente complexa, como vocês devem ter percebido, e como imediatamente notei; entretanto, no meu entender, é a única hipótese que consegue conciliar todos os dados. Publiquei as duas partes da teoria, uma seguida da outra, no fim dos anos 1990, e uma apresentação mais detalhada da teoria completa foi aceita como minha tese de PhD em Cambridge e publicada na série "Molecular Biology Intelligence Unit" da Landes Bioscience.[16] Nos anos seguintes, a teoria obteve amplo reconhecimento e foi muito citada na literatura científica. Infelizmente, mesmo assim a imprensa popular e muitos biogerontologistas[17] continuam a citar as teorias de círculo vicioso, que estão há muito refutadas, tanto para apoiar quanto para negar o papel das mitocôndrias no envelhecimento, em vez de seriamente tentar entender essa explicação detalhada dos mecanismos envolvidos.

Então agora vocês conhecem, nos mínimos detalhes, minha interpretação sobre por que as mutações mitocondriais provavelmente contribuem em grande medida para o envelhecimento dos mamíferos, e, portanto, por que elas estão incluídas como uma categoria de "danos" na definição das SENS. A questão, então, é o que *fazer* quanto aos efeitos tóxicos das células com mitocôndrias mutantes. A solução para este problema é o assunto do próximo capítulo.

OceanofPDF.com

6

Saindo do sistema

Há boas razões para se acreditar que a maioria das tentativas atuais de modificar o metabolismo para que sejam gerados menos danos às mitocôndrias (e assim ao corpo em geral) representa um mau uso dos recursos. Felizmente, existe um caminho melhor — consideravelmente mais promissor em termos de resultados e que utiliza a mesma quantidade de tempo e dinheiro. Parece possível e plausível evitar que danos às mitocôndrias nos prejudiquem com o passar dos anos, e os cientistas já estão trabalhando em muitas opções para os primeiros passos deste processo.

No capítulo anterior, expliquei nos mínimos detalhes minha visão sobre os complexos mecanismos pelos quais as deleções no DNA mitocondrial podem atuar como um importante motor do envelhecimento. Devo agora dizer-lhes que em um sentido muito concreto, simplesmente *não importa* se essa hipótese está correta ou não.

Esta ideia aplica-se de forma igualmente forte às outras intervenções das SENS, e é tão central para a abordagem de engenharia para a medicina antienvelhecimento — e tão intensamente contraintuitiva — que devo pedir sua compreensão se você achar que estou repetindo-a com excessiva frequência. Todos temos que tê-la sempre em mente quando pensamos sobre esses problemas. Se nosso propósito fosse simplesmente *entender* o envelhecimento, esmiuçar os caminhos específicos que levam à acumulação de danos com a idade seria de fato absolutamente necessário. Mas esse *não* é nosso propósito. Nosso propósito é acabar com as consequências do

envelhecimento: o declínio rumo à decrepitude e subsequente morte, a cada dia, de dezenas de milhares de pessoas.

O envelhecimento é uma doença pandêmica mortal, e acredito que nossa compreensão de seus mecanismos, mesmo que ainda altamente imperfeita, é hoje em dia o suficientemente boa para que tenhamos condições de intervir nele. Temos apenas que identificar *a natureza do dano em si* — as lesões acumuladas que são a fonte da perda de funcionalidade no organismo relacionada à idade — e então reverter esse dano ou eliminar sua ameaça para nossa saúde e expectativa de vida. Esse objetivo deveria se tornar o foco central do trabalho biogerontológico, e o principal alvo do financiamento biomédico em geral.

O problema das mitocôndrias mutantes é um excelente exemplo. As mutações no DNA mitocondrial são uma forma de desordem molecular que distingue as pessoas biologicamente novas das biologicamente velhas, e existe robusta evidência de que elas são prejudiciais.[1] Assim, tanto se a mitocôndria mutante tomar sua célula hospedeira através da "Sobrevivência dos Mais Lentos" ou por algum outro mecanismo, quanto se essas células exercerem seus efeitos tóxicos sobre o resto do corpo através da exportação de elétrons pelo PMRS ou por outro processo completamente diferente, a essência da tarefa a cumprir é a mesma, no fim das contas. Nosso objetivo terapêutico é claro: reparar as próprias mutações ou torná-las funcionalmente irrelevantes. Como atingir este objetivo é o assunto deste capítulo.

Antes de apresentar minhas propostas para alcançar esse objetivo, porém, devo explicar claramente por que as soluções aparentemente atraentes que muitos biogerontologistas poderiam propor seriam provavelmente um desperdício de tempo e recursos escassos.

Não se pode parar de repente um trem em movimento (de forma segura!)

Denominei "gerontológica" a abordagem "excessivamente antecipada" de combate ao envelhecimento porque os biogerontologistas predominantemente a preferem. Em geral, quando meus colegas pensam seriamente sobre de fato *fazer algo* quanto ao envelhecimento, em vez de só refinar seu conhecimento sobre ele, seu primeiro instinto é encontrar alguma forma de fazer o metabolismo funcionar de forma mais limpa. Afinal de contas, o envelhecimento é o resultado da acumulação dos subprodutos nocivos dos nossos processos metabólicos; evidentemente — continuaria o pensamento — se pudéssemos simplesmente ajustar ou atenuar esses processos só um pouco, poderíamos reduzir a exposição do organismo aos subprodutos reativos do metabolismo, reduzir a velocidade na qual nossas células e tecidos acumulam danos microscópicos ao longo do tempo, e assim desacelerar a gradual deterioração de nossos corpos que leva à fragilidade associada ao envelhecimento e à crescente vulnerabilidade em relação à morte.

Essa abordagem tem um forte apelo intuitivo, reforçado pelo contínuo encorajamento vindo tanto de vendedores de suplementos quanto de autoridades de saúde pública. Somos constantemente incitados a ter um estilo de vida mais saudável e praticar a medicina preventiva: certamente — pensamos — faz mais sentido concentrar nossa energia em tentar interferir nas *causas* do envelhecimento e das doenças relacionadas ao envelhecimento do que em tentar desfazer uma bagunça molecular já existente. Porém, como já vimos no Capítulo 3, as causas do envelhecimento se baseiam na química fundamental da vida, e nossa capacidade de interferir beneficamente nessa química é limitada pelo que a biologia base do organismo consegue acomodar.

Dei exemplos referentes a esse princípio geral no Capítulo 3, mas vamos agora analisar o caso mais concreto da intervenção no problema das mutações mitocondriais. A abordagem óbvia e mais tradicional seria tentar reduzir a formação de DNA mitocondrial mutante diminuindo-se o bombardeio do DNA mitocondrial por radicais livres. Conseguiu-se realizar exatamente esse feito com algum sucesso em ratos[2] ao dar-lhes uma cópia do gene para a enzima antioxidante *catalase* de forma especialmente direcionada a suas mitocôndrias. A catalase quebra o *peróxido de hidrogênio* — uma molécula similar aos radicais livres — transformando-o

na inofensiva água antes de que possa se tornar mais perigoso e causar sérios danos moleculares. Os animais que receberam esse gene da catalase direcionada tiveram um aumento de 50 vezes na atividade da enzima dentro de suas mitocôndrias, evitando-se em grande medida os danos ao DNA mitocondrial — incluindo algumas das mutações que iniciam todo o processo destrutivo de declínio que descrevi no último capítulo.

Comparados com as repetidas e abjetas derrotas dos antioxidantes nutricionais quanto a prolongar o tempo de vida, ou com os resultados ambíguos[3,4,5] ou negativos[6] das tentativas anteriores de conter os ataques de radicais livres em ratos usando-se manipulações genéticas, esses resultados são realmente impressionantes. Ratos com catalase direcionada às mitocôndrias ganharam 20% de prolongamento não só do tempo de vida médio, mas também do tempo de vida *máximo* — o padrão de excelência para dados relevantes quanto ao envelhecimento. E apesar de não ter sido publicada uma análise detalhada sobre o nível das patologias relacionadas ao envelhecimento nesses animais, sabemos que eles são menos acometidos por degeneração cardíaca relacionada ao envelhecimento e catarata.

Sendo assim, por que não deveríamos vigorosamente buscar o desenvolvimento de uma abordagem para aumentar a catalase direcionada às mitocôndrias em *humanos*? Bom, em parte isso tem a ver com a testabilidade (e a subsequente possibilidade de um completo desenvolvimento clínico) dessa intervenção. Ela tem o mesmo tipo de fragilidades, nesse aspecto, que caracterizam todos os tratamentos antienvelhecimento "preventivos", como explicou-se no Capítulo 3. Em primeiro lugar, ao não haver uma doença de curto prazo contra a qual a catalase extra possa ser testada como uma cura, os órgãos reguladores não permitirão que ela seja usada em testes clínicos, e nunca a aprovarão para uso em humanos; em segundo lugar, os períodos de tempo necessários para comprovar sua efetividade contra o envelhecimento tornam-na cara e arriscada demais para que o capital de risco invista nela. Isso provavelmente significa que nenhuma campanha feita por cientistas ou pela população, independentemente de quão intensa for, será suficiente para de fato colocar a catalase direcionada às mitocôndrias na clínica médica para salvar a juventude, a saúde e a vida das pessoas: os interesses daqueles com

o poder de financiar ou deter o desenvolvimento estão alinhados contra avançar nessa direção.

Entretanto, mesmo se esses obstáculos estruturais não existissem, ainda assim eu concluiria que existem campos mais férteis para investir nossos limitados recursos para lidar com as mutações mitocondriais. O aumento do suprimento de catalase desses ratos *reduz* a incidência de mutações mitocondriais — mas não as *elimina* nem as *torna inofensivas*. Assim, ele *desacelera*, mas não pode *tratar* a progressiva acumulação dessa forma de dano do envelhecimento. Acho que podemos fazer muito melhor que isso. Minha avaliação das evidências indica que não vale a pena voltar nosso capital intelectual e financeiro para uma intervenção que pode proporcionar um aumento de 20% na expectativa de vida (fazendo as pessoas viverem em média entre 95 e 100 anos nos países desenvolvidos), porque os mesmos tijolos, vigas e cérebros poderiam ser colocados para trabalhar no desenvolvimento de uma intervenção que não evitaria que esse dano acontecesse, mas o tornaria inofensivo. Minha análise sugere que essa intervenção poderia, por sua vez, não só cortar pela metade a taxa de danos do envelhecimento primariamente causados por *outros* mecanismos, mas também — quando combinada com um conjunto de terapias similares — acabaria proporcionando-nos uma expectativa de vida jovem *indefinida*. Falarei mais sobre isso no Capítulo 14.

Na verdade, se eliminássemos, uma por uma, as *outras* formas de danos moleculares que nos fazem definhar e morrer ao envelhecermos, mas "somente" desacelerássemos a incidência de mutações mitocondriais na mesma medida em que isso foi feito em ratos com catalase direcionada às mitocôndrias, poderíamos ficar encalhados a um passo de distância de um futuro que se estende a perder de vista. Quando medicamentos que quebrassem os produtos finais da glicação avançada (AGEs)* revertessem o engrossamento de nossas proteínas estruturais; quando uma meticulosa utilização do sistema imunológico removesse o lixo extracelular que obstrui o funcionamento celular; e quando as células dormentes que causam o declínio do próprio sistema imunológico tivessem sido removidas; nesse momento, mesmo tendo todas as outras intervenções chave da plataforma SENS em nossas mãos, ainda teríamos mitocôndrias brincando de roleta-russa com seu próprio DNA. Independentemente de quão mais lentamente

elas pudessem estar girando o tambor do revólver, ainda poderiam acabar sendo o elo fraco em uma cadeia de eventos que, se não fosse isso, poderia nos dar uma expectativa de vida jovem ilimitada.

Poderíamos aplicar essas mesmas objeções a qualquer abordagem de biomedicina antienvelhecimento baseada na prevenção dos danos do envelhecimento em vez de numa genuína reparação. Porém, existe uma objeção mais específica à "solução da catalase". Depender de uma dose extra de catalase para lidar com as mutações mitocondriais poderia na verdade ser *prejudicial* em vários aspectos importantes para uma pessoa cujo corpo já tivesse sido livrado de — ou tornado imune a — todos os outros danos identificados do envelhecimento.

A catalase remove o peróxido de hidrogênio, que pode ser nocivo quando é o resultado de imperfeições na fosforilação oxidativa — como de fato é, em geral. Mas a evolução é, a longo prazo, uma engenheira extremamente inteligente, e descobriu formas de tirar o máximo proveito de um trabalho mal feito, aproveitando o peróxido de hidrogênio para seus próprios propósitos. Embora esta substância jorrar aleatoriamente das usinas de energia da célula não nos traga nenhum benefício em especial, nossas células também geram um pouco de peróxido de hidrogênio *de propósito*, para usá-lo como um sinalizador químico que regula muitos processos, desde o metabolismo da glicose até o crescimento e a proliferação celular.[7] Nesse sentido, é bem possível que reduzir o nível de peróxido de hidrogênio em uma célula — mesmo usando-se uma técnica para focar nas mitocôndrias — prejudique o funcionamento do nosso complexo maquinário intracelular.

Um dos mais evidentes exemplos desse possível problema é a necessidade de que o peróxido de hidrogênio chegue às próprias mitocôndrias como parte da cascata de sinalização que induz a *apoptose*, ou "morte celular programada". A apoptose é importante durante o desenvolvimento embrionário como parte do processo de "remodelamento" que livra o organismo nascente das células em excesso que somente são necessárias durante fases específicas de seu crescimento. Porém, sua principal função no corpo é similar aos mecanismos de autodestruição dos carros do James Bond ou da nave interestelar *Enterprise*: dar às suas células uma maneira de

destruírem a si mesmas se tiverem sido tomadas por "forças inimigas" (vírus ou câncer, por exemplo) antes de que possam ameaçar o organismo como um todo. Quando as células do nosso sistema imunológico detectam uma célula tomada, elas se prendem a sua superfície, acionando um mecanismo que sinaliza para as mitocôndrias "se revoltarem" e destruírem a célula. O peróxido de hidrogênio desempenha um papel nesse sistema de sinalização, e estudos demonstraram que antioxidantes — incluída a catalase — podem bloquear a ativação adequada dessa programação apoptótica.

Assim, o enorme aumento na atividade da catalase mitocondrial que é necessário para dar a esses animais sua proteção parcial contra os danos no DNA mitocondrial tem seu lado negativo. E apesar de estar claro que o saldo dos efeitos desse aumento é positivo para *eles* — como evidenciado por suas vidas mais longas e pela redução de suas patologias relacionadas ao envelhecimento — o balanço geral entre riscos e benefícios, com toda probabilidade, ficaria totalmente desequilibrado em um organismo no qual todos os outros tipos de danos do envelhecimento tivessem sido eliminados. No caso de um corpo rejuvenescido, a desregulação crônica dos caminhos de sinalização das células seria um alto preço a pagar por um menor estresse oxidativo.

Por fim, há razões para se acreditar que a suplementação de catalase fornecida a estes ratos — que foi efetuada nos ratos quando ainda eram embriões em estágio inicial, e não organismos adultos — pode *nem sequer funcionar* se for realizada em organismos adultos. Os genes da catalase somente expressaram a enzima em alguns tipos de célula, e em outros não, e os cientistas que realizaram o estudo sugeriram que isso poderia ser o resultado de uma forma de seleção evolutiva durante o desenvolvimento no útero. A ideia é que a catalase extra pode ser benéfica em alguns tipos de células mas nociva em outros, e que portanto as células que estivessem expressando uma grande quantidade da enzima tenderiam a morrer se fossem de um tipo no qual a catalase extra fosse prejudicial. Ao mesmo tempo, outras células do mesmo tipo que *não* expressassem o novo gene sobreviveriam, se replicariam e se tornariam dominantes. Porém, realizar o mesmo feito em organismos maduros pularia esse processo evolutivo interno, fornecendo-se o novo gene a todos os tipos de células

indiscriminadamente, de modo que os benefícios da terapia genética da catalase em algumas células poderiam ser contrabalançados pelos efeitos negativos em outros lugares. Isso significaria que as desafortunadas pessoas que já tivessem nascido não poderiam obter nenhum benefício de tal terapia — e nenhuma proposta de inserir o gene em crianças saudáveis em desenvolvimento, e muito menos em embriões, seria aprovada por um conselho de ética de medicina.

Não há motivos para que isso nos desanime, pois apenas nos lembra da necessidade de concentrar nossos esforços em outros lugares. Como mencionei no Capítulo 4, defendo uma abordagem fundamentalmente diferente para se lidar com os danos moleculares relacionados ao envelhecimento. Em vez de "mexer com o metabolismo" de formas que poderiam *evitar* os danos do envelhecimento (como as deleções de DNA mitocondrial), afirmo que precisamos nos concentrar no desenvolvimento de uma biomedicina antienvelhecimento que possa *reparar ou tornar inofensivas* quaisquer mutações que possam ocorrer no DNA mitocondrial. Embora a maioria das pessoas — sejam elas leigas, sejam elas cientistas profissionais — tenda a assumir que isso deve ser muito mais difícil de ser bem-sucedido do que uma estratégia preventiva, há na verdade várias técnicas promissoras à disposição na prancheta de projetos que requerem uma biotecnologia que não é mais avançada que aquela que *já* seria necessária para colocar a catalase nas mitocôndrias — especificamente, a terapia genética. Isso indica que poderia de fato demorar aproximadamente o mesmo tempo para tanto uma quanto a outra intervenção chegar à clínica médica. Na verdade, isso efetivamente nos diz que as tecnologias de *remediação* seriam capazes de chegar às pessoas que estão sofrendo os danos do envelhecimento antes que as tecnologias de prevenção, devido às razões regulatórias e pragmáticas que mencionei anteriormente.

A melhor aposta: "todos para o abrigo antiaéreo!"

Como expliquei no capítulo anterior, a principal razão para a incomum vulnerabilidade do DNA mitocondrial aos danos oxidativos é a sua

localização: estar bem perto de um reator nuclear com vazamento (a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial) com certeza aumenta os riscos de mutações, tanto para uma criança em crescimento quanto para uma minúscula máquina biológica. As abordagens focadas em limpar o metabolismo tentam fazer com que o reator funcione de forma mais limpa (de modo que produza menos resíduos nocivos), ou instalar equipamentos de "controle de poluição" que filtrariam mais subprodutos antes deles fazerem algum mal (o equivalente celular dos filtros de chaminé nas usinas de energia a carvão). Minha abordagem preferida é completamente diferente: devemos fazer com que essas mutações deixem de nos fazer mal. Isso poderia ser alcançado colocando-se *cópias de segurança* dos genes que atualmente localizam-se nas mitocôndrias dentro do refúgio seguro do núcleo da célula, longe do constante bombardeio de radicais livres vindos da própria mitocôndria. Essa solução chama-se "expressão alotópica" das proteínas que esses genes codificam — ou seja, a expressão a partir de um outro (*allo*, em grego) lugar (*topos*, em grego).

Vamos ser claros sobre isso. A expressão alotópica não faria absolutamente nada para evitar que os genes mitocondriais nativos sofressem mutações: os radicais livres atingiriam as vulneráveis mitocôndrias com a mesma frequência que atingiam antes, e as mutações ocorreriam exatamente com a mesma frequência que ocorriam antes. Porém, com uma cópia reserva desses genes no núcleo, essas mutações se tornariam funcionalmente irrelevantes, porque a célula seria capaz de continuar produzindo as proteínas que os genes destruídos na mitocôndria anteriormente codificavam. Essas mitocôndrias assim disporiam de proteínas funcionais para realizar o transporte de elétrons e o bombeamento de prótons, e portanto se comportariam *exatamente como* mitocôndrias com o DNA intacto, como se não tivessem sofrido mutações em seu DNA "local". Elétrons continuariam a fluir para a cadeia transportadora de elétrons a partir do NADH; prótons continuariam a ser bombeados; radicais livres continuariam a vazar do sistema aleatoriamente. O conceito está ilustrado na **Figura 1**.

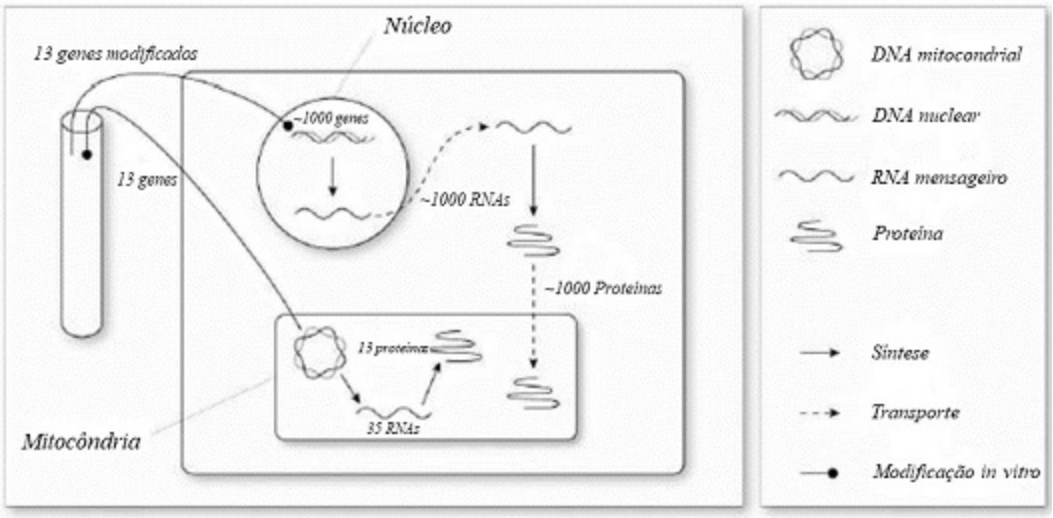


Figura 1. O conceito da expressão alotópica para tornar inofensivas as mutações mitocondriais.

E ainda tem mais: como tais mitocôndrias continuariam a danificar suas próprias membranas mitocondriais, o "sistema de incineração" celular (o *lisossomo*) seria capaz de detectar quando essas mitocôndrias ficam velhas e então coletá-las para destruição. Portanto, o mecanismo de Sobrevivência dos Mais Lentos que faz com que as mitocôndrias mutantes dominem suas células hospedeiras nunca se iniciaria, e as células não seriam forçadas a entrar no estado metabólico anormal em que células com DNA mitocondrial mutante precisam entrar para lidar com um desequilíbrio na sua proporção entre NADH e NAD^+. Assim, apesar dessas células conterem mutações em seu DNA mitocondrial, elas não descarregariam seu excesso de elétrons no LDL, não espalhariam estresse oxidativo pelo resto do corpo, e não desempenhariam um papel mais relevante para o envelhecimento do organismo como um todo do que as células com DNA mitocondrial perfeitamente intacto.

"Mas" — vocês podem perguntar — "e se um desses genes de reserva sofrer uma mutação? Não enfrentaríamos então a mesma catástrofe?". Felizmente não! Não há, na verdade, nenhum risco real de que ocorra uma falha funcionalmente significativa nesse sistema de *backup*, mesmo durante um tempo de vida já dramaticamente prolongado por um conjunto completo de intervenções antienvelhecimento das SENS.

Para entender o porquê disso, vejamos o que seria necessário para que uma falha do tipo ocorra. Primeiro, para uma célula com uma cópia alotópica de um gene mitocondrial entrar no estado de Sobrevivência dos Mais Lentos, ela teria que ter sofrido mutação em *ambas* as cópias do gene: a original no DNA mitocondrial *e* a cópia que teria sido colocada no núcleo.

Isso é menos provável de ocorrer do que pode parecer a princípio. Já é algo incomum que o DNA localizado na mitocôndria sofra danos permanentes (lembrem-se de que de acordo com os dados atuais, menos de 1% das células são tomadas por mitocôndrias mutantes), e a probabilidade de que uma cópia reserva localizada no núcleo sofra uma mutação é muito menor. Além de estar melhor protegida de radicais livres por causa de sua localização (o DNA nuclear é muitas vezes menos suscetível a sofrer mutações do que o DNA mitocondrial), há muito mais proteínas codificadas por genes localizados no núcleo: dezenas de milhares, contra somente 13 que são codificadas por genes que estão nas próprias mitocôndrias. Então, mesmo quando um radical livre atinge o DNA nuclear, as chances dele danificar um dos genes mitocondriais alotopicamente expressos são muitas vezes menores do que as chances dele danificar algum outro gene. De fato, nem será um gene (uma instrução para construir uma proteína) o que muitos radicais livres atingirão, mas um dos muitos trechos de DNA "sem significado" não funcional. Portanto, a probabilidade de que *tanto* o gene original mitocondrial *quanto* a cópia reserva nuclear desse *mesmo gene* sofram uma mutação é irrisoriamente pequena.

Além disso, enquanto que a forma incomum do DNA das mitocôndrias garante que grandes deleções em sua estrutura destruam sua capacidade de sintetizar *qualquer uma* de suas proteínas, o mesmo não ocorrerá no caso nuclear: somente a proteína do gene *específico* que sofreu mutação será afetada. As mitocôndrias, é claro, não conseguem funcionar sem todas as 13 proteínas, mas poderíamos ajudar a reduzir o risco de qualquer desativação real da fosforilação oxidativa — e da consequente expansão clonal de uma mitocôndria mutante — fornecendo um conjunto duplo ou até triplo de cópias reservas funcionais.[8]

As "mitocondriopatias"

Um tipo de obstáculo que o desenvolvimento clínico da biomedicina antienvelhecimento enfrenta é estrutural: o envelhecimento não é uma doença reconhecida, e assim a FDA** não permitirá que intervenções biomédicas que afirmem curá-lo sejam submetidas a testes clínicos. Isso é obviamente um balde de água fria jogado diretamente na cabeça dos investidores de risco que poderiam estar interessados em investir em *startups* que trabalhassem no desenvolvimento de um tratamento para mutações no DNA mitocondrial relacionadas ao envelhecimento. Considerando-se o objetivo de que intervenções antienvelhecimento efetivas cheguem à clínica médica o mais rápido possível, a expressão alotópica tem a vantagem de *já* estar sendo estudada como um tratamento para um grupo reconhecido de doenças: as *mitocondriopatias*.

Essas doenças são causadas por defeitos no DNA mitocondrial que são *hereditários* (ou, em casos mais raros, adquiridos através de causas independentes do processo de envelhecimento). Essas mutações levam a uma falha na produção de energia que causa uma série de disfunções em vários órgãos, dependendo do distúrbio específico: o cérebro, o coração e os músculos tendem a ser os mais vulneráveis, mas os danos também podem se estender ao fígado, aos rins, aos pulmões e a certas glândulas. Como a expressão alotópica é uma terapia promissora para as mitocondriopatias, já existe financiamento governamental disponível (embora nem de longe o suficiente) para se trabalhar em seu desenvolvimento; e assim que estiver pronta para ser aplicada na clínica médica, haverá incentivo para que capital de risco seja investido em seu desenvolvimento, proporcionando um claro caminho para se avançar no curto prazo para a realização de testes clínicos aprovados pela FDA.

Por sua vez, quando tiver sido provado que a expressão alotópica é segura e efetiva como um tratamento para mutações *hereditárias* do DNA mitocondrial, estaremos em uma excelente posição para fazer os pequenos ajustes necessários para adaptá-la para ser usada como um tratamento para mutações adquiridas durante o processo de envelhecimento. Essa aplicabilidade paralela é uma característica da maioria das intervenções antienvelhecimento incluídas na plataforma SENS — e inclusive, versões prototípicas de várias das intervenções propostas já estão em testes clínicos hoje em dia.

Audaciosamente indo aonde a evolução jamais esteve

Os outros obstáculos enfrentados pela expressão alotópica são aqueles mais puramente científicos. Felizmente, como veremos, o progresso quanto a esses problemas foi rápido na última década. Mas a situação é ainda melhor: a evolução vem trabalhando num processo similar há incontáveis milênios.

Em eras há muito passadas, os ancestrais das mitocôndrias que estão em nossas próprias células não eram só *componentes* de células como são hoje em dia, mas organismos autônomos, que estabeleceram uma relação de ajuda mútua com nossos ancestrais unicelulares. Por serem organismos independentes, essas protomitocôndrias evidentemente carregavam de forma completa seu próprio DNA, com pelo menos 1.000 genes.

Entretanto, precisamente porque o perigoso ambiente da mitocôndria expõe os genes localizados ali a um altíssimo risco de mutação, a evolução vem realizando a expressão alotópica dos genes mitocondriais desde muito antes dos seres humanos existirem. Ao longo das glacialmente lentas escalas de tempo da evolução, os organismos copiaram genes mitocondriais (que codificam proteínas mitocondriais) para dentro dos núcleos das suas células, sendo que depois disso os genes mitocondriais originais tornaram-se componentes redundantes e sofreram mutações até desaparecerem.

E para atribuir à Mãe Natureza o que lhe é devido, de fato a evolução foi muito fundo nessa direção. Das mais de 1.000 proteínas mitocondriais originais, todas menos 13 tiveram suas instruções genéticas movidas para dentro do núcleo.

A partir de meados dos anos 1980, os cientistas começaram a mostrar que eles também podiam realizar a expressão alotópica de algumas proteínas codificadas mitocondrialmente usando biotecnologia, embora inicialmente só em leveduras — uma série crucial de provas de conceito.

Obstáculos: evolutivos e de outros tipos

Entretanto, as coisas ficam bastante mais complicadas quando começamos a tentar fazer o mesmo em células *humanas* com os 13 genes de codificação de proteínas que ainda estão localizados dentro das mitocôndrias. A razão pela qual a evolução ainda não terminou o serviço para nós é objeto de debate, mas todo mundo concorda que deve haver "forças" de algum tipo segurando o processo. Seja lá quais forem essas forças, esse processo provavelmente não será fácil. O que precisamos fazer é descobrir *quais* forças estão mantendo esses genes na mitocôndria, e então encontrar maneiras de superá-las. Tenho defendido que existem somente duas destas forças com as quais devemos nos preocupar.[9]

Uma delas, que não se aplica a todos os organismos mas se aplica a nós, é que os "idiomas" do DNA das mitocôndrias e do núcleo da célula desenvolveram "dialetos" ligeiramente diferentes, de forma que uma cópia exata de uma determinada sequência de DNA mitocondrial torna-se indecifrável quando é colocada no núcleo. Este problema chama-se *disparidade de código*.

A situação é parecida com as mudanças que ocorreram com o tempo na escrita da letra "s" em inglês. Até o século XIX era comum que um "s" localizado no meio de uma palavra fosse escrito de uma forma alongada, que se parecia muito mais com a forma moderna do "f" do que com a do "s". Gradualmente, à medida que a escrita se tornou mais difundida e as irregularidades na linguagem escrita se padronizaram, o "s" alongado acabou sendo substituído pela versão mais curta e curva da letra que usamos hoje em dia. Assim, um leitor atual de uma ordem escrita na época do Iluminismo que indicasse o lançamento de um ataque naval ("*Sail* for the enemy") poderia confundi-la com uma ordem para "perder" a batalha ("*Fail* for the enemy"), e em outros casos uma instrução poderia ficar sem sentido nenhum.

Essa disparidade entre os códigos genéticos das mitocôndrias e dos núcleos torna o processo de transferir para dentro do núcleo os genes mitocondriais que contêm tal discrepância de escrita algo quase impossível para a evolução. De fato, todos os genes que ainda estão localizados nas

mitocôndrias possuem essa peculiaridade, e só esse fato já é suficiente para explicar por que eles não deram esse salto para o núcleo. Mas a disparidade de código não representa um problema sério para a biotecnologia: por compreendermos a discrepância entre os dois códigos, podemos simplesmente criar um gene novo e alotópico usando a versão nuclear do código (substituindo o "s" pelo "f") sabendo que dessa forma ele será traduzido e transformado em uma proteína exatamente da mesma forma que qualquer um dos outros genes para proteínas mitocondriais que já estão localizados no núcleo.[10]

O segundo problema aparenta ser de alguma forma *menos* problemático para a transmigração *evolutiva* dos genes mitocondriais para o núcleo, mas é um desafio *muito maior* para os engenheiros de biotecnologia antienvelhecimento. Esse problema é a repulsão à água ("hidrofobicidade") que caracteriza muitas das proteínas mitocondriais cujos genes ainda estão localizados dentro das próprias mitocôndrias. Essas proteínas têm locais em suas estruturas químicas que têm um tal "medo" (-fobia) de água (hidro-) que se curvarão sobre si mesmas como uma bola, como um fóbico humano, em resposta a ela.

A hidrofobicidade não é um problema para as proteínas quando elas são construídas a partir do DNA que já está localizado dentro da mitocôndria, porque a forma final tridimensional da proteína *já deve* ser retorcida, e existem enzimas especiais que conduzem essas proteínas para a conformação adequada. Porém, isso se torna um entrave quando a mesma proteína é construída a partir do DNA localizado no núcleo. Os genes para estas proteínas são utilizados de modo que estas sejam produzidas no corpo principal da célula, e as proteínas precisam então ser movidas do ambiente fluido de fora da mitocôndria, passando através das membranas mitocondriais externa e interna, para sua localização final no interior da mitocôndria.

Evidentemente, as membranas não vão simplesmente deixar passar as proteínas livremente através delas, porque senão a integridade da mitocôndria — e sua capacidade de preservar seu reservatório de prótons — ficaria comprometida pelo constante fluxo indesejado de material tanto para fora quanto para dentro de seus compartimentos. Porém, as mitocôndrias de

fato precisam ser capazes de importar centenas de proteínas: por exemplo, as dúzias de subunidades da cadeia transportadora de elétrons cujos genes já foram movidos pela evolução com sucesso para o abrigo antiaéreo do núcleo. As mitocôndrias, portanto, desenvolveram evolutivamente um elaborado maquinário que especificamente transporta (transloca) proteínas através de suas membranas. A isso dá-se adequadamente o nome de "Translocase da Membrana Interna Mitocondrial" (TIM) e "Translocase da Membrana Externa Mitocondrial" (TOM), dando ao sistema inteiro o esplêndido nome de *complexo TIM/TOM*[***].

O problema é que depois que uma proteína se retorceu em um formato de redemoinho esférico por causa de sua repulsão à água presente no compartimento fluido da célula, esta célula torna-se incapaz de fazer essa proteína passar pelos poros do maquinário TIM/TOM — um pouco como tentar forçar um cabide entortado de uma forma aleatória a passar por um cano de água da sua casa. Essa tentativa não só fracassaria, mas seria na verdade *contraproducente*: não só faria com que as *novas* proteínas expressas alotopicamente não conseguissem chegar aonde teriam que chegar, mas também "entupiria" o complexo TIM/TOM, interrompendo a importação de muitas proteínas que antes eram importadas sem problemas de forma *natural*.

De fato, *todas* as 13 proteínas que ainda são codificadas diretamente em nossas mitocôndrias são muito hidrofóbicas. As instruções para várias dessas proteínas nunca foram movidas para o núcleo em *nenhuma* espécie, e essas proteínas são as mais hidrofóbicas de todas. Isso sugere que a hidrofobicidade é de fato o maior obstáculo para o projeto da expressão alotópica. Há vários casos que *parecem* violar esta regra em outras espécies, mas publiquei análises detalhadas[9] que explicam por que todos estes aparentes contraexemplos são enganosos — por que eles teriam ocorrido no curso da evolução apesar do fato da hidrofobicidade realmente ser o mais importante obstáculo para se fazer o deslocamento.

Assim, se formos tornar as mutações mitocondriais inofensivas através de expressão alotópica (minha solução preferida), teremos que, adicionalmente à tarefa relativamente simples de editar o código nos casos em que os "idiomas" do DNA das mitocôndrias e do núcleo não combinem, encontrar

formas de ajustar as proteínas que, na presente forma, não podem ser importadas para dentro da mitocôndria.

Quando inicialmente comecei a pensar sobre este problema, elaborei uma maneira aparentemente funcional mas tecnicamente desafiadora de lidar com ele, e publiquei-a no periódico *Trends in Biotechnology* em 2000.[11] Descreverei essa abordagem mais adiante. A razão pela qual estou postergando a análise desta solução é que experimentos recentes indicam que podemos não precisar ir tão longe quanto propus nesse artigo para superar o problema da hidrofobicidade. Há pelo menos duas formas alternativas de modificar essas proteínas para torná-las importáveis — formas que parecem ser muito mais fáceis.

Pirateando a propriedade intelectual da Mãe Natureza

A primeira solução para o problema da hidrofobicidade é procurar casos em que a evolução já tenha feito o trabalho duro por nós — em outras espécies. Nós — os humanos (e nossos ancestrais evolutivos) — ainda não tivemos a sorte de ter simultaneamente as mutações aleatórias certas, o ambiente certo e as pressões seletivas certas para fazer chegar aos descendentes, até nossa época atual, versões nucleares de qualquer um desses genes. Mas isso não significa que essa afortunada confluência de circunstâncias nunca tenha ocorrido na história evolutiva de outras espécies. A seleção natural trabalhou no problema da hidrofobicidade em muitas espécies *independentemente* da nossa, e em vários casos criou soluções viáveis — soluções que não herdamos simplesmente porque ocorreram em linhagens evolutivas diferentes. Olhando para mais além de nosso DNA mitocondrial — para a herança evolutiva de outras espécies — seria possível encontrar soluções exequíveis que só precisamos ajustar levemente para usar em nossas próprias células.

Proteínas mitocondrialmente codificadas de outras espécies não são idênticas às nossas, é claro, mas sua estrutura é parecida o suficiente para ser razoável acreditar que poderiam substituir as originais se fossem

inseridas em nossas mitocôndrias, ou pelo menos nos mostrar como modificar as sequências das proteínas humanas equivalentes de forma a torná-las importáveis. Se fosse possível encontrar espécies cujos genes para suas versões de algumas das 13 proteínas tivessem sido espontaneamente movidos para o núcleo, esperaria-se que fôssemos capazes de colocar esses mesmos genes nos núcleos de nossas células com somente modificações mínimas. Essas proteínas seriam construídas no corpo principal de nossas células, seriam importadas para dentro de nossas mitocôndrias e substituiriam a versão nativa se mutações desativassem a capacidade das mitocôndrias de fazer o trabalho por si mesmas.

Essa ideia não está só na minha imaginação: já foi realizada em células humanas isoladas. O trabalho neste projeto começou em 1998, pouco depois de eu ter começado a chamar a atenção para a importância de uma descoberta que tinha sido feita oito anos antes, quando a biblioteca genética mitocondrial da alga verde *Chlamydomonas reinhardtii* foi sequenciada. Quando as proteínas que são codificadas pelos genes mitocondriais desses organismos foram identificadas, ao comparar-se com os genes equivalentes em outras espécies, descobriu-se que estavam faltando versões de *seis* dos 13 genes de proteínas transportadoras de elétrons hidrofóbicas.

Na verdade, é claro, esses genes são mais como uma chave de carro que misteriosamente "sumiu": ela não está *perdida* de fato; ela só não está onde supostamente tinha sido deixada. Nesses organismos, as mudanças necessárias para que essas proteínas sejam menos hidrofóbicas *ocorreram*, porque a maior barreira para essa mudança — a disparidade de código — nunca surgiu. Essas algas estão tão próximas das "raízes" da "árvore" evolutiva que a disparidade entre os sistemas de codificação de DNA do núcleo e da mitocôndria nunca ocorreu nelas. Sem esse obstáculo para superar, a evolução só teve que lidar com o problema muito menos desafiador da hidrofobicidade — e o fez com algum sucesso. As instruções genéticas para essas proteínas estão agora localizadas no núcleo das células da alga. O maquinário celular lê essas instruções, fabrica as proteínas no corpo principal da célula, e então as mitocôndrias as importam — o mesmo que ocorre com a maioria de nossas próprias proteínas mitocondriais.

Neste ponto o Dr. Mike King, da Universidade Thomas Jefferson (Filadélfia - EUA), entra em cena. King não estava originalmente interessado no envelhecimento, mas nas doenças mitocondriais *hereditárias* (mitocondriopatias). Os pesquisadores sonhavam há muito tempo com o uso da terapia genética para tratar essas doenças, mas há desafios técnicos imensos para se colocar genes diretamente dentro da mitocôndria. King pensou que a expressão alotópica no núcleo poderia proporcionar um caminho mais rápido para a cura.

Porém, o problema da hidrofobicidade ameaçava essa solução em potencial para o problema das mutações hereditárias nos genes para as 13 proteínas codificadas mitocondrialmente, assim como o plano para se lidar com os genes mitocondriais que sofreram mutação devido a danos por radicais livres durante o processo de envelhecimento. Quando tomou conhecimento da existência de versões codificadas no núcleo de algumas dessas proteínas na alga no fim dos anos 1990, Mike percebeu que ofereciam um manual de instruções em potencial para replicar, em pacientes humanos com doenças mitocondriais, esses mecanismos da alga.

O que aconteceu em seguida foi um surto assombroso de progresso. Em 1998, King começou uma frutífera colaboração com o Dr. Diego Gonzalez-Halphen do Departamento de Genética Molecular da Universidade Nacional Autônoma do México para identificar e clonar os genes da alga para as seis proteínas análogas. Em três anos, esses cientistas identificaram três delas. Uma delas (ATP6, um componente da "turbina" do Complexo V da mitocôndria) era particularmente interessante porque mutações hereditárias nela causam duas doenças raras mas extremamente sérias no cérebro e no sistema muscular em humanos: a síndrome NARP (neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa) e a síndrome de Leigh de herança materna. Nessas doenças, a síntese de ATP se reduz de 50 a 70%, levando a uma severa disfunção do sistema neuromuscular. Assim, a identificação de uma versão — que pudesse ser importada — da proteína com mutação possuía potencial terapêutico para o futuro para as pessoas que sofrem dessas doenças, assim como para todos nós à medida que envelhecemos.

Dando continuidade, Eric Schon e seus colegas de trabalho do Departamento de Neurologia da Universidade Columbia (EUA) deram o

próximo passo, inserindo uma cópia clonada do gene ATP6 da alga no núcleo de células humanas cujo DNA mitocondrial continha as mesmas mutações que causam essas doenças neuromusculares em humanos. As células decodificaram as instruções genéticas, produziram a proteína no corpo principal da célula, importaram-na para dentro das mitocôndrias, retiraram sua *sequência de direcionamento* (uma cadeia especial de aminoácidos que, quando anexada ao "nariz" de uma proteína, direciona-a para as mitocôndrias), inseriram-na na cadeia transportadora de elétrons, e aparentemente esta proteína substituiu a proteína com mutação, salvando as células dos efeitos destrutivos desta mutação.[12]

Em outras palavras, esses pesquisadores fizeram exatamente o que eu estivera propondo que alguém fizesse. Eles encontraram, em outra espécie, um gene nuclear para uma proteína mitocondrial cujo equivalente humano está localizado na própria mitocôndria; eles o inseriram no DNA nuclear de células humanas, e demonstraram que essas células podiam usá-lo exatamente da mesma forma que a alga usa, restaurando quase toda a funcionalidade normal das células que, sem o procedimento, teriam mutações incapacitantes.

Evidentemente, ainda há muito trabalho pela frente. Para transformar isso em uma terapia viável para pessoas com mutações mitocondriais hereditárias ou relacionadas ao envelhecimento, teremos que fazer duas coisas. Uma é identificar em outros organismos, ou construir nós mesmos, genes que possam ser colocados no núcleo para o *restante* das proteínas codificadas mitocondrialmente, e mostrar que elas restauram o funcionamento das células mutantes. A outra será realizar o feito em *organismos inteiros* afetados por essas mutações: primeiro em ratos (uma tarefa relativamente simples, pois a manipulação genética de ratos é hoje em dia algo relativamente rotineiro), e depois em humanos adultos (uma tecnologia que ainda não dominamos, mas sobre a qual se está trabalhando com uma tal intensidade que é bem possível que surjam terapias viáveis e seguras no futuro próximo).

Ideias emprestadas, soluções inovadoras

Porém, é claro, não há garantia de que encontraremos *todos* os genes necessários em outras espécies. Seria uma incrível sorte se encontrássemos, evidentemente, mas é perfeitamente possível que muitos dos genes para proteínas da cadeia transportadora de elétrons nunca tenham sido transferidos da mitocôndria para o núcleo em *nenhuma* espécie, ou que a proteína tenha sido tão modificada nas intrincadas ramificações da árvore genealógica evolutiva da vida, que não funcione em células humanas. Nesse caso, teremos que descobrir por nós mesmos como fazer os ajustes necessários em nossos genes existentes para tornar importáveis as proteínas que eles codificam.

Mesmo quanto a isso, entretanto, seremos capazes de tomar emprestados alguns mecanismos que aprendemos de outras espécies. Um exemplo notável foi divulgado em 2002,[13] quando um grupo da Universidade da Austrália Ocidental descobriu que várias espécies de leguminosas — incluindo a soja e o feijão-mungo comum (*Vigna radiata*) — encontram-se na verdade em um estado evolutivo intermediário, tendo desenvolvido evolutivamente uma cópia nuclear do gene mitocondrial da segunda subunidade do *citocromo c oxidase* (um componente da cadeia transportadora de elétrons) mas sem ter ainda descartado sua cópia mitocondrial original.

O fato desses organismos sobreviverem expressando a proteína a partir dos dois locais ao mesmo tempo é em si mesmo uma boa notícia, pois ele alivia (até certo ponto, pelo menos) uma inquietação que algumas pessoas expressaram sobre o uso da expressão alotópica como uma solução para mutações. A preocupação é que em células com DNA mitocondrial saudável *e* versões alotópicas das proteínas da cadeia transportadora de elétrons, a existência de duas cópias independentes em funcionamento do mesmo gene possa levar a um excesso de produção de cópias das proteínas de dupla codificação, e que isso de alguma forma possa causar um desequilíbrio ou uma sobrecarga da capacidade da mitocôndria de combinar adequadamente os vários componentes para formar complexos funcionais de transporte de elétrons. Isso seria como ter dois departamentos na gerência de uma fábrica, com cada um usando um sistema independente para encomendar componentes para os produtos da fábrica — uma falha séria em qualquer sistema de estoque "*just in time*". A constatação de que

esse problema não ocorre nestes organismos indica que podemos não ter muito com o que nos preocupar em relação a isso — e isso é uma boa notícia.

Porém, quando outros cientistas compararam as duas versões do gene de transporte de elétrons da leguminosa, descobriram algo que me faz ser ainda mais otimista quanto a nossa capacidade de deslocar o conjunto completo de genes da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial para o núcleo. As duas versões da proteína diferem em 25 aminoácidos (as unidades básicas das proteínas) de um total de centenas — mas somente *duas* dessas diferenças são necessárias para permitir que a versão nuclear seja importada pelas mitocôndrias! Isso sugere que podemos ter somente que fazer algumas modificações relativamente pequenas nas 13 proteínas que nos interessam para tornar possível sua importação para dentro das mitocôndrias.

Novamente, não estou mais somente extrapolando a partir do que a evolução conseguiu fazer em outros organismos: com toda certeza, já estão sendo realizados avanços para adaptar essas soluções a novos problemas. Aproximadamente na mesma época em que o grupo de Schon expressou alotopicamente o ATP6 em células humanas usando a versão algácea do gene, este mesmo grupo e um outro também divulgaram ter desenvolvido soluções diferentes para o desafio de construir novas versões nuclearmente codificadas dessa proteína. A diferença foi que essas novas proteínas não foram trazidas inteiramente de uma outra espécie, mas modificadas a partir do original encontrado nos mamíferos. Repetindo o sucesso alcançado no uso do gene da alga, reportou-se que essas versões geradas a partir de humanos recuperaram células que possuíam versões inativas de ATP6 em suas mitocôndrias.[14,15]

Pouco tempo depois, um terceiro grupo desenvolveu uma versão nuclearmente codificada de outro gene mitocondrial chamado ND4; as mutações neste gene causam uma mitocondriopatia — a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON).[16] Para fazer isso, primeiro eles tiveram que encontrar soluções para os problemas com os quais previamente tivera-se que lidar na expressão alotópica do ATP6. Em primeiro lugar, o código de DNA para a proteína teve que ser alterado para tornar a "grafia" compatível

com o núcleo, uma vez que o ND4 tem o problema da "disparidade de código" que mencionei anteriormente. Depois, os pesquisadores tiveram que anexar uma "sequência de direcionamento" copiada de um gene completamente diferente (*aldeído desidrogenase*) para guiar a proteína para dentro da mitocôndria. A seguir, eles tiveram que encontrar uma forma de colocar o gene dentro do núcleo; isso foi alcançado usando-se um mecanismo copiado de vírus que inserem seu DNA dentro do núcleo de suas vítimas infectadas. E finalmente, eles fixaram uma sequência adicional ao gene para permitir que ele fosse identificado pelo maquinário de decodificação de genes do núcleo, de forma a ser "lido" e gerar uma proteína.

Dada a necessidade de tantas alterações no gene original, emprestadas de tantas fontes diferentes, vocês poderiam razoavelmente estar preocupados com a possibilidade de *algo* dar errado em algum ponto do processo. Mas não. A proteína muito modificada, feita sob medida a partir da original através de uma análise racional quanto ao que seria necessário para torná-la importável (em vez de ser copiada em sua forma bruta de um de nossos parentes distantes), foi incorporada com sucesso a células humanas contendo ND4 mutante, que prontamente começou a produzir ND4 funcional com direcionamento à mitocôndria. A proteína expressa alotopicamente conseguiu entrar na mitocôndria, ocupar seu lugar na cadeia transportadora de elétrons...e rapidamente *triplicou* a produção de ATP das células, levando-a novamente a níveis similares aos vistos em células normais não mutantes. E não foi só isso: quando as células foram submetidas a condições nas quais foram forçadas a depender fortemente da fosforilação oxidativa para obter energia, essas células com as novas subunidades da cadeia de elétrons mitocondrial expressas alotopicamente tiveram três vezes mais chances de sobreviver que as células mutantes que não tinham o gene projetado.

Os pesquisadores concluíram ousadamente: "A restauração da respiração através da expressão alotópica abre a porta para a terapia genética como tratamento para a neuropatia óptica hereditária de Leber". Eu diria que também escancara essa mesma porta para a solução do problema do foco redutor. Recentemente, surgiram dúvidas quanto aos métodos usados para

demonstrar a restauração das células tratadas em dois dos estudos citados, mas pelo menos outros dois ainda são considerados precisos.

Inteínas: fazendo um meio-termo

Estou esperançoso de que essas duas abordagens possam ser suficientes para nos permitir lidar com a questão da hidrofobicidade; entretanto, é possível que tenhamos que ir mais fundo com algumas proteínas muito hidrofóbicas. Uma possível solução — que originalmente apresentei antes dos sucessos mencionados sugerirem que ela poderia não ser necessária — é modificar mais ainda as proteínas em questão usando *inteínas*.

Inteínas são sequências que são inseridas temporariamente em algumas proteínas logo que são sintetizadas, possivelmente para ajudar a proteína a amadurecer adequadamente até sua forma final, e então são removidas após cumprirem seu propósito. Em alguns casos, as duas metades de uma proteína final funcional são expressas separadamente, cada uma delas com uma "semi-inteína" complementar na extremidade onde os dois segmentos da proteína têm que se juntar no fim. Quando as duas metades da proteína final entram em contato, as duas semi-inteínas primeiro se ligam, um pouco como os conectores elétricos macho-fêmea nas fileiras de luzes das árvores de Natal. Depois disso, a sequência de inteína unida é removida e as duas precursoras da proteína final ligam-se direta e permanentemente em uma estrutura final completa.

Podemos ser capazes de usar inteínas desse tipo para nos ajudar a lidar com proteínas hidrofóbicas. Uma abordagem é dividir a proteína perto de um local em sua estrutura em que, sem este procedimento, ela se curvaria quando exposta a água, e colocar "tampas" de semi-inteínas em cada lado da divisão. Como uma analogia, vamos supor que queiramos fazer passar uma peça longa de aço com um ângulo reto no meio (a proteína) através de um cano reto (o complexo TIM/TOM). Do jeito que está a situação, a tarefa é impossível. Mas se pudermos cortar a peça de aço no ponto ou perto do ponto em que se dobra, e então fixar um pequeno segmento em cada uma das extremidades cortadas da barra para mostrar a um colega que estiver na outra ponta do cano onde soldar para juntar novamente as duas metades,

poderíamos facilmente passar as duas metades através do tubo, uma por uma, e depois uni-las na outra extremidade.

Alternativamente, inteínas inteiras podem ser, na verdade, construídas bem no meio de duas metades da proteína, criando-se uma estrutura longa com a inteína em seu centro. Receio que a maneira em que isso pode ser implementado é um pouco mais difícil de ser explicada através de uma analogia, mas tentarei. Imaginem que, se em vez de cortar no meio a barra bem onde ela se dobra e mandar cada metade separadamente pelo cano, cortássemos a barra, a rotacionássemos em 90° e colocássemos um segmento de junção central, de forma que a estrutura final se parecesse mais com um raio estilizado do que com um ângulo reto. Poderíamos então jogar a barra "endireitada" (a proteína completa com a inteína) pelo cano (o complexo TIM/TOM) e então remover o segmento de junção (a inteína), permitindo que seja possível remontar a barra em sua configuração correta após a remoção da inteína.

Esse procedimento é bem mais complicado do que trocar alguns aminoácidos, então eu preferiria não ter que recorrer a ele, utilizando — se funcionarem — uma das opções anteriores. Quando primeiramente criei a ideia de usar as inteínas como uma solução para o problema da hidrofobicidade, antevi uma série de obstáculos técnicos potenciamente impeditivos que poderiam ter que ser superados para fazer com que essa ideia funcionasse, e ainda não tenho certeza de qual seria o nível de dificuldade disso. As inteínas teriam que ser colocadas exatamente no local certo e serem de um comprimento apropriado, e isso requereria muito ajuste fino. Além disso, as inteínas naturais são configuradas para serem removidas assim que a proteína que as contém tiver sido construída, então as inteínas mitocondriais precisariam ser projetadas de forma a evitar que fossem removidas antes de que a proteína completa tivesse sido importada para dentro das mitocôndrias.

Outro problema que poderemos enfrentar é o de garantir que, na versão das "semi-inteínas" desta abordagem, os segmentos da proteína sejam conectados com seus pares corretos. Se tivermos usado inteínas na quebra de diversas proteínas que são importadas simultaneamente, ou se uma proteína tiver sido cortada em mais de dois pedaços (como provavelmente

seria necessário em pelo menos alguns casos), as extremidades "expostas" dos segmentos de proteína poderiam ficar combinadas incorretamente quando as inteínas fossem removidas. Felizmente, parece que algumas dessas inteínas múltiplas realmente existem na natureza e de alguma forma "sabem" quais são seus pares corretos, então isso pode nem ser de fato um problema — e se for, a solução alternativa de colocar inteínas nos trechos hidrofóbicos dessas proteínas ainda estará disponível.

Outro problema em potencial: os segmentos de proteína poderiam começar a se enovelar cedo demais, antes de se juntarem com suas "outras metades", de uma maneira que obstruísse o acesso ao sítio de fusão (de forma que a fusão pretendida com o par não fosse mais possível), ou ainda no meio do maquinário TIM/TOM, causando exatamente o problema que o uso de inteínas deveria evitar. E finalmente, segmentos de proteínas separados que recentemente tivessem ficado desprovistos de inteínas poderiam ser alterados por enzimas enquanto esperassem para se juntar com seus "pares", e quaisquer alterações do tipo poderiam deixá-los não funcionais ou impedir que se "encaixassem".

A boa notícia é que, apesar de todos esses obstáculos em potencial, pelo menos um trabalho de separação com inteína já foi realizado em cultura celular:[17] Yoshio Umezawa e alguns colegas de trabalho introduziram dentro das mitocôndrias de uma célula uma proteína fluorescente verde não importável, ao primeiro adicionar uma sequência de direcionamento mitocondrial emprestada, e depois adicionar inteínas inseridas em sua estrutura usando um sistema de junção proteica retirado de uma alga, antes de finalmente "infectar" o DNA celular com o código da estrutura composta. O resultado foi que a proteína foi de fato expressa e importada para dentro das mitocôndrias da célula, onde permitiu que os cientistas detectassem a presença de *outras* proteínas que estavam tentando direcionar para dentro da organela.

Não TINA, mas TATA

Essa sequência de sucessos indica que podemos esperar um rápido progresso para que expressemos, a partir de genes nucleares, em um prazo

razoavelmente curto, as proteínas restantes codificadas mitocondrialmente, através de alguma combinação das diferentes técnicas que mencionei aqui. Assim que descobrirmos como colocar todos os 13 genes dessas proteínas no "abrigo antiaéreo" nuclear, estaremos muito próximos de sermos capazes de anular os efeitos danosos das mutações mitocondriais no envelhecimento, transformando os "focos redutores" existentes em células normais e saudáveis e evitando a formação de novos focos. Quando isso for alcançado, seremos capazes não só de parar mas também de *reverter* o lento aumento do estresse oxidativo — e os danos moleculares e a perturbação metabólica que se aceleram cada vez mais com o passar dos anos — que hoje acreditamos ser impulsionado por essas mutações.

Porém, é claro, a análise da história da medicina nos diz que algumas armadilhas podem ainda estar à espera dessa solução. É possível fazer previsões robustas, baseadas em uma sóbria consideração do conhecimento científico publicado, e ainda assim falhar em prever um entrave espinhoso. Minha maior preocupação é que, mesmo após os ajustes, o volume de tráfego necessário no complexo TIM/TOM para importar as novas proteínas alotopicamente expressas seja tão alto, e a velocidade do fluxo através do sistema tão lenta, que não seja possível transferir o conjunto completo de proteínas por esta rota mesmo se tivermos sucesso com cada uma delas individualmente. Estou especialmente preocupado com isso porque algumas das proteínas que foram alotopicamente expressas se movem com muita dificuldade pelo maquinário TIM/TOM; um dos exemplos que discutimos anteriormente envolve uma proteína que só é incorporada dentro da mitocôndria com 40% da eficiência da versão nativa codificada mitocondrialmente.

A ex-primeira-ministra Margaret Thatcher****, a "Dama de Ferro", era famosa por dizer "There Is No Alternative" (TINA — "Não Há Alternativa"), referindo-se a sua pauta econômica neoliberal. Não tenho intenção nenhuma de me encurralar ideologicamente devido a minha preferência pela expressão alotópica: há vidas em risco, e não só minha capacidade de admitir estar errado. Em vez disso, me juntarei aos críticos antiglobalização, que se reuniram na Trafalgar Square aos milhares entoando "Não TINA, mas TATA", ou seja, "There Are *Thousands* of Alternatives" (TATA — "Há *Milhares* de Alternativas").

Após fazer essa audaciosa declaração, apresso-me em adicionar que acredito que podemos seguramente reduzir "milhares" para "algumas, e viáveis, ainda menos". Na verdade, um número bastante grande de soluções alternativas para as mitocondriopatias *têm* avançado, e à primeira vista poderia-se esperar que essas soluções também tratassem o acúmulo de deleções no DNA mitocondrial relacionado ao envelhecimento. Infelizmente, prevejo que a maioria dessas soluções não será útil para evitar o desenvolvimento de "focos redutores", porque o mecanismo pelo qual as mutações subjacentes se acumulam (geração de radicais livres mitocondriais e expansão clonal através do mecanismo de Sobrevivência dos Mais Lentos) é bastante diferente dos problemas geralmente hereditários dos pacientes com mitocondriopatias. As pesquisas focadas no desenvolvimento de curas para as mitocondriopatias usando essas soluções alternativas, ainda assim, sem dúvida, desenvolverão técnicas e gerarão descobertas que de *alguma* forma nos ajudarão a desenvolver uma cura (através da expressão alotópica ou alguma outra terapia), mas não acredito que a maioria delas será adaptável como biotecnologia antienvelhecimento. Rebati as propostas alternativas com maiores falhas no artigo do ano 2000 no periódico *Trends in Biotechnology* que mencionei anteriormente. Entretanto, há duas abordagens que penso serem muito mais promissoras.

Uma abordagem, desenvolvida pelos doutores Rafal Smigrodzki e Shaharyar M. Khan do Centro de Estudos de Doenças Neurodegenerativas da Universidade de Virgínia (EUA), envolve a capacidade de introduzir na mitocôndria versões modificadas, não de *genes individuais* (como na abordagem clássica da terapia genética), mas de cópias completas do DNA mitocondrial *inteiro*. Eles conseguiram realizar esse procedimento — que denominaram *protofecção*[18] — utilizando técnicas ousadamente simples que a maioria dos cientistas teria descartado como sendo impraticáveis. Porém, ainda é muito cedo para saber-se quão versátil e replicável esse método é — ele é novo demais para ter sido explorado por outros cientistas.

A outra alternativa muito promissora à expressão alotópica é introduzir genes de versões alternativas das enzimas codificadas mitocondrialmente, versões que não funcionam exatamente da mesma forma que as originais. As enzimas em questão já existem em alguns organismos inferiores

(leveduras e plantas), e portanto poderiam, teoricamente, ser emprestadas deles. Elas desempenham exatamente as mesmas atividades de transporte de elétrons que as enzimas que parcialmente codificamos em nosso DNA mitocondrial, embora não sejam particularmente hidrofóbicas e sejam codificadas no DNA nuclear de suas espécies. O problema — se é que é um problema — é que elas *só* realizam o transporte de elétrons, e não o bombeamento de prótons. Porém, introduzi-las em nossas células poderia ter um bom custo/benefício, porque apesar de que não restaurariam completamente as células com mitocôndrias mutantes, elas *evitariam* que essas células prejudicassem a capacidade do *resto* do corpo de continuar sua atividade normal. Isso de fato foi documentado em células humanas isoladas: quando o Complexo I é inibido quimicamente, células normais morrem rapidamente, mas células em que foi introduzido o gene relevante de levedura continuam viáveis.[19]

Um problema desta proposta é que se essas proteínas fossem expressas em células que *não* tivessem sofrido deleções, elas privariam a célula de grande parte de sua fonte de energia. Usaríamos um gene para substituir a primeira enzima da cadeia transportadora de elétrons (Complexo I) e um outro para substituir o resto. Nenhum desses substitutos bombeia prótons, então ter *ambos* substituindo em grande medida os complexos nativos bombeadores de prótons em uma mitocôndria prejudicaria seriamente a formação de um "reservatório" de prótons e, portanto, a produção de ATP. Isso poderia ocasionar desde uma leve deficiência funcional até um severo déficit energético — e isso se espalharia por *todas as células do corpo*, não só no 1% das células que possuem uma população de mitocôndrias mutantes. Isso nos deixaria em uma situação de fato muito ruim, de forma que precisaríamos encontrar uma maneira de garantir que os genes para essas "enzimas substitutas" fossem expressos somente em células cujas mitocôndrias não estivessem mais produzindo as proteínas nativas. Infelizmente, não há uma maneira óbvia de se fazer isso atualmente. Porém, por sorte, pesquisas iniciais indicam que essas enzimas *naturalmente* possuem um sistema que as ativa somente quando suas colegas bombeadoras de prótons estão incapacitadas. Mesmo se se expressasse indiscriminadamente somente uma das duas "enzimas substitutas", as células ficariam menos eficientes em produzir ATP, então isso, na verdade, não é nenhuma surpresa.

O caminho adiante

De um modo geral, o cenário é promissor. Não só sabemos bastante bem como as mutações no DNA mitocondrial contribuem para o declínio relacionado ao envelhecimento de nossos corpos, mas também temos um caminho claro adiante para tornar esse problema inofensivo — mesmo se nossa compreensão da exata relação funcional entre mutações e patologias acabar se revelando equivocada. A expressão alotópica permitiria que nossas mitocôndrias continuassem funcionando normalmente mesmo quando seu DNA adquirisse mutações; a protofecção, alternativamente, poderia simplesmente remover o velho DNA mutante periodicamente, substituindo-o por um novo conjunto de instruções genéticas completamente funcional; e o uso de enzimas de mais fácil manuseio que não bombeiam prótons mas que mantêm o metabolismo de elétrons inofensivo pelo menos impediria que células mutantes causassem problemas fora de suas próprias membranas.

Novamente, é bom lembrar que precisaremos desenvolver uma terapia genética segura, eficiente e estável que funcione em humanos adultos se quisermos transformar qualquer uma dessas intervenções em uma intervenção biomédica real contra esse aspecto do processo de envelhecimento, e isso será, certamente, um desafio. Porém, também devemos lembrar que esse é um desafio no qual cientistas de todo o mundo já estão vigorosamente trabalhando para tratar doenças genéticas — enfermidades que vão desde a doença de Huntington até o risco hereditário de câncer, o mal de Alzheimer familiar e a anemia falciforme. E poderíamos pegar uma carona ainda mais eficiente com as pesquisas que são específicas para as mitocondriopatias — um campo muito menor, mas que, no momento, ainda recebe mais financiamento de peso e atenção do que o trabalho com a finalidade de vencer a praga global em câmera lenta que é o envelhecimento.

Com os recursos que já estão sendo usados para avançar na terapia genética, podemos confiantemente prever que a disponibilidade clínica desta biotecnologia facilitadora está próxima. Estou, portanto, convencido de que

o maior obstáculo para a rápida implementação da expressão alotópica (ou de seus tratamentos alternativos) não será nossa capacidade de desenvolver uma terapia genética segura para os pacientes, mas a falta de investimento na ciência básica necessária para mover genes mitocondriais para dentro do núcleo.

Lembram-se do resultado positivo no uso de inteínas para importar proteínas para dentro de mitocôndrias em meio de cultura? Esta conquista ocorreu porque os cientistas estavam procurando uma maneira de conseguir informações rápidas sobre os resultados de um projeto completamente diferente que era de interesse deles. Imaginem o que poderia ser alcançado com recursos *especificamente direcionados* ao desenvolvimento da expressão alotópica com o propósito de reverter danos causados pelo envelhecimento!

Como realizar essa mudança nas prioridades de pesquisa é o assunto do Capítulo 15; mas agora, deixem-me levá-los a uma excursão para conhecer o próximo dos "Sete Danos Capitais" do envelhecimento, e mostrar o que podemos fazer a respeito.

OceanofPDF.com

7

Aperfeiçoando os incineradores biológicos

Exatamente como nossas casas, as células geram lixo como uma consequência inevitável de seu funcionamento normal. Também como nossas casas, elas são capazes de eliminar a maior parte de seus resíduos — apesar de reciclarem uma tal proporção deles que a casa mais ecológica do mundo passaria vergonha. Porém, as células não conseguem reciclar completamente todo o lixo que geram, e a parte que não é destruída se acumula, acabando por prejudicar a célula em algum momento. Alguns anos atrás, concebi uma nova abordagem para se lidar com este problema que exemplifica, talvez melhor do que qualquer outra contribuição minha nesta área, o valor da ampla interdisciplinaridade do conhecimento que é tão rara na biologia hoje em dia.

Mary Shelley ***não poderia*** *imaginar uma cena melhor* — pensei, ao afundar minha espátula na relva suja do cemitério.

Uma análise rápida da vista do parque Coldham's Common inicialmente daria a impressão de que é um pequeno campo desinteressante e um pouco monótono no coração da Inglaterra. Mas saber a sua história transforma a percepção do local, abrindo os olhos da mente para que vejam um trecho quase selvagem, sombrio e fustigado pelo vento, como saído de um conto de terror gótico, no meio de uma planície delimitada por campos de futebol e estacionamentos, cortada ao meio por uma linha de trem. Embora às vezes seja usado para eventos públicos ou pastoreio de gado, o local passa a maior

parte do ano solitário e abandonado, com sua única razão para fama vinda de sua associação com mortes em massa.

No final do século XVII, a Grande Praga passou sua foice pela Inglaterra. Quando seus dedos gelados se arrastaram até Cambridge, a praga tomou a vida de um terço a metade dos moradores — incluindo 16 dos 40 professores da Universidade — e fez o jovem Isaac Newton fugir para tentar sobreviver. Quando ela passou, os sobreviventes rapidamente despejaram anonimamente embaixo do solo não sagrado deste pequeno campo a maior parte das vítimas da praga. Mesmo antes de se tornar um túmulo coletivo, a área já era associada a infecção e morte: sua marca histórica mais antiga são as ruínas do Hospital de Leprosos de Cambridge do século XII. Para completar o clichê, na maioria dos dias do ano, Coldham's Common está comprovadamente vários graus mais frio do que as ruas empedradas a sua volta.

A cena, então, estava completa: eu, o "cientista maluco" (completamente caracterizado com uma longa barba e a pele pálida pouco tocada pelo sol), cercado pelos castelos e catedrais de estilo gótico de Cambridge da era do Iluminismo, tinha pulado várias cercas com furtividade irracional para entrar no último local de descanso dos restos mortais de incontáveis vidas, e estava agora cavando o solo de um túmulo coletivo, em uma busca intensa pelos segredos da Vida e da Morte.

Toma essa, Victor Frankenstein!

Devo confessar que o relato acima possui uma *pequena* quantidade de licença poética: a pessoa que realizou a tarefa acima não fui eu, mas uma estudante de pós-graduação do meu departamento da Universidade de Cambridge, e na verdade ela colheu a amostra de solo do parque Midsummer Common, não do parque vizinho Coldham's Common. Mas isso é só um detalhe. Para entender o que ela estava fazendo lá, vamos desviar o foco do cemitério para o depósito de lixo.

Os resíduos da sua vida

Seja jogando coisas na lixeira sem pensar muito sobre isso, seja cuidadosamente lavando e separando os materiais recicláveis, nós no mundo desenvolvido geramos uma quantidade enorme de resíduos todos os dias. Quando decidimos que não precisamos mais de algo, ou que alguma coisa está danificada ou estragada demais para que valha a pena consertar, simplesmente a jogamos em uma sacola ou cesto e colocamos o lixo fora de casa para ser coletado, confiando em que os heróis — não reconhecidos, aliás — do departamento de limpeza urbana irão levá-lo embora e poderemos esquecer dele. Graças a uma eficiente infraestrutura de descarte de resíduos, um volume verdadeiramente impressionante de resíduos pode passar por nossas casas, locais de trabalho e ruas, e ainda assim esses lugares continuarem limpos, sem cheiros ruins e higiênicos.

Não foi sempre assim, é claro. Durante a maior parte da história da civilização, as ruas de nossas cidades eram literalmente esgotos, nos quais os cidadãos lançavam seu lixo e dejetos diretamente de suas janelas sem ligar para o que — ou mesmo quem — estava embaixo. A maioria de nós não consegue verdadeiramente imaginar quão imundas, fétidas e *perigosas* eram as cidades até muito recentemente. O preço de se viver em um ambiente tão tóxico pode ser observado na disparidade da expectativa de vida de pessoas vivendo em diferentes ambientes na Inglaterra do século XVII. Um inglês tipicamente viveria entre 30 e 40 anos se morasse no campo, mas se ele morasse em Londres, poderia-se esperar que vivesse somente de 21 a 34 anos.

Qualquer um que tenha vivido em uma cidade grande durante uma greve de recolhimento de lixo como a que quase paralisou Londres em 1976 entende quão vital é ter um sistema de recolhimento de lixo para a saúde e o andamento normal da vida diária. Em um prazo surpreendentemente curto, o lixo pode literalmente ser empilhado em montes precários de 3 metros de altura que desmoronam com o vento ou quando novos sacos são adicionados às suas toscas estruturas. E as montanhas de lixo não são somente feias: além do cheiro, o lixo atrai vermes, e com eles, doenças — especialmente quando o conteúdo dos sacos de lixo começa a se derramar nas ruas por causa dos ataques de animais, pela ação do clima, ou pela putrefação e liquefação de seu conteúdo. As calçadas ficam cada vez menos transitáveis, e até o tráfego na rua pode ser obstruído. As pessoas têm

menos vontade de sair de casa ou ir às lojas. Uma greve que durou somente nove dias em 1968 chegou muito perto de acabar com Nova York.

Bem, algo similar ocorre com suas células à medida que elas envelhecem — só que, em certo sentido, é *pior*. Em vez de uma "interrupção de serviço" temporária, as células ao envelhecerem sofrem uma degeneração progressiva de sua infraestrutura de gestão de resíduos que faria os piores exemplos de deterioração do centro de cidades parecerem modelos de boa higiene.

Dois capítulos atrás, ao discutir o processo pelo qual as mitocôndrias mutantes se "expandem clonalmente" de forma a substituir todas as suas primas saudáveis na célula, apresentei a vocês o *lisossomo* — uma organela que chamei de "incinerador" celular. Na verdade, "centro de reciclagem" seria uma metáfora mais precisa do que incinerador, porque o trabalho do lisossomo não é *destruir* completamente os resíduos celulares, mas *decompô-los* a nível molecular em componentes mais básicos que podem ser usados como matéria-prima para a biossíntese de novas membranas celulares, enzimas e outros componentes importantes do maquinário celular. A metáfora do incinerador tem o objetivo de comunicar o *poder* extraordinário do lisossomo ao desmembrar a nível molecular os materiais que são jogados nele, assim como a natureza *química* (lembrem-se de que a queima é uma reação química) de seus métodos para decompor os resíduos em seus componentes fundamentais.

Embora a célula tenha, na verdade, uma variedade de mecanismos para reprocessar os constituintes celulares danificados, seus lisossomos lidam com alguns dos mais desafiadores entre eles, incluindo resíduos que ainda resistem após os outros sistemas de descarte de resíduos da célula terem tentado processá-los sem sucesso. Além disso, quando essas unidades alternativas de descarte de resíduos ficam *elas mesmas* desgastadas ou danificadas, cabe aos lisossomos decompô-las (frequentemente, junto com seus conteúdos semidigeridos). Este capítulo é sobre a deterioração dos depósitos de lixo aos quais a célula recorre como último recurso, e como poderíamos evitar este processo.

Limpando a bagunça da vida

As células, assim como as casas, estão constantemente produzindo e consumindo bens e gerando resíduos de diferentes tipos durante o processo. Um tipo de resíduo é semelhante a embalagens, canetas descartáveis ou quinquilharias cuja posse já começa a dar vergonha. Já pode ter tido um propósito em algum momento, mas hoje em dia não tem mais nenhum uso e seria melhor descartá-lo. Muitos constituintes celulares são assim; enzimas e moléculas de sinalização são "descartáveis", produzidas para uso temporário, ou até único, em resposta a condições momentâneas dentro ou em volta da célula, e precisam ser degradadas depois de realizarem seu propósito.

Um outro tipo de resíduo é mais como algo para o qual ainda haveria um uso, mas que não pode mais realizar sua função porque está quebrado. Assim como uma peça de porcelana da sua avó pode se transformar em um quebra-cabeça se cair ao chão, ou uma camisa pode ficar impossível de se usar no trabalho se tiver caído vinho tinto nela, os componentes celulares — desde os pequenos (enzimas individuais) até os muito grandes (organelas inteiras, como uma mitocôndria) — podem ficar incapazes de realizar sua função celular vital após sofrerem danos moleculares causados por radicais livres e outros produtos do lado sujo do metabolismo.

Por fim, um terceiro tipo de resíduos são os materiais genuinamente tóxicos. Assim como uma substância útil (por exemplo, queijo cottage) pode se tornar uma ameaça para a sua saúde ao passar por mudanças químicas (como emboloramento), os componentes celulares normais algumas vezes se tornam tóxicos à célula através de modificações em sua estrutura, ou por estarem presentes em excesso. Da mesma forma que ao encontrar o novo ecossistema crescendo no queijo cottage vocês fechariam o recipiente e o jogariam convictamente no lixo, a célula também precisa eliminar ameaças similares ao seu funcionamento.

Os detalhes sujos da reciclagem

Todos esses resíduos (com exceção, novamente, dos que são destruídos pelo maquinário mais simples) são direcionados aos lisossomos da célula. Os lisossomos, quando em bom funcionamento, garantem que os resíduos sejam corretamente processados, removendo os subprodutos tóxicos do máquinário celular normal, devolvendo para a célula unidades básicas moleculares úteis a partir do "entulho" de componentes decompostos, e abrindo espaço para componentes celulares saudáveis e funcionais.

Mas o que exatamente *são* esses incineradores celulares? Os lisossomos são organelas delimitadas por membrana repletos de uma variedade de enzimas, cada uma das quais evoluiu de forma a atacar um "ponto fraco" na estrutura química de um resíduo que se acumulará em nossas células e nos matará se não for decomposto. Uma enzima lisossômica primeiro se prende a um resíduo que possui o tipo de estrutura química que ela evolutivamente é direcionada para destruir, e então torce seu formato como um minúsculo pé de cabra molecular, fisicamente quebrando as juntas moleculares do alvo. Isso é geralmente realizado através de um tipo de reação química chamada *hidrólise*, e por isso essas enzimas são chamadas de *hidrolases* (*hidro-* é o prefixo grego para água, como em "hidromassagem").

Os detalhes químicos exatos deste processo não são extremamente importantes para os nossos propósitos, mas vocês devem lembrar-se de um ponto chave. Para decompor um determinado resíduo, o lisossomo deve ter duas coisas: a *enzima correta* para o trabalho (uma que tenha como alvo uma vulnerabilidade na estrutura do resíduo *específico* em questão) e *acidez suficiente* em seu interior para que esta enzima funcione. Este último ponto é necessário porque diferentes níveis de acidez fazem com que enzimas e outras proteínas fiquem com formatos um pouco diferentes, de forma que se a acidez no lisossomo estiver incorreta, a enzima fica "torta" e assim não é mais capaz de fazer seu trabalho, assim como ocorreria com um pé de cabra que tivesse perdido sua curvatura. A acidez também é necessária para o funcionamento de proteínas que, primeiramente, translocam alguns resíduos para dentro do lisossomo, de forma que uma leve neutralização da acidez do lisossomo faz com que o lixo nem sequer possa ser trazido para o centro de reciclagem.

As enzimas lisossômicas, assim como as outras proteínas celulares, são criadas a partir das instruções presentes no DNA nuclear. Elas são então enviadas para o lisossomo, e entram nele por um maquinário muito diferente do complexo TIM/TOM da mitocôndria. Os prótons extras que criam a acidez do lisossomo são ativamente bombeados do corpo principal da célula para dentro do lisossomo por uma bomba que consome energia (ou seja, ATP) localizada em sua membrana (a *ATPase vacuolar*).

Combustão incompleta

Vocês não ficarão surpresos ao saber que coisas ruins acontecem se o corpo não produzir uma hidrolase lisossômica que é necessária para decompor um resíduo produzido em algum tipo de célula — ou se ele produzir uma forma defeituosa da proteína que não realiza seu trabalho adequadamente. Na verdade, esta é precisamente a descrição de um grupo raro mas bem estabelecido de doenças genéticas conhecidas como *doenças de depósito lisossômico* (DDLs).

Existem cerca de 40 doenças desse tipo, mas felizmente, só uma a cada 7.500 pessoas, aproximadamente, nasce com qualquer uma delas. As vítimas dessas doenças sofrem de algum tipo de falha em seus incineradores lisossômicos. Muitas delas carecem completamente do gene para uma enzima lisossômica, ou têm uma cópia mutante dele, o que resulta em uma versão deformada e inefetiva da hidrolase. Em outros casos, o problema é que uma das proteínas especializadas de transporte na superfície da membrana lisossômica está defeituosa ou ausente, de forma que o lisossomo não consegue trazer o lixo *para dentro* de si para decompô-lo.

Independentemente de sua origem em um determinado paciente, o resultado dessas mutações é uma doença degenerativa mortal. Os órgãos que uma determinada mutação afeta — e a intensidade em que isso acontece — variam de uma DDL para outra, dependendo de qual enzima ausente ou defeituosa está na raiz do problema. Isso ocorre porque diferentes tipos de células produzem diferentes resíduos a diferentes taxas, e cada resíduo em particular exerce um impacto patológico distinto na célula se não for degradado.

Porém, em todos os casos os pacientes são acometidos por patologias nos principais órgãos. Na doença de Gaucher, o baço incha e desenvolve-se anemia. Quanto à doença de Niemann-Pick, há duas formas hereditárias dela: na versão de progressão rápida (Tipo A), o fígado e o baço aumentam de tamanho e os nervos se degeneram desde o nascimento, com suas vítimas morrendo aos dois ou três anos de idade; na variedade de progressão lenta (Tipo B), os pacientes podem desenvolver nódulos gordurosos amarelos em suas pálpebras, pescoço ou costas, e pode ocorrer o aumento do tamanho do fígado, baço e nódulos linfáticos. E a síndrome de Hurler faz com que o formato facial fique retorcido e ocorram deformações ósseas, além de causar aumento do tamanho do baço e do fígado, rigidez das articulações, turvação dos olhos, demência precoce e perda de audição.

Os mecanismos exatos que ligam a falta de uma eliminação efetiva de resíduos às patologias específicas ainda não foram todos esclarecidos detalhadamente, mas a ideia básica está clara. Os resíduos não degradados se acumulam no lisossomo, fazendo com que este inche e ocupe espaço demais na célula, obstruindo o trânsito de outros materiais no corpo principal da célula. Ao mesmo tempo, os ácidos e enzimas *dentro* dos lisossomos ficam diluídos, o que inibe tanto sua capacidade de importar quanto de decompor *outros* resíduos para os quais a célula *de fato tem* as enzimas necessárias, estabelecendo-se assim um círculo vicioso.

Também há alguns casos em que aparentemente resíduos tóxicos não degradados se acumulam no corpo principal da célula. Isso pode ocorrer porque, para começar, eles nem são introduzidos no lisossomo sobrecarregado, ou senão porque a organela defeituosa começa a vazar ou até mesmo explode, expelindo sua carga tóxica — incluindo os ácidos e enzimas que carrega, que são essenciais para a funcionalidade lisossômica mas potencialmente mortais para o resto da célula.

As limitações lisossômicas e os resíduos mortais

Entretanto, além das patologias terríveis de ação precoce que assolam as vítimas dessas doenças genéticas, também sabe-se há bastante tempo que lixo não degradado se acumula nos lisossomos de todos nós ao envelhecermos. Chamada *lipofuscina*, ou, popularmente, "pigmento da idade", essa gosma nociva que se acumula é uma mistura de materiais lipídicos e proteicos derivados de membranas, metais reativos como ferro e cobre e uma variedade de outras moléculas orgânicas. É fácil vê-la no microscópio porque tem um brilho vermelho quando é exposta a luz de um comprimento de onda específico.

A lipofuscina, então, como afirmado acima, não é um composto único específico, mas um termo genérico para a mistura de resíduos resistentes que se recusam a ser decompostos após terem sido enviados ao lisossomo para degradação — materiais quimicamente tão complexos que o conjunto normal de enzimas lisossômicas simplesmente não consegue lidar com eles. Uma série de danos causados por radicais livres e *glicação* (a adesão aleatória de diferentes "ramos" das proteínas de um material devido à reação com os açúcares presentes no sangue e nas células) torce as estruturas desses resíduos sobre si mesmas como um origâmi molecular distorcido, enterrando os pontos vulneráveis dentro de suas estruturas de forma que as hidrolases lisossômicas não conseguem acessá-los para decompô-los.[1] Como resultado, esses materiais não são degradados adequadamente — e como os lisossomos são, na maioria dos casos, incapazes de exportá-los para fora da célula, esses materiais simplesmente se acumulam, ocupando cada vez mais espaço nos lisossomos de células de vida longa, como as do coração e do cérebro.

A lipofuscina foi primeiramente identificada no século XIX e amplamente ignorada pela biomedicina até se tornar um tema bastante abordado — e controverso — da biogerontologia nos anos 1970. Naquela época, parecia simplesmente *óbvio* para muitos pesquisadores que a lipofuscina devia nos fazer mal: ela lentamente preenche nossas células (tomando até 10% do espaço total em células do músculo cardíaco de primatas idosos, por exemplo), e o avanço de seu acúmulo acompanha a disfunção celular observada em animais à medida que envelhecem (incluindo pessoas). De fato, descobriu-se que a *velocidade* com a qual a lipofuscina se acumula no coração de uma determinada espécie é proporcional a sua velocidade de

envelhecimento, de forma que macacos adolescentes, de meia-idade e velhos de duas espécies diferentes, com idades cronológicas muito distintas mas em estágios similares de seus ciclos de vida, têm aproximadamente o mesmo nível de lipofuscina entupindo suas células. Muitos pesquisadores propuseram uma hipótese similar àquela para as DDLs que explicaria os mecanismos pelos quais a lipofuscina contribui para o envelhecimento, envolvendo defeitos lisossômicos, acúmulo de resíduos, interferência no tráfego celular, e a liberação de enzimas tóxicas e acidez de lisossomos rompidos.

Porém, essa ideia era controversa. Muitos cientistas acreditavam que a lipofuscina era benigna, em parte justamente *porque* ela era tão difícil de degradar: com os pontos reativos de suas estruturas já englobados e unidos por causa dos danos anteriores causados por radicais livres e glicação, a lipofuscina é quimicamente muito inerte, e assim ela não interage com biomoléculas essenciais da mesma forma que radicais livres ou outras substâncias químicas interagem. Além disso, a aceleração da acumulação de lipofuscina em animais em experimentos ao negar-lhes as quantidades que seriam adequadas de vitamina E não levou ao encurtamento de suas vidas, como se esperaria de qualquer manipulação que intensificasse uma real causa do envelhecimento.

Esses resultados, porém, foram intensamente contestados por outros especialistas da área, pois não estava claro que o material cujo acúmulo foi intensificado pela deficiência de vitamina E *era* de fato lipofuscina. Muito daquilo que recebe esse nome na literatura científica mais antiga refere-se, na verdade, a outras substâncias relacionadas (frequentemente chamadas de *ceroide*) que possuem muitas das propriedades da lipofuscina mas que são muito mais fáceis de serem degradadas pela célula. Parecia provável que a deficiência de vitamina E estivesse aumentando a produção deste material relativamente manejável, enquanto que os níveis de lipofuscina "real" não estariam sendo afetados.[2] Além disso, embora o acúmulo de ceroide estivesse associado a diversas doenças (nas quais substâncias normalmente degradáveis não são degradadas — algo como DDLs não genéticas), ele não estava claramente relacionado com o envelhecimento "normal".

E assim, o debate continuou. Como muitos casos do tipo nos primeiros tempos da biogerontologia, os dados eram ambíguos, as definições eram imprecisas e havia pouca esperança de se chegar a uma resolução clara.

Eu mesmo não tinha me decidido por nenhum dos lados quanto a este assunto até a época em que terminei de escrever o primeiro rascunho da minha tese de doutorado. Porém, isso começou a mudar na primavera de 1998, quando conheci Ulf Brunk, professor catedrático de patologia na Universidade de Linköping (Suécia), na *Oxygen Radicals Gordon Conference* (Conferência Gordon sobre Radicais de Oxigênio) em Ventura, na Califórnia (EUA). Após ouvir sua apresentação sobre seus resultados mais recentes, comecei a levar mais a sério a lipofuscina quanto a ser um potencial vínculo que conectasse o caos intrincadamente orquestrado do metabolismo com a patologia do envelhecimento.

Brunk tinha feito um trabalho excelente em avaliar o papel da lipofuscina em células cardíacas *in vitro* — um importante desenvolvimento técnico, especialmente porque, no corpo, células cardíacas nunca se dividem. Quando uma célula se divide, sua carga de lixo celular — incluindo a lipofuscina — é dividida entre as duas células filhas. Cada uma tem agora, em média, metade da quantidade inicial, e isso continua a cada nova geração. Se o lixo só estiver sendo gerado bem lentamente, esse processo de diluição contrabalançará completamente a taxa de criação de lixo novo, e o lixo nunca se acumulará até um nível incontrolável. As células da pele, de rápida replicação, que tinham sido usadas em muitos dos trabalhos anteriores faziam exatamente isso — elas tendiam a diluir a lipofuscina e outros lixos celulares, e assim não conseguiam replicar os efeitos reais do acúmulo lisossômico em células essenciais que não se dividem, como aquelas do coração e do cérebro. Isso há muito havia sido reconhecido, mas tinha-se descoberto que as células cardíacas eram notoriamente difíceis de serem cultivadas em meio de cultura — em grande parte por causa dos altos níveis de oxigênio na atmosfera. Células em cultura, ainda assim, muito frequentemente são cultivadas em condições de ar atmosférico normal, apesar do fato de que o ambiente de nossos corpos contém somente cerca de *um sétimo* da concentração de oxigênio do ar.

Ao cultivar as mais longevas células cardíacas sob níveis mais fisiológicos de oxigênio, Brunk conseguiu mostrar que o aumento no estresse oxidativo — em outras palavras, um maior nível de danos por radicais livres — aumentava a formação de lipofuscina. Ele também confirmou as suspeitas anteriores em relação a como o acúmulo de lipofuscina poderia afetar a capacidade da célula de reciclar seus componentes usados. Além de tudo isso, ele também conseguiu demonstrar que células cardíacas mais velhas acumulam mitocôndrias danificadas — algo que não fariam se os lisossomos estivessem operando adequadamente, uma vez que o descarte de usinas elétricas celulares defeituosas é uma de suas principais responsabilidades na economia celular.

Com seu colaborador, Alex Terman, Brunk delineou uma teoria do envelhecimento por "catástrofe de lixo",[3] na qual a lipofuscina que vai se acumulando dentro do lisossomo dilui a acidez da organela e o suprimento de enzimas. Neste modelo, a lipofuscina também gasta muito das enzimas que o corpo da célula produz, ao sugá-las sem realizar um uso efetivo delas, desta forma desviando-as dos outros conteúdos lisossômicos ainda funcionais contra os quais poderiam ser usadas de forma efetiva.

À medida que os lisossomos das células acumulam resíduos com os quais não estão equipados para lidar, eles se tornam cada vez menos capazes de decompor os materiais dentro de si. Como resultado, o lixo em questão fica muito mais tempo no corpo principal da célula ou até mesmo preso dentro do lisossomo, antes de ser "incinerado". Durante este período, alterações químicas continuam a ocorrer na estrutura desses resíduos, deformando-os ainda mais e fazendo com que seja cada vez mais difícil que as hidrolases lisossômicas alcancem os pontos fracos de suas estruturas. Assim, mesmo o lixo celular padrão que os lisossomos estão, em teoria, bem equipados para degradar não é mais eficientemente decomposto, e em vez disso se acumula — o que dissipa ainda mais as enzimas hidrolíticas e a acidez do lisossomo. Em seus experimentos em cultura celular, Brunk e Terman demonstraram que a sobrecarga de lipofuscina pode inclusive provocar a morte celular, pois os lisossomos ficam abarrotados com os resíduos e sofrem ruptura.

Os dados que suportavam esse modelo eram persuasivos, e tive uma boa impressão dele imediatamente, chegando a colocar uma pequena referência a ele na minha tese de biologia de Cambridge.[4] Porém, eu ainda não estava convencido de que a falência lisossômica era verdadeiramente um fator significativo que contribuía para o envelhecimento, porque se a teoria estivesse correta, esperaria-se encontrar evidências conectando a lipofuscina a doenças reais relacionadas ao envelhecimento, e nenhuma evidência do tipo inicialmente surgiu quando fui procurar por elas.

Porém, aprendi rapidamente que essa aparente falta de dados era mais um problema de comunicação do que um vácuo de informações. Os pesquisadores tendem a se refugiar em seus campos de estudo estreitamente especializados, e consequentemente eles também raramente trocam informações e observam a confluência de observações em diferentes campos da ciência (ou mesmo em subcampos dentro destes campos). Logo percebi que se eu parava de falar especificamente de "lipofuscina" e começava a perguntar aos pesquisadores sobre a importância da disfunção lisossômica nas doenças que eles estudavam, eu era repentinamente inundado de evidências de que o acúmulo de lixo que *deveria* ser processado no lisossomo estava no cerne da questão — só que este fato estava sendo obscurecido pelo uso de jargões específicos para se referir a esses resíduos.

Fazendo a conexão com a patologia

Aterosclerose

Aproximadamente um ano após ter sido exposto pela primeira vez aos dados sugestivos de Brunk, estive na *Gordon Conference on Atherosclerosis* (Conferência Gordon sobre Aterosclerose) bienal, na qual ouvi uma análise sobre os processos complexos que levam alguém que tem muito colesterol no sangue a ter placas de gordura nas artérias (aterosclerose), doença arterial coronariana diagnosticável e por fim um ataque cardíaco. Como percebi rapidamente, os pesquisadores já estavam colocando a falência lisossômica no cerne dos eventos moleculares que

fundamentam a formação de placas ateroscleróticas muito antes de eu começar a me interessar pelo assunto — e faziam isso sem nunca mencionar a palavra "lipofuscina".

A maioria das pessoas imagina as artérias ateroscleróticas como se fossem canos entupidos. O lixo gorduroso (seja gordura de bacon, seja colesterol no sangue) simplesmente se acumula na parte de dentro do tubo, cobrindo sua superfície e entupindo-o, bloqueando assim a passagem de fluidos — sendo esses fluidos, por exemplo, a água na sua pia ou o sangue em suas artérias. Na verdade, porém, sabemos há algum tempo que o processo é muito mais complicado do que isso.[5] A aterosclerose começa com um dano microscópico na parede do vaso sanguíneo. Muitas coisas podem causar ou contribuir para isso, incluindo a fricção da torrente de fluxo sanguíneo, a força da pressão sanguínea alta ou uma infecção; geralmente, porém, a causa é simplesmente o acúmulo do nosso velho amigo LDL (lipoproteína de baixa densidade), que tem a tendência de ficar preso lá. O corpo reage a este problema como a qualquer outro ferimento: secretando fatores que inflamam o local para atrair células do sistema imunológico chamadas *macrófagos*. Os macrófagos então se infiltram no tecido danificado para ajudar a curá-lo limpando os detritos.

Não contei muito a vocês sobre o LDL no Capítulo 5; agora é a hora de dar mais detalhes. Apesar de sua má reputação, o colesterol é na verdade um componente necessário das membranas celulares. Inclusive, o chamado colesterol "ruim" (LDL) no sangue é na realidade uma *partícula transportadora*, criada pelo corpo para levar o colesterol necessário às células, e essas células, por sua vez, têm receptores especializados criados para permitir que ele seja ingerido para seu uso interno.

Para que a maioria das células seja alcançada, as células que formam as paredes de nossos vasos sanguíneos devem permitir que o LDL passe entre elas para entrar mais adiante no tecido circundante. Porém, quando o colesterol é quimicamente modificado — ao ser exposto a radicais livres (*LDL oxidado*) ou a reações com o açúcar do sangue (*LDL glicado*), por exemplo — ele se torna mais propenso a se aglutinar e portanto perde mobilidade. Como os radicais livres e o açúcar no sangue são, respectivamente, subprodutos inevitáveis e matéria-prima necessária para

alguns dos mais fundamentais processos metabólicos do corpo, eles são onipresentes. Portanto, as partículas de LDL estão constantemente submetidas a sua influência quimicamente prejudicial. Além disso, enzimas que estão programadas para chamar as células do sistema imunológico quando a parede do vaso é danificada também alteram o colesterol de formas que o tornam ainda mais tóxico.

Essa é a principal razão pela qual ter um alto nível de colesterol é ruim para a saúde. Quanto mais colesterol houver no sangue, mais contato ele terá com esses agentes danosos, e mais colesterol tóxico e modificado estará percorrendo o corpo.

Então, quando macrófagos são atraídos por um sinal inflamatório, eles encontram bastante lixo que precisa ser removido. Inicialmente, os macrófagos lidam razoavelmente bem com o lixo que estão internalizando e frequentemente conseguem remover os detritos com sucesso. Mas quando um vaso sanguíneo que já está comprometido continua a ser exposto a altos níveis de colesterol no sangue, a sinais inflamatórios criados pelo excesso de gordura corporal ou a resíduos nocivos vindos da fumaça de cigarros, o problema persiste e os macrófagos ficam na região por mais tempo.

Ao ingerir cada vez mais resíduos — especialmente um excesso de LDL modificado — o desempenho dos macrófagos começa a piorar. Uma porcentagem cada vez mais alta do volume de lixo não é processada corretamente, mas em vez disso se acumula dentro dos lisossomos dos macrófagos — ou, o que é igualmente ruim, é jogada para fora dos lisossomos sem ter sido destoxificada adequadamente, formando gotículas de colesterol modificado no corpo da célula.

A continuidade deste processo leva os macrófagos a se transformarem nos equivalentes celulares do chocantemente inchado "Sr. Creosote" do esquete no restaurante do filme *Monty Python - O Sentido da Vida*. Se tiverem visto esse filme, com certeza se lembrarão desta cena. O Sr. Creosote entra em um fino restaurante francês já de barriga cheia por ter comido muito e se sentindo muito enjoado, mas é empanturrado com "mexilhões, patê de *foie gras*, caviar Beluga, ovos Beneditinos e untuosos molhos de trufas, anchovas, licor Grand Marnier, bacon e creme de leite" pelo maître perversamente manipulador e extravagantemente "francês" (John Cleese).

Creosote fica cada vez mais enjoado com o andar da refeição, mas quando finalmente tenta juntar força de vontade suficiente para parar de comer, ele é persuadido a comer somente uma última "pequeníssima" bala de menta pós-refeição. Quando o cliente já fora de si engole a bala, um olhar de desesperado terror toma seu rosto; enquanto o maître corre para se proteger, Creosote literalmente *explode*, com suas entranhas e almoço espalhando-se teatralmente sobre os funcionários e os outros clientes.

Imaginem que seus vasos sanguíneos são como esse restaurante, recebendo um fluxo constante de clientes exatamente iguais ao Sr. Creosote na forma de macrófagos que vêm jantar os produtos modificados de colesterol. Imaginem que eles simplesmente se recusam a ir embora quando vocês tentam fechar o restaurante, e em vez disso, continuam a encher a barriga até seus "estômagos" (lisossomos) não aguentarem mais — e continuam com esse processo até morrerem, e o restaurante (vasos sanguíneos) torna-se assim seu último local de descanso.

Vocês agora sabem, de forma resumida, como ocorre a gênese das "células espumosas" que se acumulam nas paredes de seus vasos, formando "estrias gordurosas" ao se tornarem o suficientemente numerosas para poderem ser vistas com um microscópio, e finalmente se desenvolvendo até se tornarem placas ateroscleróticas completas e instáveis — as bagunças encrustadas que se formam por fim no local da lesão, cheias de um miasma de coagulação sanguínea, moléculas de sinalização inflamatória e células espumosas mortas. Quando isto ocorre, seus dias de vida já estão contados. É só uma questão de tempo até que a pressão dentro e fora da placa cause sua ruptura, despejando seu conteúdo na corrente sanguínea. Esse conteúdo não é um líquido, mas uma horda de pedaços semi-sólidos, e esses pedaços são rapidamente levados de sua origem nas principais artérias para vasos progressivamente menores, onde ficam entalados, bloqueando o fluxo sanguíneo — às vezes no coração (causando um ataque cardíaco), e às vezes no cérebro (causando um derrame).

Então agora ficou claro que a disfunção lisossômica é o passo chave na conversão de macrófagos saudáveis em células espumosas zumbis — e na conversão de tecido saudável de vasos sanguíneos em uma bomba-relógio aterosclerótica. Este fato é amplamente reconhecido, mas infelizmente

quase todos os pesquisadores estão buscando tratamentos antiquados essencialmente *preventivos* para este problema. Os fármacos existentes com ação antiaterosclerótica tentam evitar que os macrófagos se encham demais, reduzindo os níveis de colesterol no sangue ou a exposição do LDL a agentes metabolicamente ativos (açúcar no sangue, enzimas inflamatórias e radicais livres). Os fármacos que estão atualmente em fase de desenvolvimento tentam abordar o mesmo problema pelo outro lado, intensificando o transporte de colesterol para *fora* do sangue, células ou órgãos antes de que ele tenha a oportunidade de causar danos.

Enquanto isso, pesquisadores trabalhando com ciência básica em áreas que não envolvem o desenvolvimento de fármacos estão gastando muito tempo tentando entender exatamente o que causa as falhas de funcionamento dos lisossomos dos macrófagos, com a ideia de que, ao entenderem os detalhes específicos do processo, poderão projetar fármacos para interferir nos passos relevantes da cadeia metabólica. Infelizmente, a evidência é consistente com muitas interpretações diferentes e os dados são difíceis de conciliar, o que praticamente estagnou o progresso do desenvolvimento de terapias baseadas neste modelo.

Alguns pesquisadores, por exemplo, focam-se no fato de que *in vitro* o colesterol oxidado inibe o necessário processamento ("desesterificação") do colesterol normal (não modificado) nos lisossomos, desacelerando este processo o suficiente para causar um acúmulo mortal. Outros pensam que o LDL modificado, como a lipofuscina, é *em si mesmo* não degradável, e que assim, ao se acumular, dilui os elementos necessários para o lisossomo degradar outros materiais. Também há evidências de que algo no LDL modificado (ou algum subproduto metabólico dele) é nocivo ao *funcionamento* lisossômico — como a evidência (novamente *in vitro*) de que a variante 7-cetocolesterol (7-KC) do colesterol oxidado interfere na atividade da enzima ATPase localizada na membrana. Quando esta enzima é afetada, ela não consegue manter o nível suficiente de acidez nos lisossomos da célula para manter as hidrolases funcionando adequadamente, e assim há aqueles que pensam que aí é onde deveria-se procurar uma solução. E há ainda outros que pensam que os macrófagos simplesmente consomem LDL *demais*, de forma que seu volume total sobrecarrega a capacidade de processamento dessas células; sendo assim,

desacelerar o consumo de LDL poderia também desacelerar o desenvolvimento da doença.

Até o momento, não sabemos qual escola de pensamento está correta — e é improvável que consigamos resolver esta questão definitivamente em pouco tempo, porque as condições nas quais estão sendo realizados os estudos relevantes são diferentes demais das que estão presentes no corpo. Enquanto o debate científico continua, as doenças vasculares causadas pela aterosclerose continuam sendo a principal causa de morte no mundo desenvolvido — e outros problemas que surgem da mesma falha no processamento do colesterol podem estar ligados a uma ampla gama de outras doenças relacionadas ao envelhecimento.

Felizmente, uma intervenção cuja possibilidade me veio à mente repentinamente alguns anos atrás[6] — e que desde então tem sido trabalhada com maior detalhamento terapêutico em colaboração com outros pesquisadores[7,8] — oferece uma solução que elimina a necessidade deste tipo de mapa molecular detalhado do labirinto metabólico. Esta solução não se baseia em uma compreensão tão detalhada sobre o que causa as falhas lisossômicas na aterosclerose. Em vez disso, ela fornece uma maneira de limparmos o *próprio* lisossomo, em vez dos processos metabólicos que o sobrecarregam — e de uma forma que funcionará *independentemente* do que causar a sua falha inicial.

Antes de entrar nesse assunto, porém, vamos analisar uma outra temível doença do envelhecimento que tem a disfunção lisossômica em seu cerne: a deterioração do cérebro.

Doenças neurodegenerativas

Com exceção do caso do derrame — que discuti anteriormente e que é mais uma lesão pontual e traumática do que propriamente um processo degenerativo — o cérebro das pessoas que sofrem de *qualquer uma* das principais doenças neurodegenerativas mostra evidências de funcionamento lisossômico inadequado. Na maioria dos casos, o indicador mais significativo é a presença de um agregado característico de material

proteico dentro das células cerebrais: *corpos de Lewy* no mal de Parkinson e na chamada, precisamente, "demência com corpos de Lewy" (DCL), proteínas *huntingtinas* agregadas na doença de Huntington, e *emaranhados neurofibrilares* (NFTs), formados por agregados de proteínas *tau*, na doença de Niemann-Pick e no mal de Alzheimer.[9] Ainda assim, como esses agregados não se localizam *dentro* do lisossomo, e não são eles mesmos lipofuscina, o papel da disfunção lisossômica nessas doenças ficou obscurecido — pois, novamente, pessoas que procurassem especificamente uma conexão com a "lipofuscina" poderiam acabar não tendo acesso a esses dados, ocultando-se a conexão.

Em diversos casos, porém, há evidências mais diretas de problemas no depósito de resíduos tóxicos. Algumas das mais notáveis dessas evidências foram recentemente descobertas nos cérebros de pacientes com Alzheimer, onde a decomposição de proteínas por outro dos principais componentes do sistema de reciclagem celular (o *proteassoma*) está gravemente prejudicada. Em alguns pacientes, isso pode ocorrer porque mutações no gene para uma proteína chamada *ubiquilina* fazem com que ela iniba a atividade da *ubiquitina*, uma proteína que "marca" proteínas para serem decompostas no proteassoma. Tanto os emaranhados neurofibrilares do mal de Alzheimer quanto os corpos de Lewy do mal de Parkinson estão cheios de ubiquitina, mas ainda assim o sistema do proteassoma parece incapaz de coletar esses materiais agregados.

A conexão com o aparato lisossômico é esta: os proteassomas que não estão fazendo seu trabalho colocam mais pressão sobre o sistema lisossômico pois os proteassomas defeituosos (e os materiais que não conseguiram destruir) são enviados para o lisossomo, aumentando a formação de lipofuscina.[10] Pelo menos um pouco dos resíduos que o proteassoma não consegue coletar — junto com as próprias unidades danificadas de proteassomas — é em última instância enviado ao lisossomo: este fenômeno foi definitivamente observado no caso de agregados na doença de Huntington que seriam normalmente degradados pelo proteassoma, e é provavelmente responsável pela descoberta de muita ubiquitina dentro dos lisossomos de neurônios de pacientes com Alzheimer.

Porém, as características mais dramáticas de descarte anormal de lixo no mal de Alzheimer são os sinais de mau funcionamento no próprio sistema lisossômico. Para dar um pouco de contexto: uma das principais maneiras pelas quais o lixo celular é enviado ao centro de reciclagem celular é por um processo chamado *macroautofagia*, no qual os resíduos em questão são engolidos inteiros por uma estrutura de membrana chamada *autofagossoma* ou *vacúolo autofágico*, que então se prende no lisossomo e se funde com ele (se isso parece familiar, é provavelmente porque mencionei este processo brevemente no Capítulo 5 como uma forma pela qual mitocôndrias danificadas são entregues ao lisossomo). O resultado, na prática, é um lisossomo maior, com uma única membrana fundida que envolve tanto os conteúdos do vacúolo autofágico quanto as enzimas hidrolíticas (e a acidez) do lisossomo original usadas para digerir esses conteúdos.

Estudos recentes mostraram que esse aspecto do funcionamento lisossômico está bastante prejudicado nos cérebros de pacientes com Alzheimer.[11] Já se sabe há algum tempo que o sistema lisossômico no cérebro com Alzheimer está, como o proteassoma, aparentemente ao mesmo tempo hiperativo e inativo: é como se o neurônio fosse um motorista insensato de um carro com um motor desgastado, tentando compensar sem sucesso o estrago dos cilindros pisando com mais força no pedal do acelerador. Novos trabalhos sugerem uma razão principal para esta falha: as células cerebrais — e especificamente as células localizadas em áreas do cérebro que são mais seriamente afetadas pela doença — estão cheias de estruturas formadas por vacúolos autofágicos com muitas camadas, que são como as conhecidas bonecas russas, com um vacúolo autofágico dentro de um outro maior, que por sua vez está dentro de outro vácuolo autofágico ainda maior.

Algumas dessas estruturas parecem se formar quando vacúolos autofágicos não conseguem se fundir com os lisossomos, e ficam na célula tempo suficiente para começarem a sofrer danos, sendo, por fim, danificados tão gravemente a ponto de serem vistos como lixo; neste ponto são então engolidos por *outro* vacúolo autofágico. Depois, o ciclo se repete, quando o novo vacúolo autofágico também não consegue se fundir. Em outros casos, parece que os vacúolos autofágicos *fundiram-se* com um lisossomo, mas

que o lisossomo está tão fraco — ou talvez tão imaturo — que não consegue degradar os conteúdos do vacúolo autofágico.

É uma situação que me lembra muito o infame *Khian Sea*, um navio que foi contratado pela cidade de Filadélfia (EUA) em 1986 para transportar cinzas de incineradores para serem descartadas em uma ilha artificial nas Bahamas. Infelizmente, o governo das Bahamas não tinha dado aos operadores do *Khian Sea* permissão para despejar seus resíduos lá. E assim começou um cruzeiro de 14 anos do lixo, no qual o navio viajou de porto em porto, tentando descartar sua carga em diferentes países no mundo todo — primeiro voltando à costa leste dos Estados Unidos, depois voltando para o sul rumo ao Caribe e à América do Sul, e finalmente perambulando tão longe quanto a Indonésia e as Filipinas.

Por fim, o *Khian Sea* — renomeado e com uma nova bandeira — se libertou de sua carga tóxica ao jogá-la ilegalmente nos oceanos Atlântico e Índico. Mais cedo ou mais tarde, só se pode esperar que os vacúolos autofágicos que estão perambulando também despejem *seus* conteúdos perigosos.

Todos os cientistas concordam sobre os fatos básicos: as principais doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela presença de proteínas agregadas e disfunção lisossômica no cérebro, e está claro para todos os envolvidos que há *algum* tipo de conexão entre a clara falha de funcionamento dos sistemas de descarte de resíduos das células para lidar com os agregados e as doenças nas quais essa falha ocorre. A questão é só *qual* é essa conexão. Intuitivamente, faz sentido que o lixo agregado ocioso em nossas células cerebrais deva ser ruim para elas. A maioria dos cientistas da área compartilha desta intuição, e de fato é fácil demonstrar, em experimentos *in vitro* relativamente simples, que essas substâncias causam danos às células cerebrais às quais são adicionadas, incluindo o início de um círculo vicioso no qual o acúmulo de agregados interfere na função neuronal normal, levando a maiores disfunções lisossômicas e agregação de proteínas.

Outros, porém, têm uma interpretação diferente desses fenômenos. Surpreendentemente, alguns cientistas acreditam que agregados de proteínas podem de alguma maneira ser *protetores*. A ideia é que embora os agregados em si possam interferir na função celular a *longo prazo* por

bloquear o tráfego celular devido simplesmente ao seu tamanho, as unidades solúveis altamente reativas que *formam* os agregados são ameaças muito mais imediatas para a saúde da célula. Ao prender essas unidades juntas em uma única cadeia celular agrupada, a célula pode impedir que ataquem outros aparatos celulares em seu meio, evitando uma ameaça mortal de *curto prazo* à saúde celular.

E também há aqueles que veem os agregados como sendo mais como um epifenômeno: um sinal de que algo está errado com a célula, mas não um fator contribuinte real para a patologia. Neste modelo, os depósitos proteicos não degradados são mais como a fumaça da pólvora de pistolas do que as próprias pistolas ou as balas que elas disparam: em si mesmos eles são mais ou menos inofensivos, mas sua presença é um sinal inconfundível de que se está em uma cena de crime. Talvez, por exemplo, algum *outro* contaminante esteja se acumulando no lisossomo, impedindo que ele incinere adequadamente o lixo celular, de forma que agregados se acumulam — mas os agregados em si não seriam a fonte do problema nem seriam um dos principais fatores contribuindo para a patologia celular. Isto ainda seria algo ruim, é claro, porque as células dependem de lisossomos funcionais — tanto para decompor constituintes celulares benignos que já chegaram ao fim de suas vidas úteis para usar suas partes para projetos futuros de construção celular, quanto para destruir resíduos genuinamente tóxicos. Porém, a fonte do problema não estaria nas óbvias pilhas de lixo que bagunçam o corpo principal da célula, e sim em outro lugar.

Por exemplo, os pacientes com Alzheimer podem ter mais mitocôndrias defeituosas que necessitam ser recicladas do que pessoas saudáveis, criando demandas que o lisossomo simplesmente não consegue satisfazer; assim que o lisossomo falha, outros componentes podem formar os agregados observados, mas ainda assim são as mitocôndrias disfuncionais que começaram a bola de neve. Mas novamente, é muito difícil fugir da conclusão de que os agregados proteicos resultantes são "quebra-molas" celulares que devem em algum momento causar, por si mesmos, sérios problemas às células.

Infelizmente, há evidências substanciais — tanto em doenças neurodegenerativas quanto no envelhecimento — que apoiam cada uma

dessas posições. Digo "infelizmente" porque sinto que isso está paralisando os pesquisadores em suas jornadas em busca de curas. Os pesquisadores gastaram grande parte da década de 1990 em entrincheiradas "guerras santas" entre os "BAPtistas" (nomeados assim por causa da "Proteína Beta Amiloide") e os "Tauistas" (nomeados assim por causa dos emaranhados neurofibrilares, ou NFTs, à base de tau), cada um gastando energia considerável para tentar provar que seu candidato favorito seria o problema primário do mal de Alzheimer ("Mas o que é essa proteína beta amiloide?", vocês podem estar se perguntando; aprenderão bastante sobre isso no Capítulo 8). Hoje em dia, há uma rixa similar sobre as diferentes interpretações sobre o papel geral dos agregados proteicos em doenças neurodegenerativas. No pensamento mais antiquado — no qual a meta é encontrar fármacos que interrompam os processos metabólicos que levam a uma doença ou pelo menos perturbem a parte do caminho metabólico que causa mais danos — problemas desse tipo devem ser definitivamente resolvidos em detalhes antes de podermos sequer *começar* a projetar tratamentos para humanos, uma vez que interferir nos caminhos metabólicos é algo arriscado que só pode levar a danos se o processo que está sendo bloqueado acabar sendo um espectador inocente.

Portanto, ainda mais do que com a aterosclerose, as abordagens médicas tradicionais para as doenças neurodegenerativas estão, em relação aos agregados proteicos, paralisadas por causa da compreensão inadequada da conexão entre o lixo em questão e a doença em si.[12] Novamente, porém, tenho uma solução em mente que torna desnecessária a resolução dessas ambiguidades.

Degeneração macular

Apesar de não querer provocá-los, quero falar sobre o papel crítico de agregados não degradados em um terceiro e importante aspecto do envelhecimento antes de finalmente revelar minha proposta de terapia para todas as doenças que envolvem algum tipo de falha lisossômica — incluindo o envelhecimento em si. Este terceiro problema relacionado ao envelhecimento é a *degeneração macular relacionada à idade* (DMRI).

Há menos suspense nesta seção pois não há controvérsias sobre o envolvimento dos agregados na DMRI. Este é um caso clássico de como ciclos bioquímicos que certamente não podemos eliminar levam à destruição dos sistemas nos quais estão inseridos. A visão, como todos os outros processos da vida, é mediada, em última instância, por uma complexa e cuidadosamente controlada reação química em cadeia, e nossas percepções conscientes correspondem, todas elas, aos fenômenos eletroquímicos específicos que esta cascata desencadeia em nossos cérebros. Para enxergar um objeto, a energia da luz que se reflete nesse objeto e entra no cristalino de nossos olhos deve ser traduzida para uma linguagem de sinalização química que corresponda a nossa "visão" subjetiva do objeto.

Para nossas finalidades, o passo importante neste processo de tradução — importante porque é fatal para as células que sofrem de falhas nele, e portanto para nossa vista — é o ciclo (quase) perpétuo entre duas formas de um derivado da vitamina A.[13] As células bastonetes e cones de nossos olhos contêm a forma de "estoque" deste composto (11-*cis*-retinal), que é quimicamente transformado em um derivado "ativado" (*trans*-retinal) quando absorve a energia da luz que está entrando nos olhos. Esta forma ativada é utilizada como um sinal que aciona a descarga eletroquímica do nervo óptico, que carrega o sinal para o cérebro; depois, normalmente, uma enzima converte essa forma de volta para a forma de "estoque", deixando-a pronta para a próxima rajada de luz.

Porém, qualquer sistema que dependa de componentes quimicamente instáveis sempre correrá o risco de que sua química reativa destrua os rigorosos controles dos sistemas aos quais deveriam servir. Neste caso, o *trans*-retinal pode reagir com algumas moléculas lipídicas que formam a membrana celular, levando, através de uma complexa série de passos, à formação de um produto final resistente chamado *A2E*. Este composto é completamente resistente à digestão no lisossomo, e assim é uma grande fonte de lixo não degradado nos lisossomos dessas células. Com o tempo, tanto A2E é produzido e absorvido pelos lisossomos sem ser degradado que este pode ocupar até um quinto do *volume celular total* das células que o acumulam. Estas células desafortunadas produzem o *epitélio pigmentar*

retinal (RPE) dos olhos — uma parte responsável por manter o funcionamento correto das áreas sensíveis à luz na retina.

Entretanto, novamente, por causa da terminologia específica usada (A2E, em vez de "lipofuscina"), o papel da insuficiência lisossômica tem sido — e me perdoem minha piada infame — *obscurecido*.

Problema dos resíduos tóxicos — Solução dos resíduos tóxicos

Na manhã em que eu estava jogando algumas roupas em uma mala ao me preparar para ir à reunião da *Society for the Free Radical Research* (Sociedade para a Pesquisa de Radicais Livres) em Dresden em 1999, eu via a insuficiência lisossômica — e o resultante acúmulo de resíduos celulares — como talvez *o* passo chave que ligava o aumento do estresse oxidativo causado por mutações mitocondriais com a idade com a real patologia do envelhecimento. Lembrem-se de que no Capítulo 5, eu disse que nessa época eu já tinha um esquema que explicava como as mutações mitocondriais em poucas células poderiam propagar toxinas para células mitocondrialmente saudáveis localizadas em outros lugares do corpo. O que não expliquei no Capítulo 5, principalmente porque quando desenvolvi a Hipótese do Foco Redutor eu não sabia, é de que forma essas "toxinas" são tóxicas — ou seja, que danos elas podem causar às células que as ingerem.

Porém, um ano depois, este mistério estava começando a se resolver. Ficava claro — quando se superava o apego ao termo "lipofuscina" — que a incapacidade de descartar resíduos específicos estava na raiz das mais terríveis doenças que acompanham o envelhecimento biológico: a aterosclerose, a degeneração macular relacionada à idade e as doenças neurodegenerativas como o mal de Alzheimer. A questão era que o *tipo* de resíduo que estava ligado a uma determinada doença era específico para o tipo de célula e o diagnóstico em particular.

Então, aconteceu de Ulf Brunk estar novamente apresentando seus dados em Dresden. Ao ouvir sua palestra e analisar seus slides — o brilho

vermelho revelador da lipofuscina em células asfixiadas, com seus diagramas gerados em computador ilustrando a teoria da "catástrofe de lixo" dele e de Terman — percebi que era uma perda de tempo discutir se a lipofuscina contribui para o "envelhecimento" em um sentido restrito. Claramente, precisamos de uma forma de resolver este problema se quisermos proteger nosso corpo contra patologias relacionadas ao envelhecimento. Porém, também me convenci de que não seria suficiente tentar evitar o acúmulo de lixo atuando no início do processo, ao tornar as mutações mitocondriais inofensivas. Também teríamos que lidar com o lixo *diretamente*.

Mas como? Com os materiais resistentes em questão sendo tão multifacetados, e com os caminhos metabólicos, as identidades químicas e até os papéis específicos em patologias desses materiais sendo ainda amplamente desconhecidos, parecia que nenhuma abordagem clássica do tipo "bala mágica" — uma pequena molécula que atingiria um alvo terapêutico — funcionaria. E simplesmente colocar o lisossomo em marcha acelerada não resolveria realmente o problema: embora — como estudos em animais mais recentes demonstraram[14,15] — simplesmente melhorar a atividade dos lisossomos ou reabastecer seu fornecimento de enzimas pudesse desacelerar a progressão de doenças de depósito lisossômico, tais abordagens não poderiam efetivamente parar essas doenças. A natureza em si do problema é que o corpo simplesmente *não tem as enzimas* para degradar o lixo realmente pesado, e assim ele irá asfixiar as células, tirar o raciocínio, cegar e entupir artérias mais cedo ou mais tarde — e talvez mais cedo do que mais tarde.

A palestra de Ulf terminou, e com uma centena de outros cientistas, levantei-me e fui para o salão externo para o *coffee break*. O brilho vermelho da lipofuscina nos slides me fez pensar nela como o resíduo tóxico que é, e na célula que está envelhecendo como um minúsculo meio ambiente contaminado equipado com um sistema de gerenciamento de lixo lamentavelmente inadequado. Então, o trabalho de restaurar a saúde da célula era na verdade um tipo de trabalho de limpeza ambiental, e o que era necessário era um projeto biomédico de *superfund*** para desenvolver novas tecnologias de remediação capazes de lidar com materiais que até o momento estiveram fora do alcance lisossômico.

Superfund!

De repente percebi que isso era mais do que uma metáfora (se vocês nunca ouviram falar do *Superfund*, tenham paciência, explicarei logo). *Havia* de fato locais em todo o planeta que *deveriam* estar seriamente contaminados com lipofuscina, porque seus solos tinham sido semeados com ela por gerações. Refiro-me, é claro, a *cemitérios*. Reflitam: centenas de corpos colocados sob a terra — às vezes *em massa*, como aconteceu por toda a Europa durante os horrores da peste, e mais recentemente após genocídios, como em Ruanda e outros lugares. Esses solos deveriam estar repletos de agregados provindos de corpos em decomposição.

Ainda assim, até onde sei, não há acúmulo de lipofuscina em cemitérios — e se houvesse, certamente saberíamos disso, porque a lipofuscina é *fluorescente*. Meses depois, quando eu estava discutindo sobre o assunto com meu colega cientista de Cambridge John Archer, ele elaborou essa desconexão sucintamente: "Por que cemitérios não brilham no escuro?".

Organismos do solo me pareciam a explicação mais provável. Bactérias, fungos e outros micróbios normalmente desempenham um papel quanto a transformar nossos restos em adubo, é claro, mas não era tão óbvio assim que seriam capazes de digerir algo tão resistente à ação enzimática quanto a lipofuscina. Além do mais, lembrei-me, sabíamos há décadas que micróbios do solo demonstram uma diversidade surpreendente em suas escolhas de comida.

Os cientistas ficaram interessados neste fenômeno nos anos 1950, quando notou-se que os níveis de muitos poluentes difíceis de degradar em locais contaminados estavam muito menores do que se esperaria. Uma grande parte da explicação acabou sendo o rápido desenvolvimento evolutivo de organismos que se reproduzem rapidamente como bactérias. Qualquer substância cheia de energia representa um banquete em potencial — e portanto, um nicho ecológico — para qualquer organismo que possua as enzimas necessárias para digerir este material e liberar sua energia armazenada. A presença de altos níveis de um material do tipo, portanto, cria um poderoso "impulso" evolucionário que impele o desenvolvimento evolutivo das enzimas necessárias nos microrganismos que entram em

contato com o material. E isto ocorre especialmente se a substância não é fácil de decompor, porque as chances são boas de que a maioria dos *outros* organismos na vizinhança *não* tenha as enzimas capazes de realizar esta degradação.

Em 1952 foi proposto que esse "impulso" poderia ser forte a ponto de garantir que, passando-se tempo suficiente, a evolução encontraria uma maneira de criar micróbios com a capacidade de digerir *qualquer coisa* que déssemos a eles que fosse ao mesmo tempo baseada em carbono e rica em energia de forma a ser uma fonte de combustível que valesse a pena. A isso foi dado o inesquecível nome de "princípio da infalibilidade microbiana". Embora isso tenha se mostrado um *pouco* exagerado — ninguém até agora encontrou um microrganismo que possa comer Teflon, por exemplo — estudos nas décadas seguintes tenderam a confirmar o princípio geral. Cientistas do *U.S. Geological Survey* (Serviço Geológico dos Estados Unidos) coletaram estudos de caso mostrando que microrganismos estavam decompondo quantidades significativas de uma variedade de poluentes químicos orgânicos no esgoto. Derramamentos de óleo, solventes clorados, pesticidas — seja o que for: bactérias do solo aprendiam como digerir quase tudo que era dado a elas, deixando somente resíduos inócuos como dióxido de carbono e água.

As primeiras tentativas dos cientistas de usar essa capacidade falharam pois estavam tentando *inventar* organismos sob medida, *imitando* o que a natureza já estava fazendo muito bem. Mas por fim, os pesquisadores perceberam que simplesmente não eram tão capazes (nem, mais precisamente, tão *rápidos*) quanto as forças da natureza. A partir dessas observações desenvolveu-se a *biorremediação*: a exploração da habilidade da evolução de gerar novas capacidades digestivas em microrganismos para a limpeza intencional de ambientes contaminados. "Superfund" foi o nome de uma iniciativa do governo dos Estados Unidos para estimular e comercializar a pesquisa em biorremediação.

Enquanto tomava meu café em Dresden, minha mente completou essa cadeia de pensamentos, voltando até minha reflexão original sobre o lisossomo como um sistema de descarte de resíduos tóxicos inadequado. O lisossomo *já* lida com os resíduos da célula usando enzimas para decompô-

los em seus constituintes. Porém, não está equipado com a habilidade de lidar com *todos os possíveis* resíduos. Isso é exatamente o que se esperaria a partir da teoria da evolução. Lembrem-se novamente de que, como discutimos no Capítulo 3, a evolução somente configura nosso corpo para durar o quanto seu nicho ambiental permitiria que durasse. No ambiente paleolítico no qual evoluímos, isso significava cerca de três décadas — muito menos tempo do que leva para a lipofuscina ou os agregados ateroscleróticos de colesterol se acumularem em níveis mortais.

Por este motivo, a evolução nunca se importou em equipar o lisossomo com enzimas feitas para lidar com esses resíduos, ao nunca haver tido uma razão boa o suficiente para fazê-lo. Porém, como vimos, parece muito provável que as forças evolutivas *tenham* impelido microrganismos do solo a desenvolverem essas habilidades de forma a explorarem uma nova fonte de combustível — uma questão, para eles, de sobrevivência básica. Não só a teoria da evolução e o "princípio da infalibilidade microbiana" fazem esta previsão, mas ela também parece ser confirmada pela ausência de grandes acúmulos de lipofuscina em locais de sepultamento coletivo: se não fosse assim, *todos* esses locais teriam um brilho assustador, em vez disso acontecer somente em filmes de terror cafonas.

De repente todas as ideias se juntaram. A faísca imaginativa da metáfora caiu no combustível de dados bem concretos dentro do ambiente rico em oxigênio da teoria da evolução, e um incêndio se espalhou pelo meu cérebro. Essas duas observações implicavam que poderíamos realizar um tipo de *biorremediação médica*, na qual identificaríamos as bactérias do solo que já limpam nosso lixo não degradado *após termos morrido*, determinaríamos quais são as enzimas que permitem às bactérias fazerem isso e então colocaríamos essas enzimas nos lisossomos *de pessoas que ainda estivessem vivas e pudessem se beneficiar disso*. A **Figura 1** ilustra este ciclo.

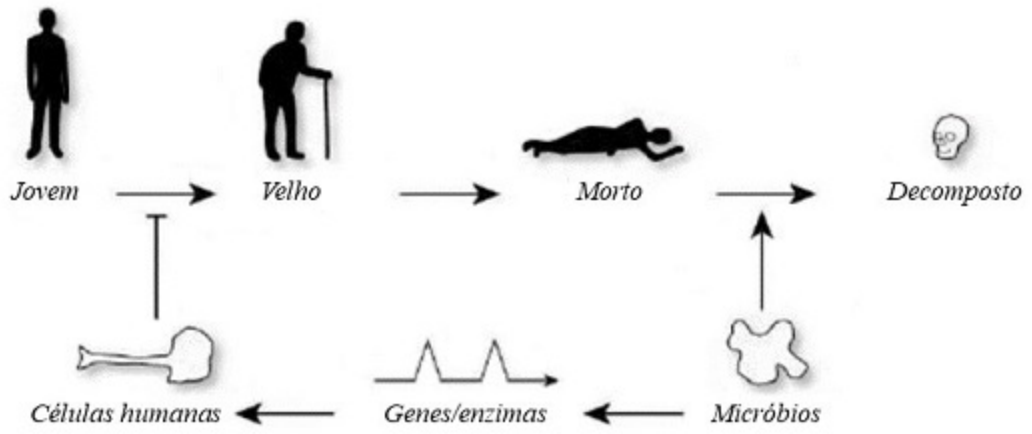


Figura 1. A biorremediação médica, utilizando as enzimas microbianas que transformam pessoas mortas em pessoas decompostas, poderia retardar, desde o começo, muitos dos processos que transformam jovens em velhos e por fim em mortos.

Essas enzimas dariam novos poderes a nossos centros de reciclagem celular, permitindo-lhes processar materiais que atualmente permanecem não degradados dentro de nós — não só prevenindo, mas *revertendo* seu acúmulo patológico. Nossos cérebros seriam limpos de emaranhados neurofibrilares; os macrófagos morrendo em nossas artérias se revigorariam, o que permitiria que limpassem as toxinas do LDL oxidado e que o tecido vascular necrótico finalmente cicatrizasse; *e os cegos voltariam a enxergar*. Células envelhecendo em todo o nosso corpo, que estão asfixiando-se em sua própria sujeira, ficariam limpas e novas de novo.

Normalmente, quando tenho uma ideia nova, dou-me alguns dias para tentar encontrar falhas nela antes de compartilhá-la com outras pessoas. Mas dessa vez eu me sentia extremamente confiante. Tirei meu nariz do copo de café, procurei pelo Dr. Brunk e o vi do outro lado do salão: gordinho, grisalho, sério mas com um quê de compaixão no semblante que o fazia parecer um ativista social contra o envelhecimento. Após alguns passos decididos eu já estava na sua frente.

"Escuta, Ulf" — eu disse rapidamente — "acabei de ter uma ideia fantástica..."

Um teste feito nas coxas

Eu estava um pouco desapontado com a reação de Brunk, apesar de não ter certeza de quanto do que eu estava vendo era um reflexo de sua avaliação sobre a viabilidade do esquema inteiro em oposição a sua ousadia inerente, ou de minha explicação confusa e recém-saída do forno. Talvez fosse só precaução nórdica. Independentemente do que fosse, estava claro que, embora não estivesse depreciando minha proposta, Brunk claramente não estava sofrendo uma combustão espontânea em seu cérebro vinda das minhas intensas ondas cerebrais.

Ainda assim, continuei a conversa e perguntei-lhe o que pensava sobre possíveis maneiras de realizar testes preliminares para avaliar a ideia. A primeira coisa — concordamos — seria testar a solidez da própria fundação do castelo de ideias que eu tinha acabado de construir: a ideia de que microrganismos do solo estão, de fato, rotineiramente digerindo lipofuscina em corpos. Felizmente, havia uma maneira relativamente simples de realizar este teste: coletar alguns microrganismos do solo em um local provavelmente "rico" em restos humanos, e então avaliar se conseguiam decompor lipofuscina *in vitro*.

Porém, o que se poderia pensar ser a parte simples — obter a lipofuscina necessária para avaliar as capacidades de bactérias de cemitérios — era na verdade quase impossível de realizar no mundo real. Há somente pequenas quantidades de lipofuscina na maioria de nossas células, e os tecidos nos quais há mais (como o coração) não estão tão prontamente disponíveis; assim, conseguir uma quantidade útil do material seria um desafio. Mas Brunk disse que poderia conseguir para mim um excelente substituto: lipofuscina *sintética* usada por pessoas que trabalhavam na sua área, que é criada simplesmente expondo-se a mitocôndria a radiação ultravioleta suficiente para induzir ligações cruzadas em suas proteínas de membrana. O lixo resistente resultante tem o mesmo espectro de fluorescência que a lipofuscina real, e parece ter também as mesmas propriedades físicas e químicas — o que já se esperaria, visto que a maioria dos especialistas acredita que a lipofuscina *é* em grande parte formada por restos de mitocôndrias inadequadamente degradadas, danificadas por radicais livres e deixadas estagnadas no lisossomo.

O próximo passo seria conseguir microrganismos de um solo que tivesse sido exposto a um grande suprimento de lipofuscina, para procurar por aqueles que, na minha hipótese, teriam sido responsáveis por decompor a lipofuscina. Minha mente já tinha saltado para o fato de que John Archer — o homem que mais tarde faria a piada do "cemitério brilhante" — estava trabalhando com biorremediação em Cambridge. Assim, ele conhecia bem as técnicas usadas por cientistas do ramo para isolar e cultivar cepas bacterianas capazes de digerir resíduos tóxicos clássicos, e para identificar e clonar os genes envolvidos na produção das enzimas responsáveis por esta habilidade. Se eu pudesse conseguir sua ajuda, poderíamos fazer a mesma coisa com hidrolases que digerem lipofuscina.

Tomb Raider ("Saqueadora de Túmulos")

Felizmente, John imediatamente ficou fascinado pela ideia toda e concordou em tentar realizá-la. Então, foi sua aluna de pós-graduação que estava, como uma boa cientista louca, no parque Midsummer Common no crepúsculo de um dia do final do verão, cavando o solo de uma antiga sepultura coletiva com uma espátula, procurando não corpos, mas criaturas minúsculas e misteriosas que possuem o poder de transformar o lixo agregado mais resistente de nossos corpos em adubo.

A sensação de imersão em um livro de terror gótico só durou um momento. Após o solo ser colhido e levado ao laboratório, John e sua aluna isolaram os micróbios e os colocaram em placas de petri com a lipofuscina sintética como sua única fonte potencial de comida. Então, esperamos para ver se a força da seleção natural revelaria a existência de cepas capazes de sobreviver com uma dieta de lipofuscina pura.

Quase imediatamente, os micróbios que tínhamos isolado começaram a exibir o característico brilho vermelho da lipofuscina sob a luz fluorescente dos microscópios especializados. Isso ainda não significava um sucesso, porque só indicava que os micróbios estavam *engolindo* o material; não estavam necessariamente *digerindo-o*. Mas não demorou muito para que claras diferenças começassem a surgir entre as diferentes cepas. A maioria

das colônias de micróbios estava em um estado de crescimento paralisado, não conseguindo prosperar devido à falta de alimento. Mas algumas delas estavam claramente apreciando um banquete macabro: suas quantidades estavam crescendo rapidamente à medida que suas enzimas hidrolíticas lentamente decompunham a gosma resistente em componentes úteis, despedaçando suas ligações químicas orgânicas complexas para liberar a energia estocada. Em um curto prazo, já tínhamos uma amostra de microrganismos equipados com enzimas que podiam digerir a lipofuscina da mesma maneira que as enzimas em nossos estômagos digerem um bife.

A hipótese tinha sido confirmada. O desafio seguinte seria mover essas enzimas para os nossos próprios lisossomos. Ninguém fez isso ainda, e de fato em um determinado sentido a tarefa está exatamente onde estava quando terminei meu trabalho com John Archer. Felizmente, porém, não precisamos criar uma área completamente nova da medicina para ir adiante com esta ideia (que a partir de agora chamarei de "LysoSENS"), porque a biotecnologia fundamental necessária para realizá-la já está em utilização na clínica médica. Médicos pioneiros já estão há vários anos introduzindo enzimas lisossômicas "estrangeiras" em pacientes — não por causa do envelhecimento, mas por causa de doenças de depósito lisossômico.

Limpando o ralo

Doenças de depósito lisossômico (DDLs) — as síndromes que hoje sabemos serem o resultado de mutações em genes que codificam o nosso conjunto *normal* de enzimas lisossômicas — já eram conhecidas décadas antes dos pesquisadores descobrirem o que as causava. Quando sua origem ficou clara, porém, uma forma de tratar a maioria das DDLs tornou-se evidente: a *terapia de reposição enzimática* (TRE — não confundam essa abreviatura com a terapia de reposição de *estrogênio*). Em pessoas que não têm uma enzima para algum resíduo metabólico comum, resíduos celulares não degradados se acumulam dentro do lisossomo (e também fora dele, no corpo principal da célula), e como resultado inevitável ocorre a disfunção celular. Portanto — raciocinou-se — se a enzima correta pudesse ser entregue ao lisossomo, o centro de reciclagem celular retornaria a seu

funcionamento normal, o lixo acumulado seria decomposto, as células voltariam a ser saudáveis e os pacientes poderiam levar uma vida normal.

Após algumas décadas de trabalho, vítimas de três das mais comuns DDLs são hoje tratadas com sucesso com terapias desse tipo. Por exemplo, há cerca de 4.000 pessoas que hoje em dia têm vidas normais apesar de terem a doença de Gaucher, graças a injeções regulares da enzima lisossômica que suas células não são capazes de produzir por si mesmas. O processo de desenvolvimento de fármacos tem sido razoavelmente claro, apesar de desafiador tecnicamente. Doença após doença, os pesquisadores identificaram a enzima cuja ausência causava o transtorno; modificaram-na de diversas maneiras para que pudesse ser injetada, absorvida pelas células e entregue aos lisossomos dos pacientes, onde funcionam exatamente como a mesma enzima funciona no restante das pessoas quando é produzida por suas próprias células; e observaram os sintomas desaparecerem, as vidas serem prolongadas, e as vítimas serem capazes de viver a vida que o resto de nós pode ter.

Evidentemente, todos enfrentamos esse mesmo problema fundamental no caso das doenças por disfunção lisossômica de *longo prazo*: em algum momento, todos sofreremos de "doenças de depósito lisossômico" *relacionadas à idade* (como doenças neurodegenerativas ligadas à idade, degeneração macular e aterosclerose), mesmo que só uma pequeníssima parte da população seja afetada pelas atualmente reconhecidas DDLs *congênitas* (doença de Gaucher e outras do tipo). Embora as *origens* exatas dos dois tipos de DDLs sejam diferentes (nas DDLs congênitas, a origem são mutações genéticas raras em genes para hidrolases lisossômicas que são parte do legado evolutivo padrão de nossa espécie, enquanto que nas DDLs relacionadas ao envelhecimento, a origem é nunca termos desenvolvido evolutivamente as enzimas necessárias para decompor emaranhados neurofibrilares, A2E, etc.), a *natureza molecular* das DDLs congênitas e relacionadas ao envelhecimento é essencialmente a mesma — e como bioengenheiros antienvelhecimento, isso é suficiente para que possamos fazer nosso trabalho, que é limpar os danos moleculares acumulados. Para alcançar este objetivo, teremos que enfrentar uma série de desafios específicos. Felizmente, em todos os casos temos opções disponíveis com as quais já temos experiência, ou para as quais soluções já

claramente à vista estão sendo desenvolvidas por pesquisadores de outras áreas da biomedicina.

Primeiro desafio: identificar enzimas adequadas

Nossa incursão de "roubo de túmulos" no parque Midsummer Common provou que existem enzimas que degradam restos de mitocôndrias cheios de ligações cruzadas, sendo que estes restos, acredita-se, são individualmente o maior componente na formação da lipofuscina. Porém, ainda não sabemos exatamente qual enzima ou grupo de enzimas está fazendo o trabalho. Além disso, enzimas que degradam essa lipofuscina sintética não serão suficientes: também temos que identificar outras enzimas que lidem com os resíduos que entopem os lisossomos em uma variedade de tecidos e que estão associados a diversos estágios de doenças.

Isso não significa, necessariamente, encontrar enzimas que degradem qualquer tipo conhecido de agregado, como os emaranhados neurofibrilares. Como expliquei anteriormente, as bagunças que vemos não são necessariamente o que está causando os problemas: elas podem ser a fumaça em vez do fogo em si. Por exemplo, é possível que algum *outro* tipo de lixo seja na verdade o responsável por alimentar o sistema e, portanto, os agregados que se acumulam como um monte de lixo nas ruas sejam simplesmente o resultado do lisossomo não conseguir lidar com sua carga normal. Na verdade, o problema pode nem ser a presença de materiais não degradáveis: em diversas doenças, alguns pesquisadores mostraram evidências que sugerem que o problema é uma substância (por exemplo, A2E na degeneração macular) que diretamente inibe a atividade da bomba responsável por manter o lisossomo ácido o suficiente para que suas enzimas funcionem.

Felizmente, novamente não precisamos nos incomodar com isso. Mais uma vez, temos que lembrar que nosso trabalho não é desmembrar as minúcias do metabolismo, mas limpar danos relacionados ao envelhecimento. Para fazer isso, podemos seguir o exemplo dos especialistas em biorremediação:

jogar enzimas no problema até o problema ser solucionado (o funcionamento normal lisossômico ser restaurado), e então identificar a enzima responsável. Em princípio, essa é uma tarefa simples — mas quando a área da biorremediação primeiramente começou a fazer isso 30 anos atrás, foi necessário muito trabalho duro e demorado para de fato determinar-se quais das centenas de enzimas em uma cepa de microrganismo eram responsáveis por decompor os resíduos que eram alvo do processo.

Uma das minhas razões para estar otimista, portanto, é o fato de que muito progresso *foi* feito naquela época — e hoje em dia, temos ferramentas moleculares muito mais sofisticadas disponíveis para o trabalho. Uma delas é um método chamado *caracterização molecular*, mas esse nome é um pouco enganoso***. Ele sugere encontrar uma característica identificadora clara e única de um indivíduo — como uma impressão digital — e então encontrar o indivíduo que tem essa mesma característica. Em vez disso, a caracterização molecular está baseada no fato de que membros de uma família de organismos coesa tendem a carregar genes com sequências amplamente similares, e que (similarmente) genes para uma variedade de enzimas com funções amplamente similares dentro de uma comunidade do tipo também tendem a ter trechos de código similares.

Isso nos permite selecionar os genes (e portanto, as enzimas) de interesse a partir de duas frentes distintas. Uma opção é focar em uma *classe* de enzimas cujos genes codificadores estamos procurando (neste caso, enzimas hidrolases), e então procurar por genes que se adequem ao padrão geral e sejam expressos em grande quantidade quando o organismo originário está se banqueteando com o conteúdo de lisossomos disfuncionais. A outra opção é identificar, dentro de uma comunidade de organismos, quais organismos específicos estão prosperando mais quando só se dá esse conteúdo como alimento — e, portanto, quais carregam os genes que codificam essas enzimas que mais efetivamente desmembram o conteúdo lisossômico.

Outra ferramenta poderosa a nosso alcance são os *microarranjos de DNA* ou *chips de DNA*: são ferramentas que identificam, em tempo real, quais genes em um organismo estão sendo ativamente expressos em um

determinado momento. Portanto, se pudermos isolar cepas que estão prosperando com uma dieta de dejetos lisossômicos, poderemos sequenciar suas bibliotecas genéticas, e então testar quais desses genes estão sendo usados intensamente quando esses microrganismos estão se banqueteando com os resíduos.

Podemos também usar técnicas que nos permitem "silenciar" (ou seja, *remover*) genes específicos dessas cepas, e então testá-las novamente. Se silenciarmos um gene em uma determinada cepa de micróbios e verificarmos que os mutantes passam fome com uma dieta que anteriormente era para eles como o paraíso de um glutão, poderemos inferir que o gene em questão codifica uma proteína que é essencial para a sequência de processos envolvidos em digerir esses materiais. Poderemos então identificar esses genes e verificar se as enzimas que codificam são aquelas cruciais para reforçar o ponto fraco de nosso arsenal hidrolítico humano.

Segundo desafio: colocá-las nas células

Assim que tivermos enzimas disponíveis para fazer o trabalho, teremos que encontrar maneiras de colocá-las dentro das células que as necessitam. Nem todos os tipos de células terão os mesmos tipos de resíduos: como vimos acima, estágios particulares de doenças são caracterizados por resíduos agregados específicos, e isso (como é especialmente provável no caso do A2E na degeneração macular) ocorre devido aos caminhos metabólicos específicos que os produzem. A intensidade do esforço que teremos que fazer para enfrentar este desafio dependerá de como, exatamente, as colocaremos no corpo — e temos novamente diversas opções para isso.

Atualmente, por exemplo, médicos tratam pacientes com DDLs injetando de forma intravenosa formas modificadas de sua enzima lisossômica faltante. É claro que a enzima não faria nenhum bem ao paciente se ficasse só passeando na corrente sanguínea, podendo até causar algum dano se estivesse ativa (pois poderia começar a atacar proteínas funcionais), e por isso as enzimas são modificadas de forma a garantir que se dirijam aonde são necessárias. Primeiro, elas são direcionadas às células corretas. Na

doença de Gaucher, por exemplo, os *macrófagos* são especialmente vulneráveis à falta da enzima que causa a doença. Assim, a enzima é acoplada a moléculas de direcionamento que já são reconhecidas pelo macrófago como passaportes para entrada. A mesma estratégia poderia, portanto, ser utilizada para direcionar enzimas necessárias para eliminar as substâncias que fazem com que os lisossomos dos macrófagos fiquem disfuncionais na aterosclerose.

Este método tem a vantagem de ser relativamente simples para implementar a curto prazo e de já ser usado para tratar uma doença reconhecida (de forma que existe muita experiência prática e clínica com a técnica básica que podemos aproveitar). Ele tem, porém, muitas limitações. Há, especialmente, uma grande dificuldade para usá-lo para mover enzimas através da protetora *barreira hematoencefálica*, que é um escudo altamente efetivo conformado para proteger o cérebro contra a exposição às muitas substâncias potencialmente tóxicas presentes na corrente sanguínea. Obviamente, injetar enzimas que não podem alcançar o cérebro limita severamente os benefícios — e esse problema representa uma barreira quase intransponível para seu uso no tratamento de doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento. Mesmo hoje em dia, alguns pacientes com doença de Gaucher desenvolvem complicações neurológicas como resultado da deficiência enzimática, e hidrolases injetadas são de pouca ajuda para esses pacientes.

Felizmente, os cientistas estão avançando quanto a formas de mover proteínas através da barreira hematoencefálica — e, no futuro, provavelmente teremos sistemas de entrega muito melhores. Em um prazo relativamente curto, devemos ser capazes de desenvolver uma forma de *terapia celular*, que envolveria inocular no paciente células que produzissem a enzima necessária e a secretassem na corrente sanguínea ou no fluido que fica em volta das células.[16] Isto seria, portanto, como uma versão biológica de um adesivo de nicotina, fornecendo uma dose contínua da enzima. E poderia ser extremamente útil: hoje em dia, pacientes com DDLs dependem de injeções regulares de enormes quantidades de sua enzima necessária, e é possível que simplesmente a quantidade das (várias) enzimas necessárias para combater todos os tipos de disfunções lisossômicas causadas pelo envelhecimento ou por doenças relacionadas ao

envelhecimento possa tornar as injeções impraticáveis. Um motivo pelo qual tanta enzima seria necessária é que algumas dessas enzimas são proteases — ou seja, elas decompõem proteínas — mas enzimas são proteínas, de forma que as proteases no lisossomo na verdade destroem a si mesmas e umas às outras.

E, evidentemente, o ideal seria modificar nossas próprias células usando terapia genética somática, introduzindo DNA para instruir as células relevantes a produzirem justamente as enzimas de que precisam para serem saudáveis. Isso, e também a opção da terapia celular, ainda estão muito longe da clínica médica antienvelhecimento — mas novamente, felizmente, os principais obstáculos serão primeiramente enfrentados para uma variedade de doenças mais reconhecidas, desde a anemia falciforme até a síndrome da imunodeficiência combinada grave que cria "bebês bolha". Assim, provavelmente poderemos pegar carona nessas pesquisas até certo ponto. De fato, assim que a terapia genética somática estiver disponível para uso no tratamento de doenças genéticas relativamente comuns, sem dúvida ela será usada por pesquisadores de DDLs como uma forma de repor os genes para as hidrolases lisossômicas ausentes em seus pacientes. Novamente, o uso específico da terapia genética para fornecer melhores soluções para pacientes de DDLs será uma fonte útil de informação e colaboração para desenvolver uma versão de terapia genética para o projeto LysoSENS.

Terceiro desafio: colocá-las nos lisossomos

Este terceiro desafio é similar ao segundo: as enzimas lisossômicas não nos farão nenhum bem — e provavelmente podem até nos causar alguns problemas — se entrarem (ou, no caso da terapia genética, se forem sintetizadas) dentro das células onde são necessárias mas não forem então levadas ao lisossomo onde o lixo se acumula e onde há a acidez de que necessitam para funcionar. Novamente, uma solução em potencial já está em uso no tratamento das DDLs: o uso de moléculas do açúcar *manose-6-fosfato*, que são reconhecidas e absorvidas — junto com sua carga — pelo lisossomo.

Mas também nesse caso, estamos aprendendo a preparar algumas outras cartas na manga. Poderíamos ser capazes de usar uma solução alternativa, transformando um sistema de direcionamento que é atualmente usado para garantir que *resíduos* sejam entregues ao lisossomo em um método para enviar *enzimas* para o coração do mesmo sistema (esse sistema chama-se *autofagia mediada por chaperonas*). Os lisossomos absorveriam a enzima como se fosse um dos diferentes tipos de resíduos celulares, mas em vez disso estariam incorporando uma hidrolase capaz de preservar e restaurar seu funcionamento normal.

Poderíamos também tirar proveito de sistemas de entrega que já são usados no organismo do qual originalmente teríamos isolado as enzimas em questão. A biorremediação tipicamente usa bactérias porque elas digerem sua comida rapidamente. Fungos, ao contrário, são geralmente vistos como lentos demais para agir e crescer para que possam fornecer soluções viáveis para manchas de óleo ou locais contaminados com derramamento de substâncias químicas. Mas tratando-se de um problema de acúmulo lento de resíduos tóxicos em pouca quantidade, como a falência lisossômica relacionada ao envelhecimento, essas questões não seriam um problema. A vantagem de usar fungos é que eles — assim como nós e diferentemente das bactérias — têm uma estrutura própria parecida com o lisossomo chamada *vacúolo*, que tem muitas das características chave da estrutura humana equivalente (incluindo, por exemplo, a necessidade de um ambiente ácido interno para funcionar corretamente). Enzimas tiradas dessas fontes, portanto, podem já vir equipadas com várias características que seriam úteis para o projeto LysoSENS em humanos.

Quarto desafio: possíveis efeitos colaterais

Mesmo quando tivermos maneiras de entregar enzimas úteis aos lisossomos das células afetadas, ainda teremos que enfrentar o desafio chave de evitar que a intervenção em si nos cause danos. Um problema em potencial é que as enzimas em questão poderiam, como foi sugerido anteriormente, também ser ativas em outro lugar além do lisossomo. Uma razão para se supor que isso não será um grande problema é o fato de que, como já mencionei algumas vezes, as enzimas lisossômicas geralmente necessitam um meio

bastante ácido para funcionar adequadamente, e assim elas provavelmente serão praticamente inativas no corpo principal da célula.

Porém, poderíamos também modificar ainda mais a enzima de forma que ela só se tornasse ativa após ter sido absorvida pelo lisossomo. Uma modificação possível desse tipo seria acoplar uma sequência prolongada de aminoácidos que evitariam que a enzima ficasse ativa, mas que seria cortada pelas enzimas presentes e ativas no lisossomo, liberando a forma ativa para funcionar em seu local de destino. Este conceito parece bastante complicado, mas já é usado pela célula para entregar de forma segura alguns membros do conjunto padrão de enzimas lisossômicas humanas, e portanto esta técnica deve ser adaptável sem excessiva dificuldade.

Um outro problema em potencial é que a enzima possa causar uma reação imunológica, assim como qualquer proteína "estrangeira" poderia causar. Porém, a experiência com as DDLs sugere que isto não será um problema tão grande como se esperaria de início. Lembrem-se de que para uma pessoa que nasceu sem a capacidade de produzir as enzimas hidrolíticas que o resto de nós produz, essas proteínas são tão "estrangeiras" quanto as hidrolases microbianas serão para todos nós. Normalmente, aprendemos a tolerar as proteínas de nosso próprio corpo porque nosso sistema imunológico é exposto a elas bem cedo em nosso desenvolvimento pré-natal e infantil, o que permite que ele as reconheça como "parte do corpo". Ao nunca terem passado pelo processo de exposição a tais proteínas cedo na vida (porque sem o gene, a proteína não pode ser construída), os pacientes com DDLs não têm tolerância imunológica a elas. E nesses pacientes, reações imunológicas de fato ocorrem. Mas, tranquilizadoramente, elas são sempre leves, e diminuem com o tempo. Aparentemente, isto ocorre porque as terapias de reposição enzimática entregam enzimas ao lisossomo de uma forma que não permite que a célula as capture e deixe em exibição na superfície da célula, alertando um desconfiado sistema imunológico de sua presença.

Além disso, mesmo se a experiência com enzimas recentemente introduzidas não for a mesma (por exemplo, se acabarmos por ter razões para usar a terapia genética e a autofagia mediada por chaperonas em vez da terapia de reposição enzimática), não estaremos necessariamente

encalhados. Diminuir uma resposta imunológica excessiva é uma parte necessária de muitos procedimentos médicos, desde transplantes de órgãos até medicamentos diários para alergia, e estamos ficando melhores nisso com o passar do tempo. Poderíamos também, em algum momento, ser capazes de produzir a proteína dentro da medula óssea, como já foi feito com algumas enzimas lisossômicas; isso também poderia ajudar a induzir tolerância, por causa do papel das células da medula óssea em nossa imunidade.

Dentro e fora

Como podem ver, há vários obstáculos para se superar antes de sermos capazes de usar enzimas hidrolíticas novas para limpar o lixo em nossas células, evitando ou revertendo muitos dos problemas de saúde mais debilitantes da idade avançada. Porém, como mostrei, para todos esses problemas aparentemente existem soluções perfeitamente plausíveis que já estão em uso no tratamento das DDLs reconhecidas (as congênitas) ou que têm claras rotas de implementação que estão sendo intensamente estudadas por pesquisadores de todo o mundo. Uma vez identificadas as enzimas que necessitamos hoje, uma terapia de primeira geração poderá parecer-se bastante com a terapia de reposição enzimática para as doenças de depósito lisossômico existente hoje em dia: cara, inconveniente, e de escopo limitado, mas que salva vidas. E então, com o passar do tempo, melhoraremos progressivamente a terapia, tornando-a mais abrangente e aumentando sua segurança e eficiência em sintonia com o avanço da terapia genética e de outras tecnologias facilitadoras que também serão utilizáveis nos tratamentos de DDLs.

Assim como em casos anteriores, a busca por esta solução dependerá de uma síntese interdisciplinar da pesquisa realizada em áreas que aparentemente têm muito pouco a ver com o envelhecimento, e de trabalhos originais feitos por cientistas dedicados à meta de adaptar as tecnologias existentes aos novos problemas associados com o processo do envelhecimento. O que é claramente necessário é fazer com que capital privado e público sejam investidos na metade final da equação, que sofre de uma séria falta de investimento de dólares e de mentes, e sem isso o maior

assassino de todo o mundo moderno continuará a aleijar, torturar e matar os seres humanos a nossa volta em novas levas enormes todos os dias.

Deixem-me agora mudar o foco do lixo que fica *dentro* de nossas células para parte do lixo agregado que *cobre* nossas células, explicando quão nocivo ele é, o que podemos fazer em relação a isso e como as ameaças que ele impõe à saúde — e as soluções terapêuticas — estão intimamente ligadas ao problema da disfunção lisossômica que estivemos abordando aqui.

OceanofPDF.com

8

Libertando-se das teias de aranha celulares

Nossas células e, portanto, nossos corpos, são progressivamente danificados por lixo derivado de proteínas que se junta com o passar dos anos no espaço entre as células. O mal de Alzheimer é talvez a doença mais conhecida associada a este fato, mas há outras que são igualmente fatais. Entretanto, há uma saída à vista para a ciência médica e a nossa saúde: pesquisas recentes e muito promissoras demonstram que a ciência pode direcionar nosso próprio sistema imunológico contra esse perigoso material.

No capítulo anterior, tratei do lixo que se acumula *dentro* de nossas células com a idade — como ele contribui para o processo biológico do envelhecimento e o que pode ser feito para eliminá-lo. Neste capítulo, o foco é o lixo que se acumula *fora* de nossas células e tecidos, emaranhando-os em teias de proteínas danificadas, prejudicando seu funcionamento, e contribuindo para o envelhecimento e o desenvolvimento de doenças relacionadas ao envelhecimento.

A maior parte do lixo do qual trataremos é algum tipo de *amiloide*. Quando digo "amiloide", é claro que quase todo mundo pensa na *proteína beta amiloide* (também chamada só de "beta amiloide") que se acumula na forma das "placas senis" cerosas aglomeradas em torno das células do cérebro das pessoas com o mal de Alzheimer. Porém, muitas outras doenças menos conhecidas (*amiloidoses*) também têm em sua origem agregados proteicos anormais desse tipo. A maioria dos amiloides são cadeias de moléculas que funcionam como armadilhas para células, e essas cadeias iniciam sua

existência como proteínas saudáveis já presentes naturalmente em nosso sangue ou no fluido que banha nosso cérebro. Muitos tipos de proteínas podem se tornar amiloides sob as devidas (infelizes) circunstâncias, incluindo a *imunoglobulina de cadeia leve*, um componente chave dos anticorpos de nosso sistema imunológico; a proteína *transtirretina*, que é responsável por transportar hormônios da tireoide em nosso sangue; e uma pequena proteína — *polipeptídeo amiloide das ilhotas*, ou IAPP, também chamado de *amilina* — que ajuda o corpo a regular o nível de açúcar no sangue junto com a insulina.

O que transforma essas proteínas em armadilhas que tiram a vida de células e órgãos é a forma como elas se *enovelam*. Proteínas com enovelamento incorreto são aquelas que ficaram torcidas em uma configuração incorreta de uma maneira que faz com que formem interações tóxicas umas com as outras, ou com outros constituintes da célula. As que causam as doenças amiloides têm sítios em suas estruturas que, se expostos, rapidamente se grudam a outras proteínas do mesmo tipo, fazendo com que se liguem umas às outras em uma sinistra cadeia auto-organizada. Esses sítios aderentes são normalmente mantidos *dentro* do enovelamento complexo da arquitetura tridimensional da proteína, justamente para evitar que interações desse tipo ocorram. O enovelamento incorreto expõe esses locais, iniciando a tecedura de uma teia enforcadora de células.

Muitas das doenças amiloides ocorrem porque as vítimas têm genes falhos que produzem versões defeituosas dessas proteínas. Em algumas dessas enfermidades, a mutação introduz falhas fatais na estrutura da própria proteína, fazendo com que se abra em locais inapropriados de sua estrutura, expondo seu sítio chave "aderente". Outras dessas doenças envolvem mutações em enzimas que normalmente cortam a proteína em unidades funcionais quando esta emerge do maquinário de montagem de proteínas da célula. Essas mutações fazem com que as enzimas cortem perto demais do sítio crucial, novamente libertando-o da influência restritiva do resto da conformação normal da proteína. Uma outra causa para amiloidoses congênitas são erros nas proteínas chaperonas cujo trabalho é auxiliar a proteína emergente (e potencialmente amiloidogênica) a assumir uma forma final segura e não amiloidogênica.

Porém, além dessas doenças *hereditárias* de enovelamento incorreto de proteínas, há também amiloidoses *universais* — doenças que não resultam de mutações, mas da vulnerabilidade fundamental que as proteínas enfrentam no decorrer de seu trabalho crítico no turbilhão molecular da bioquímica celular. Com radicais livres, açúcares (açúcares? Sim, veja o Capítulo 9) e vibrações constantemente interagindo com elas, as proteínas acabam por ser torcidas fora de sua forma repetidas vezes de uma maneira que as abre, transformando-as na origem de uma fibra amiloide. Uma vez que uma dessas proteínas se forma, ela pode às vezes retorcer o formato de outras proteínas ao conectar-se a elas, expondo outro sítio e formando o núcleo de uma fibra amiloide sempre em expansão. Um exemplo disso acontecendo rapidamente é observado em pessoas com falência renal, quando o corpo para de excretar a *beta-2-microglobulina* pela urina. A beta-2-microglobulina normalmente é uma proteína perfeitamente saudável que ajuda o corpo a distinguir suas próprias células das células de bactérias ou de outros microrganismos. Mas sem ser regularmente excretada, os níveis dessa proteína começam a subir excessivamente, e em um certo ponto chegam a uma concentração tão alta que começam espontaneamente a se aglutinar, formando depósitos de amiloide.

De fato, o professor de Cambridge Chris Dobson, que passou sua vida acadêmica estudando doenças de enovelamento incorreto de proteínas, diz que "podem ser encontradas condições em que aparentemente *qualquer* proteína pode formar fibras amiloides [ênfase minha] (...) apesar de que a propensão a formar tais estruturas sob determinadas circunstâncias pode variar muito dependendo da proteína".[1] Com o tempo, essas fibras se acumulam a níveis potencialmente patológicos, enrolando-se em volta de nossas células e órgãos, enforcando-os como se fossem muitas trepadeiras.

Grilhões mentais

A maioria dos pesquisadores hoje em dia acredita que os horrores do mal de Alzheimer podem em grande parte estar ligados ao processamento anormal de uma molécula chamada *proteína precursora de amiloide* (APP), que quando é processada corretamente é saudável para o corpo. O cérebro produz a APP, e ela é necessária para *algumas* funções essenciais em nosso

corpo. Ironicamente, a APP processada corretamente, na verdade, parece ser necessária para muitas das atividades chave dos neurônios saudáveis, como sua capacidade de renovar seus circuitos em resposta ao aprendizado e de fazer crescer as ramificações de "cabos elétricos" (*neuritos*) que lhes permitem falar uns com os outros.

Quando as coisas funcionam bem, a APP é produzida no corpo principal da célula e enviada para ser processada pela *alfa-secretase*, uma enzima do tipo das *endopeptidases*. O resultado é a criação de duas moléculas, uma das quais permanece na membrana dos neuritos do neurônio, enquanto que a outra é liberada no fluido dentro da célula. A APP *não pode* formar o terrível beta amiloide ao ser processada pela alfa-secretase. Após este processamento, um dos fragmentos é cortado novamente, por uma outra enzima chamada *gama-secretase*.[2]

A APP só se torna perigosa quando, em vez de ser cortada pela alfa-secretase, é cortada por engano por uma enzima diferente, mas relacionada, chamada *beta-secretase*.[3] A beta-secretase, assim como a APP, não é uma vilã: ela tem uma posição adequada na "fábrica" celular, como parte de uma *outra* linha de montagem celular, distinta da que lida com a APP. Nesta linha de montagem, a beta-secretase realiza cortes essenciais na estrutura de *outras* proteínas que têm uma certa semelhança molecular com a própria APP. Mas se a beta-secretase realiza essa mesma ação na APP, ela a corta no lugar errado. Isso distorce a conformação da proteína e cria uma molécula com uma atividade totalmente diferente dentro da célula.

É como se a beta-secretase fosse um trabalhador prestativo demais que, ao cruzar a planta da fábrica na volta do almoço, visse uma APP em uma linha de produção paralisada e a confundisse com uma peça com a qual normalmente trabalha. Não vendo nenhuma alfa-secretase à sua volta, e achando que sabe o que o produto semiacabado necessita, a beta-secretase decide fazer um favor à alfa-secretase encarregando-se de um pouco de sua carga de trabalho. Após golpear um pouco com seus martelos moleculares, a beta-secretase joga o fragmento de APP — agora sutilmente deformado — de volta na linha, onde ele por fim chega até a gama-secretase. E como a gama-secretase é uma enzima atarefada, está focada demais em seu trabalho para perceber a mudança, e corta o fragmento de

APP distorcido como faria se a alfa-secretase tivesse feito as modificações *adequadas*. O beta amiloide é o produto desta sequência errada — a clivagem sequencial pela beta e gama-secretase em vez da alfa e gama-secretase.

Quando processado corretamente, o componente do meio da APP (que fica entre os sítios de clivagem da alfa e da gama-secretase) fica com uma forma parecida com uma mola espiral esticada — uma conformação chamada de *alfa-hélice*. Mas graças à interferência molecular da beta-secretase (e à cooperação involuntária da gama-secretase), este fragmento perde sua forma normal — e, assim como aconteceria se acidentalmente se cortasse uma mola muito tensionada com alicates, o corte incorreto da APP faz com que o fragmento se volte contra si mesmo, criando uma forma como de um grampo de cabelo dobrado (uma *folha-beta*) que dá ao beta amiloide sua *aderência* molecular fatal que caracteriza as proteínas amiloides.

Uma vez liberados pela gama-secretase, os fragmentos individuais (*monômeros*) de beta amiloide inicialmente flutuam livremente pelo cérebro. Porém, logo entram em contato com outros monômeros, e sua "aderência" faz com que grudem uns nos outros tornando-se unidades maiores (mas que neste ponto ainda flutuam livremente) chamadas *oligômeros*. Esses filamentos fibrosos, por sua vez, também grudam uns nos outros formando filamentos ainda mais compridos, que em certo momento ficam tão grandes e complexos que não conseguem mais continuar dissolvidos nos fluidos do cérebro, e se precipitam nos espaços entre os neurônios formando as notórias placas. Em um microscópio, essas teias nocivas para a mente podem ser observadas estendendo-se até a equipe de suporte que cuida dos neurônios (as *células da glia*) e inclusive nos neuritos (o sistema de fios que mencionei anteriormente).

Algumas pessoas produzem quantidades anormalmente altas de beta amiloide porque herdaram mutações que fazem com que seus corpos produzam muita APP (aumentando assim as chances de que as enzimas problemáticas encontrem as moléculas de APP e por engano cortem sua estrutura) ou codifiquem enzimas secretase defeituosas que não são tão boas em fazer seu trabalho seletivo quanto as variedades mais comuns. Porém, como *todos* temos tanto a APP quanto as enzimas que podem de vez

em quando transformá-la em beta amiloide, *todos* produzimos beta amiloide, e havendo uma constante produção do material, uma determinada quantidade daquele precursor de amiloide está fadada a ser cortada da maneira errada ocasionalmente. Quando isso ocorre, é só uma questão de tempo até que se acumule o suficiente para formar as típicas placas de Alzheimer — e, de fato, todos temos pelo menos um pouco de placas em nosso cérebro quando chegamos aos últimos anos da meia-idade.

Portanto, como outros danos do envelhecimento, as placas de beta amiloide simplesmente se acumulam com o passar do tempo, e é razoável supor que ocorre uma deterioração neurológica quando se alcança um patamar crítico. Isso é provavelmente a razão pela qual, na maioria dos casos, o mal de Alzheimer não é hereditário, mas ocorre esporadicamente na população: a bioquímica em que ele se baseia é simplesmente parte do tipo de organismo que somos, vivendo no tipo de universo em que vivemos. Fatores de risco derivados do estilo de vida e a maioria das predisposições genéticas apenas determinam quão cedo em nossa vida o processo começa a deteriorar nosso intelecto e nossa identidade.[4] Isso também explica por que, com exceção de um número muito pequeno de casos hereditários de início precoce, quase ninguém que esteja no início da meia-idade ou seja ainda mais jovem que isso tem Alzheimer, e também por que a incidência da doença *dobra* a cada cinco anos depois dos 65 anos de idade, de forma que as vítimas se acumulam exponencialmente com a idade, como os grãos de arroz no tabuleiro de xadrez do imperador na antiga fábula. Nosso cérebro está lentamente sendo emaranhado em placas de beta amiloide — a questão é somente em que momento alcançaremos o patamar depois do qual nosso cérebro não conseguirá funcionar suficientemente bem para manter a vida e a identidade que passamos tantos anos construindo. Se não surgir alguma terapia inovadora radical, *todos nós* seremos afetados pela demência do Alzheimer se alguma outra coisa não nos matar antes.

"Oh, cativo, aprisionado e duplamente acorrentado..."*

O beta amiloide também causa dano cerebral e morte de muitas pessoas que nunca chegaram a desenvolver o mal de Alzheimer. Isso porque além de se acumular nos *neurônios* do cérebro, o beta amiloide também se liga às superfícies internas dos *vasos sanguíneos*. A doença resultante, chamada *angiopatia amiloide cerebral* (AAC), é decorrente da formação de crostas nessas tubulações de oxigênio e nutrientes, o que as enfraquece e reduz sua capacidade de flexionar-se em resposta à acentuação do fluxo do pulso. Isso deixa-as vulneráveis para se romperem em um derrame hemorrágico.

A AAC certamente é mais comum em pessoas com Alzheimer (cerca de um quarto de todos os pacientes sofrem dela como uma complicação), mas à medida que se envelhece ela se torna uma questão cada vez mais séria em pessoas que *não* foram afetadas pelo mal de Alzheimer. Somente 5% das pessoas tem AAC entre os 70 e os 79 anos, mas após a idade de 90 anos, mais da metade das pessoas está acometida por esta doença, e ela é responsável por cerca de 15% de todos os derrames hemorrágicos em pessoas com mais de 60 anos.

E ainda tem mais: o beta amiloide é só uma proteína deformada dentre várias. Há uma variedade de outras amiloidoses relacionadas ao envelhecimento que são menos conhecidas e menos reconhecidas como causa de morte e deficiência, e que também não parecem estar relacionadas com uma proteína mal formada *hereditária*, mas com o processo de danificação da versão *saudável* desta proteína na confusão do seu ambiente bioquímico. A *amiloidose cardíaca senil* é um exemplo. Como podem supor, essa enfermidade é mais claramente caracterizada pelo acúmulo de fibras amiloides no coração, apesar dela danificar também os pulmões, o fígado e os rins. Este acúmulo interfere no batimento regular do coração, e pode causar insuficiência cardíaca. As fibras são constituídas por *transtirretina* — o condutor de carruagem de hormônios da tireoide que mencionei anteriormente — e apesar de *poderem* surgir por causa de uma versão mutante da proteína, também podem resultar (em uma velocidade menor) dos danos à forma proteica que a maioria de nós possui.

Assim como o nome indica, a amiloidose cardíaca senil é uma doença fortemente relacionada ao envelhecimento — primeiramente aparecendo

em pessoas com mais de 70 anos, e encontrada em níveis patológicos em cerca de um quarto das pessoas com mais de 90 anos. Assim como no caso do mal de Alzheimer, se todos vivermos tempo suficiente sem que outra coisa nos mate antes, teremos nossas vidas retiradas de nossos corações por esta forma de dano do envelhecimento. Esta doença é conhecida como uma causa contribuinte comum na morte dos "realmente velhos", de forma que cerca de metade das pessoas com mais de 90 anos tem amiloidose cardíaca senil diagnosticável na autópsia.

Muito mais cedo na vida, praticamente todo mundo tem um determinado nível de amiloidose na *aorta*, a principal artéria que sai do coração. Duas proteínas diferentes estão envolvidas, uma das quais se acumula na camada mais interna da aorta em chocantes 97% das pessoas com mais de 50 anos, enquanto que a outra se acumula mais profundamente no meio da parede do vaso em cerca de um terço desses casos. Esta amiloidose não é atualmente reconhecida como a causa de uma patologia específica ou de morte, mas novamente isso parece ser somente uma questão de ultrapassar-se um patamar fatal que não alcançamos em um tempo de vida normal hoje em dia porque morremos de outras coisas antes.

Juntando tudo isso, os depósitos de amiloide no coração causados por qualquer uma das várias proteínas enoveladas incorretamente se tornam contribuintes significativos para a morte de idosos, causando batimentos cardíacos anormais, enfraquecimento do músculo cardíaco, "apagões" na atividade elétrica que mantém o coração batendo e insuficiência cardíaca.

E esses são só os depósitos no sistema cardiovascular. *Todos nós* ficamos repletos de depósitos de amiloide microscópicos em diversos tecidos do corpo quando chegamos aos 80 anos. A deterioração que causam não é amplamente reconhecida porque os mais velhos são submetidos muito raramente a autópsias, e simplesmente os depósitos não podem ser *vistos* sem abrir-se o corpo. Esta falta de curiosidade sobre a morte dos mais velhos de hoje em dia é mais um exemplo de nossa aceitação rotineira do estrago enorme que os processos de envelhecimento causam nas pessoas que aproveitaram somente — sim, somente — algumas vintenas de anos de vida.

Além disso, apesar das evidências ainda serem preliminares, amiloidoses em um ou outro sistema de órgãos parecem se tornar um fator cada vez mais crítico na morte de pessoas que estão no extremo da atual faixa de longevidade "natural". Algumas dessas evidências vêm do Japão, onde a presença de alguns "pontos de concentração" de centenários tornou-o uma exceção no padrão difundido de ignorar-se voluntariamente o que mata as pessoas muito velhas. Um estudo de autópsia feito no Centro Médico de Aichi no Japão entre 1989 e 1995 encontrou AAC espalhada pelo cérebro de 16 dos 19 pacientes centenários.[5] Infelizmente, este estudo ficou restrito ao sistema nervoso central, não fornecendo, dessa forma, nenhuma informação sobre quais outras doenças amiloides podem ter se emaranhado nesses corpos de humanos de vida longa ou quanto essas doenças podem ter contribuído para a morte.[6]

Ainda mais sugestivas são as evidências preliminares vindas de uma iniciativa importante da recentemente lançada Fundação de Pesquisa de Supercentenários (SRF, sigla em inglês de *Supercentenarian Research Foundation*)[7] para autopsiar o máximo de "supercentenários" (pessoas que vivem mais do que 110 anos, o que é extremamente raro) que possam ser identificados e convencidos a doar seus restos mortais para a ciência após sua morte. Dos seis que foram examinados até agora, *quatro* foram dizimados por alguma forma de doença amiloide (as outras duas mortes foram por câncer).[8]

Novamente, não sabemos ainda quais são as consequências patológicas de muitos desses depósitos, mas parece ser terrivelmente provável que eles estejam nos causando danos — de forma que, de acordo com a definição da engenharia, eles são danos do envelhecimento, já que não são encontrados nos jovens. Portanto, podem apostar suas vidas que quero eliminá-los junto com os outros danos que já *foram* apontados como culpados por doenças específicas relacionadas ao envelhecimento.

Alzheimer, amiloides e envelhecimento

De uma maneira perversa, portanto, o fato do mal de Alzheimer ser uma doença tão difundida e obviamente terrível ajudou a causa da biomedicina

antienvelhecimento em geral. A atenção dada a essa desgraça relacionada ao envelhecimento específica — junto com a muito difundida opinião dos profissionais e do público de que depósitos de beta amiloide são um dos principais fatores em seu desenvolvimento e progressão — impulsionou os cientistas a atacarem esta forma particular de amiloide como um alvo terapêutico em si mesmo, e este trabalho abriu a forte possibilidade de que uma estratégia similar possa formar a base de terapias em um futuro próximo para danos extracelulares do tipo dos amiloides em geral. Assim como em outros casos que discutimos nos capítulos anteriores, a existência de uma doença *reconhecida* que é causada por um dano do envelhecimento "legitimou" as pesquisas para encontrar formas de limpar este dano — e, como estas pesquisas são promissoras quanto a novas curas para essas doenças, a biotecnologia antienvelhecimento será capaz de pegar carona para desenvolver tratamentos para danos do envelhecimento em si.

O mal de Alzheimer é um exemplo especialmente bom deste fenômeno porque é ao mesmo tempo extremamente temível *e* comum em nossos pais e avós (contrastando com enfermidades raras e rapidamente fatais como as mitocondriopatias ou as doenças de depósito lisossômico). Como a quantidade de vítimas de Alzheimer cresce explosivamente com o aumento da idade biológica da população, as famílias e os entes queridos das vítimas se organizaram politicamente. Hoje em dia há milhares de pessoas nos Estados Unidos e em outros lugares que estão *requerendo* — e conseguindo — enormes investimentos governamentais de capital intelectual e financeiro para a procura de uma cura (na verdade, para o bem *e* para o mal, a pesquisa sobre Alzheimer agora consome metade do orçamento do Instituto Nacional do Envelhecimento dos EUA).

Quando se tornou predominante a ideia de que o beta amiloide era a chave para a doença, os especialistas em mal de Alzheimer (talvez por não serem biogerontologistas) começaram a pensar sobre esta forma específica de lixo extracelular dentro da mesma linha de reversão de danos que é a base da abordagem de engenharia para lidar com os danos relacionados ao envelhecimento em geral. Tudo o que os tratamentos de Alzheimer atualmente disponíveis podem fazer é melhorar os *sintomas* da doença: infelizmente, *nenhuma* terapia existente tem a capacidade de parar a *degeneração* contínua do cérebro (veja a seção "O tratamento de Alzheimer

nos dias de hoje"). Isso significa que os usuários destes fármacos estão melhor em qualquer momento do tratamento do que estariam sem eles, mas a progressão básica da doença continua inalterada com o passar do tempo. Do ponto de vista funcional, mesmo os fármacos modernos do mal de Alzheimer funcionam da mesma maneira que o ibuprofeno e os medicamentos antidepressivos para diabéticos — fornecem um alívio meramente superficial para a dor nos nervos que geralmente acompanha a doença. Embora a dor nos nervos de fato diminua, os nervos em si dos diabéticos continuam a ser atacados ferozmente pela química de "caramelização" desta doença (veja no Capítulo 9 a proposta principal das SENS para a diabetes de início tardio).

O TRATAMENTO DE ALZHEIMER NOS DIAS DE HOJE

Atualmente, os tratamentos mais amplamente usados para o mal de Alzheimer são os fármacos *inibidores de colinesterase*, como a donepezila (Aricept), a rivastigmina (Exelon) e a galantamina (Reminyl/Razadyne), que tentam reforçar o funcionamento cerebral ao aumentar os níveis de algumas moléculas sinalizadoras envolvidas em alguns dos aspectos mais danificados da memória. Evidentemente, esses tratamentos são puramente paliativos, sem efeitos no processo básico da doença. Um estudo recente[9] sugere que estes fármacos são ainda menos efetivos do que se pensaria por sua incapacidade de evitar os efeitos de assolamento cerebral da doença: aparentemente, embora os fármacos tenham bom desempenho em testes padronizados em alguns aspectos do funcionamento cerebral, eles não têm efeito no tipo de *funcionalidade do dia a dia* cuja perda força as famílias a colocar as vítimas da doença em instituições.

Havia a esperança, por um tempo, de que um fármaco mais recentemente introduzido chamado memantina (Namenda) pelo menos *desacelerasse* a progressão do mal de Alzheimer, ao blindar os neurônios contra os efeitos danosos de uma outra molécula de sinalização (*glutamato*) que pode matar células cerebrais quando está presente em excesso. Um estudo

recente[10] sugere que este não é o caso. O estudo comparou pessoas que já estavam tomando memantina em um estudo controlado por placebo de seis meses e às quais se permitiu *continuar* tomando esse fármaco por mais seis meses, com pessoas no mesmo estudo que originalmente estavam tomando o placebo mas que depois receberam o fármaco real pelos seis meses subsequentes. Se a memantina realmente estivesse desacelerando o processo estrutural da doença, esperaria-se que as pessoas que começaram a tomar o fármaco antes estariam melhor do que as que tiveram que esperar durante seis meses tomando pílulas de açúcar, porque não teriam sofrido os efeitos completos de degeneração cerebral durante os seis primeiros meses, e assim teriam cérebros menos danificados posteriormente. Porém, em vez disso, descobriu-se que os pacientes que começaram a tomar o fármaco depois rapidamente alcançaram, em termos de melhora em relação a seu estado de base, aquelas que haviam estado tomando o fármaco desde o princípio. Isto sugere que os efeitos da memantina são somente sobre os sintomas *imediatos* da doença.

Essas são boas notícias, em um certo sentido, para aqueles que começam a tomar a memantina em estágios mais avançados da doença, porque significa que não perderam nada por terem esperado para começar a tomar a medicação. Porém, a má notícia é que *ninguém* que esteja tomando memantina pode esperar que ela vá de fato impedir que sua mente lentamente morra por causa da bagunça emaranhada em seu cérebro.

De qualquer forma, não está claro, na verdade, que bloquear os efeitos do glutamato sobre os neurônios seja uma coisa inteiramente boa. Assim como tantas coisas na rede finamente alinhada dos caminhos metabólicos, o glutamato é uma molécula com duas caras. Embora possa estimular a morte de células cerebrais quando está presente em excesso, ele também é uma molécula chave de sinalização química no cérebro, necessária para o armazenamento e a recuperação normais de memórias. Isto sugere a possibilidade de que a memantina possa causar problemas na formação de *novas* memórias, mesmo preservando as células cerebrais que guardam as antigas. Não há evidências diretas deste efeito ainda, mas também não está claro ainda que este fármaco *ajude* muito: apesar deste estudo aparentemente ter mostrado benefícios vindos do uso da memantina, *não*

houve benefícios *estatisticamente significativos* comparando-se este fármaco com pílulas de açúcar nos outros dois grandes estudos realizados.

De qualquer forma, mesmo um fármaco que pudesse diminuir a *velocidade* com que as células cerebrais são perdidas seria incapaz de *evitar* — e menos ainda de *reverter* — a degeneração do cérebro, pois os danos estruturais já ocorridos permaneceriam sem ser reparados.

Com o acúmulo de evidências indicando um papel central do beta amiloide no desenvolvimento da patologia do Alzheimer, uma nova esperança surgiu. Os cientistas começaram a discutir seriamente a ideia de que, ao transformar o beta amiloide em si no alvo de novas intervenções médicas, eles seriam capazes de desenvolver novos tratamentos que *tratariam* a doença em vez de meramente fornecer muletas a uma mente aleijada que está rapidamente se deteriorando. Assim que os pesquisadores tivessem as ferramentas necessárias, na forma de ratos modificados cujos cérebros produzissem variações do beta amiloide humano que levava à formação de placas cerebrais e disfunções no cérebro e na memória, eles poderiam começar a trabalhar no teste de terapias que teriam como alvo o beta amiloide diretamente.

Alvos novos, rifles velhos

Porém, simplesmente acreditar que o beta amiloide é o principal vilão na questão do Alzheimer não nos diz o que fazer em relação a isso. Portanto, não surpreende que os laboratórios acadêmicos e as empresas farmacêuticas por todo o mundo estejam trabalhando em uma variedade de estratégias antiamiloide, cada um esperando fazer uma descoberta de nível de Nobel ou vender um novo fármaco de grande sucesso para um desesperado "mercado-alvo" que está terrível e inexoravelmente em expansão.

Previsivelmente, porém, quando os cientistas começaram a pensar em como lidar com o problema das placas de beta amiloide, muitos deles primeiramente se voltaram para as clássicas estratégias *preventivas* típicas

da abordagem antiga da gerontologia em relação ao envelhecimento. Lembrem-se de que o beta amiloide, assim como outras proteínas amiloides, é formado a partir de uma proteína essencialmente saudável — a proteína precursora de amiloide (APP). Esta proteína é encontrada em longos fios entrelaçados ao longo das membranas das células cerebrais, e embora sua função exata seja desconhecida, ela é *inofensiva* pelo menos enquanto permanece intacta e em seu lugar. Mas ocasionalmente, a enzima *beta-secretase* gruda-se por engano à proteína APP e a corta em um local equivocado; a gama-secretase inocentemente segue o exemplo, não reconhecendo a falha fatal na APP mal processada; e o beta amiloide — com seus sítios de ligação adesivos expostos — é liberado para causar danos no cérebro.

Com isto em mente, uma das primeiras ideias para uma terapia antiamiloide foi criar fármacos que diminuíssem a atividade dessas enzimas, diminuindo assim também a produção de beta amiloide. Isso, por sua vez, reduziria a formação de placas e dessa forma desaceleraria ou evitaria o surgimento da doença.

O primeiro a sair foi um fármaco que interferia na atividade da gama-secretase. Estudos com animais mostraram que mesmo uma única dose do fármaco poderia reduzir os níveis do beta amiloide solúvel que existe antes da formação de placas tanto no cérebro quanto no plasma, e este fármaco devidamente percorreu a rota de desenvolvimento até os testes clínicos de "Fase II" que são projetados para fornecer evidências preliminares da eficácia e da segurança de um fármaco em uma quantidade moderada de pessoas com a doença.

Isso foi em 2001. Estou escrevendo no começo de 2007 e até o momento não há notícia nenhuma sobre os resultados dos estudos deste primeiro inibidor de gama-secretase. Podemos nunca saber o que aconteceu, mas podemos ser capazes de supor. Quando o fármaco já estava sendo testado em humanos, uma maior compreensão do papel da gama-secretase no corpo emergiu. Uma questão que há muito tinha pairado quanto à abordagem da inibição enzimática era qual, exatamente, era o *papel* da enzima no corpo.

Muitas mutações nocivas se escondem em porções isoladas da família humana, mas *todos* temos gama-secretase em nossos cérebros — e, como

expliquei no Capítulo 3, a evolução não nos projetou para que sofrêssemos de doenças horríveis. Embora a gama-secretase tenha o infeliz efeito colateral a longo prazo da produção de beta amiloide, os cientistas, lá no fundo, sempre reconheceram que ela também tinha que servir para algo *útil*. E efetivamente, pesquisadores descobriram, enquanto os testes ainda estavam sendo realizados, que a gama-secretase atua em várias proteínas do corpo — incluindo o *receptor Notch 1* (NOTCH1), uma proteína com funções essenciais. *Com isto* quero dizer *realmente* essenciais, como a ativação de células-tronco que renovam o tecido muscular danificado, o crescimento de novos vasos sanguíneos e a maturação de alguns tipos de células do sistema imunológico.

Então o que acontece com esses importantes processos biológicos quando se começa a interferir na enzima que é necessária para mantê-los funcionando? Estudos em modelos animais, seja ao "silenciar-se" o gene da gama-secretase, seja ao usar-se um fármaco alternativo inibidor de gama-secretase, mostraram que reduzir a presença da enzima claramente impediu que células do sistema imunológico se desenvolvessem tanto nos ossos quanto no timo, reduzindo o número dessas células e causando doenças intestinais. Parece muito plausível que o motivo do absoluto silêncio sobre os testes em humanos seja a ocorrência de um perfil similar de efeitos colaterais.

Entretanto, alguns pesquisadores ainda estão buscando terapias baseadas na mesma estratégia básica. Em 2002, pesquisadores da Eli Lilly apresentaram dados de estudos em animais que mostravam que o LY450139, um novo inibidor de gama-secretase, diminuía os níveis de beta amiloide em ratos com Alzheimer sem interferir no NOTCH1. Enquanto este capítulo estava sendo redigido em 2006, saíram os resultados de um teste em humanos preliminar em 70 pacientes com Alzheimer, mostrando que o fármaco reduziu os níveis de beta amiloide em 38% sem causar aparentemente efeitos colaterais sérios. Em abril de 2006, a empresa já tinha parcerias com diversas universidades e hospitais e estava se preparando para realizar um teste clínico maior para verificar se este fármaco poderia de fato causar um efeito na doença. A Elan Pharmaceuticals também está trabalhando na pesquisa de um inibidor de gama-secretase.

Porém, a desativação do NOTCH1 está longe de ser a única preocupação quanto a esses fármacos. Lembrem-se de que a gama-secretase é também um participante essencial no metabolismo *normal não* amiloidogênico da APP que a transforma em produtos que parecem ser fundamentais para o funcionamento de neurônios. É improvável que seja possível diminuir sua atividade normal à força sem causar impactos negativos nas próprias funções cerebrais que os pesquisadores estão desesperadamente tentando preservar. Talvez leve mais tempo do que o breve período de seis semanas no qual o primeiro teste de segurança do novo fármaco foi realizado. Os novos testes estão começando a recrutar pacientes enquanto este livro é escrito; veremos como vão se sair na clínica, e manteremos os dedos cruzados pensando nas pessoas nos quais se realizem.

Outros cientistas estão estudando uma versão um pouco diferente desta mesma estratégia básica. Alguns estão desenvolvendo fármacos que inibem a *beta*-secretase, ou que *aumentam* a atividade da *alfa*-secretase, a enzima em cujo processamento normal da APP a beta-secretase interfere. Como esses fármacos ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento, não sabemos ainda quais serão seus efeitos colaterais, mas novamente parece improvável que a atividade de uma enzima produzida normalmente por todo o corpo — e especialmente no cérebro — possa ser alterada sem grandes custos. Por exemplo, um espectro que já paira sobre os inibidores de beta-secretase (baseando-se em estudos com animais) é que eles podem fazer com que os usuários sejam mais vulneráveis a algumas doenças psicológicas. Enquanto que animais muito jovens que tiveram os genes da beta-secretase silenciados parecem estar *fisiologicamente* mais ou menos normais, eles são tímidos e não gostam de explorar seu ambiente, e parecem esgotar a *serotonina* (o mensageiro químico cujo metabolismo é modulado por fármacos como o Prozac) de uma forma anormalmente rápida.

Libertando prisioneiros...ou soltando as rédeas dos criminosos?

Outros cientistas estão estudando uma abordagem alternativa que é, superficialmente, mais alinhada com os princípios de engenharia que tenho

defendido. No caso, a abordagem é ignorar a formação do beta amiloide em si, e em vez disso focar-se no processo pelo qual o beta amiloide se agrega na forma das placas que se emaranham nos neurônios. Uma quantidade surpreendentemente grande de fármacos e até mesmo concentrados de ervas — desde extratos do tempero açafrão-da-terra (usado no *curry*) até fármacos sob medida com o nome bastante comercializável de *quebradores de beta* — interferem na agregação de beta amiloide em placas feitas de fibras ou até mesmo quebram os agregados existentes... *in vitro*. A maioria destes compostos nunca funcionou depois de saírem das placas de petri e entrarem em organismos vivos, mas mostrou-se que alguns reduziram a quantidade de placas em animais geneticamente modificados para produzir grandes quantidades de beta amiloide, e alguns *desses fármacos* estão agora entrando na fase de testes clínicos em pessoas com o mal de Alzheimer.

Aqui, porém, novamente encontramos o problema de ficarmos excessivamente dependentes das nossas hipóteses sobre quais processos bioquímicos "causam" a doença. Nas outras amiloidoses, a conexão entre as fibras e a patologia é bastante óbvia. De fato, pode-se prolongar dramaticamente a expectativa de vida de pacientes com diversas formas de amiloidose "simplesmente" através da *substituição* do órgão estrangulado com amiloide por um transplantado sem fibras.

Mas a realidade é que, apesar de uma década de intensas pesquisas sobre a "hipótese do amiloide" do mal de Alzheimer, ainda não entendemos os fundamentos metabólicos misteriosos desta doença. Mesmo entre a maioria dos pesquisadores que *estão* convencidos de que o beta amiloide é a chave do Alzheimer, o consenso sobre os mecanismos detalhados do envolvimento da proteína na doença é pouco profundo apesar de amplo. A controvérsia continua sobre o que exatamente a conecta (a proteína em si e/ou as placas formadas a partir dela) com o declínio do cérebro e do corpo que vemos em suas vítimas. Assim, a premissa de que as placas de amiloide *causam* o Alzheimer — ou conectam os defeitos metabólicos de base com a doença — ainda não é suficiente por si só para nos dizer o que se deveria fazer em relação a elas.

Em todo caso, o saldo das evidências é que podem não ser as placas *em si* o que mais prejudica a função neurológica, mas os *oligômeros* solúveis de

beta amiloide: cadeias curtas, formadas por somente algumas moléculas de beta amiloide ("monômeros") ligadas umas às outras da mesma forma que as fibras da placa se ligam, mas cujo pequeno tamanho permite que permaneçam dissolvidas no fluido que banha as células do cérebro em vez de se precipitarem na forma de depósitos. Em células em meio de cultura e em experimentos com animais, os oligômeros de beta amiloide derivados de células nervosas humanas claramente prejudicam a função neuronal e interferem na memória normal, de maneiras que não são observadas nem no caso das placas de beta amiloide que estes oligômeros formam, nem no das "ligações" únicas de monômeros de beta amiloide que formam estes oligômeros. Após oligômeros derivados de humanos serem injetados em ratos, estes ficam confusos e esquecidos. Monômeros de beta amiloide não têm o mesmo efeito, e embora fornecer a animais ou a culturas de células cerebrais substâncias químicas que eliminam *todas* as formas de beta amiloide (oligômeros e monômeros) do fluido que banha os neurônios evite os efeitos negativos da exposição a uma mistura de oligômeros e monômeros, uma enzima que seletivamente decompõe monômeros de beta amiloide livres enquanto deixa os oligômeros intactos não oferece nenhuma proteção.

Além disso, o funcionamento da memória de ratos é amplamente restaurado um dia após a introdução dos oligômeros, quando estes já foram eliminados pelos sistemas de proteção natural desses animais. Isto novamente sugere que os oligômeros, e não as placas que eles formam, são os culpados pela diminuição da função cognitiva. E de fato, estudos preliminares sugerem que os oligômeros agem como os equivalentes moleculares da "poeira nos olhos" dos neurônios, interferindo em sua capacidade de receber sinais de outros neurônios e de passar esses sinais a seu maquinário interno. Aumentando ainda mais a incerteza, um grupo reportou a existência de uma linhagem de ratos na qual formam-se abundantemente placas mas isso não resulta em deficiência neurológica.

Outra série de experimentos sugere fortemente que as placas são o *resultado*, e não a causa, da intensa mortalidade de neurônios no cérebro com Alzheimer.[11] Este estudo observou detalhadamente a localização das espécies solúveis de amiloide e das placas no cérebro de pessoas que morreram por causa da doença. Observou-se que o amiloide solúvel era

encontrado acumulado em células ainda intactas dentro de seus lisossomos (as unidades de descarte de lixo celular que analisamos profundamente no capítulo anterior). As áreas com níveis muito altos de amiloide mostraram evidências de rompimento de neurônios, com beta amiloide e enzimas digestivas do lisossomo dispersos a partir de um foco central de uma forma simplesmente similar à explosão de uma bomba. E em todos os locais em que se encontraram placas, os pesquisadores *também* encontraram restos de um núcleo celular de neurônio destruído nos entulhos.

Isso sugeria fortemente que as células estavam tentando eliminar os oligômeros de amiloide tóxicos jogando-os nos lisossomos. Lembrem-se, novamente em relação ao capítulo anterior, de que o cérebro com Alzheimer mostra claras evidências de disfunção destas organelas. Além disso, muito do beta amiloide encontrado dentro das células cerebrais está na verdade acumulado dentro e em volta dos lisossomos, e os agregados em si são na verdade naturalmente absorvidos e degradados nas *micróglias* (as células imunológicas do cérebro), mas com uma velocidade que é pequena demais para lidar com a formação de placas.[12]

Isto sugere que o fardo do amiloide pode em algum momento superar a capacidade dos lisossomos de descartá-lo, levando à espiral mortal de disfunção descrita anteriormente — e por fim à morte e ruptura da célula, durante a qual o beta amiloide e as enzimas lisossômicas se espalham a partir do neurônio moribundo, criando depósitos de placa, como o entulho formado por um prédio bombardeado.

Entretanto, a inocência das placas no mal de Alzheimer não pode ser defendida com mais segurança do que sua culpa. Os quebradores de beta que se mostraram efetivos em testes com modelos animais (em vez de somente *in vitro*) *restauram* de fato o funcionamento da memória ao quebrarem as placas. E novamente, um mero vislumbre das teias nas células emaranhadas com amiloide dos cérebros com Alzheimer torna difícil para o observador aceitar a ideia de que as placas sejam inofensivas.

Uma teoria que pode conciliar essas conclusões conflitantes é a ideia de que, pelo menos a curto prazo, o efeito mais nocivo das placas no cérebro seria funcionarem como *reservatórios* de oligômeros de beta amiloide. Talvez vocês tenham feito experimentos simples envolvendo soluções nas

aulas de ciência da escola nos quais uma substância é dissolvida com uma concentração muito alta em uma frasco com água. Em algum momento, chega-se a uma concentração tão alta que a água não consegue aguentar mais e um cristal se precipita na solução.

Mas o professor pode ter explicado — ou até demonstrado — que o cristal não é uma entidade estática, mas existe em um estado de "equilíbrio dinâmico", com um pouco do material dissolvido continuamente se precipitando em sua superfície enquanto que algumas moléculas existentes na superfície estão continuamente se dissolvendo na solução. O volume do cristal se mantém constante em uma determinada concentração de solução, pois a taxa de diluição é igual à taxa de precipitação. Mas evidentemente, se adicionar-se mais água ou dissolver-se mais material na solução, o equilíbrio se deslocará de acordo com a situação.

O mesmo processo, aproximadamente, pode estar ocorrendo com as placas amiloides. Com o aumento da concentração de monômeros e oligômeros de beta amiloide, eles se agregam formando placas, o que mantém o nível de oligômeros dissolvidos menor do que se não fossem formadas, e portanto efetivamente reduz a toxicidade potencial dos oligômeros para os neurônios locais. Mas quando o nível de oligômeros dissolvidos no fluido é reduzido, os oligômeros agregados se dissolvem novamente na solução, mantendo sua influência de interferência de sinal em um nível tóxico constante.

Isso potencialmente cria um dilema real para as terapias projetadas para lidar com o beta amiloide. Usar fármacos como quebradores de beta para evitar a formação de fibras de amiloide, ou quebrar as placas existentes, liberaria oligômeros de beta amiloide que, caso contrário, seriam absorvidos pela massa da placa — expondo os neurônios, na verdade, a *mais* interferência oligomérica do que se simplesmente se deixasse as placas em paz ou até mesmo se fosse permitido seu acúmulo.

Na verdade, as duas coisas poderiam muito bem estar acontecendo ao mesmo tempo em um cérebro com Alzheimer. Parece-me muito provável que as placas de beta amiloide desempenhem — ou, em um determinado momento, *desempenhariam* — um papel similar nos cérebros dos pacientes com Alzheimer, por exemplo, ao dos depósitos de transtirretina nos corações das pessoas com amiloidose cardíaca senil: não se pode olhar para

a bagunça nos cérebros das vítimas e não se suspeitar de que as placas estejam enforcando os neurônios até a morte. Apesar de haver fortes evidências de que qualquer intervenção que resulte em um aumento da exposição neuronal a oligômeros solúveis de beta amiloide provavelmente danificaria o cérebro, simplesmente deixar as placas crescerem cada vez mais pelos neurônios doentes continuarem produzindo beta amiloide (e/ou rompendo-se e espalhando o beta amiloide não processado que está dentro de seus lisossomos) certamente resultaria em um problema ainda maior para o cérebro no futuro.

Essas intrigantes questões teóricas são do tipo que costuma entusiasmar a mente curiosa dos cientistas; além disso, responder a essas questões parece ser, para muitos cientistas, a forma natural de identificar e desenvolver um tratamento para esta doença terrível. Entretanto, assim como para outros tipos de danos do envelhecimento, acredito que esse pressuposto esteja errado. Deixem-me dizer novamente: não precisamos entender em detalhes como os danos do envelhecimento se acumulam, ou através de qual mecanismo causam estragos, para poder *desfazer estes danos*. Independentemente de quão animador possa ser, como desafio *intelectual*, descobrir os caminhos exatos que levam dos pequenos ajustes equivocados na APP até a formação de beta amiloide, placas, disfunção lisossômica, deficiência cognitiva e morte celular de neurônios, a situação em termos do desafio *biomédico* é que temos aqui um material que claramente está se acumulando e alterando a composição de nossos corpos que estão envelhecendo e ficando doentes. Quando vejo isso, digo: *isso tem que ser eliminado*.

Vocês já podem ter adivinhado que tipo de terapia antiamiloide prefiro. Enquanto que as preocupações existentes sobre o papel exato das placas e oligômeros no processo da doença fazem com que simplesmente *quebrar* o beta amiloide agregado seja uma estratégia potencialmente arriscada, isso não elimina uma solução baseada em *remover as placas inteiras de uma vez só*. Isso eliminaria a fonte do problema, *não importando* qual etapa da formação, metabolismo ou agregação do material constitutivo é de fato a chave para sua toxicidade. Uma intervenção assim seria uma abordagem da engenharia antienvelhecimento clássica justo da maneira que a concebi — se puder ser realizada.

Felizmente, devemos saber isso logo. Uma solução em potencial já está sendo submetida a testes clínicos.

"Imune" a placas: a vacina contra beta amiloide

Como mencionei anteriormente, há algum tempo pesquisadores encontraram evidências de que as *células microgliais* — as células imunológicas do cérebro — lentamente comem e digerem os depósitos de beta amiloide que ficam nas células nervosas. Infelizmente, estava claro que a velocidade de limpeza não estava nem perto de ser alta o suficiente para acompanhar a taxa de deposição nos pacientes com Alzheimer. Porém, os pesquisadores supuseram que esse mecanismo natural de defesa poderia ser estimulado para se obter um resultado muito melhor. A maneira óbvia de se fazer isso seria como fazemos com outros alvos do sistema imunológico: com uma vacina.

A ideia: injetar beta amiloide nos pacientes, para que assim as sentinelas silenciosas do sistema imunológico se levantem para a defesa, vendo a proteína como um invasor estrangeiro. As mesmas forças que seu corpo usa contra a catapora ou a gripe seriam mobilizadas para uma guerra generalizada contra esta proteína que asfixia o cérebro, produzindo automaticamente uma grande quantidade de anticorpos específicos contra ela e induzindo as células microgliais a realizarem uma missão de busca e destruição contra o beta amiloide do cérebro.

Essa era uma ideia ainda mais animadora do que poderia parecer a princípio, porque esperaria-se que uma vacina contra o beta amiloide tivesse um impacto ainda maior contra o mal de Alzheimer do que tiveram as vacinas usadas contra as epidemias anteriores. Essas vacinas nos permitiram quase extinguir a difteria, a poliomelite e o sarampo nos países desenvolvidos ao *evitar* o surgimento de novos casos. A expectativa quanto a uma vacina que tivesse como alvo o beta amiloide era que realmente *curaria* todos os casos de Alzheimer com exceção dos mais avançados.

Exércitos de micróglias ativadas, com seu apetite por beta amiloide aguçado, *consumiriam* e portanto *removeriam* os depósitos de beta amiloide *existentes*. Assim que essas fibras asfixiantes fossem removidas, a estrutura normal do cérebro e, portanto, seu funcionamento, seriam restaurados.[13]

O que é realmente especial nisso é que esta abordagem deveria funcionar independentemente de qual das teorias que conectassem o beta amiloide com a perda de memória fosse a correta (ela não seria uma solução completa se outras características do Alzheimer, como os emaranhados neurofibrilares intracelulares, também estivessem contribuindo com a progressão da doença, mas as SENS incorporam soluções para esses outros aspectos também, como já foi visto). A vacina eliminaria as placas — e também, como verificou-se pouco tempo depois, os oligômeros mais solúveis, mesmo *dentro* das células nervosas[14] — não ao quebrá-las em seus elementos constitutivos, mas ao fazer as células imunológicas internalizá-las e digeri-las.[15] Como não é liberado nenhum beta amiloide solúvel no uso desta abordagem, não há o risco de se causar novos danos com o aumento do nível da forma solúvel: o beta amiloide simplesmente é *eliminado*, o que limpa os neurônios de sua influência maligna independentemente de qual possa ser sua forma exata de toxicidade.

Acabou sendo relativamente simples testar este conceito em animais modificados para desenvolver uma versão do mal de Alzheimer. Enquanto que vacinas contra vírus precisam ser cuidadosamente modificadas para se garantir que sejam parecidas o suficiente com o vírus real de modo a ativar os alarmes do sistema imunológico, mas ainda assim ser diferentes o suficiente para não infectar de verdade as pessoas com a doença, não foi implementada nenhuma grande façanha de engenharia molecular no primeiro teste de conceito: simplesmente injetou-se nos ratos beta amiloide agregado humano.

Funcionou incrivelmente bem logo de início. As placas rapidamente regrediram no cérebro dos ratos. O inchaço e a disfunção dos *neuritos* (os ramos que transportam mensageiros químicos de uma célula nervosa para outra) desapareceram, ficando as células novamente saudáveis e funcionais. O crescimento excessivo denso e inflamatório de células de apoio em volta dos neurônios retrocedeu.[16] E o funcionamento da memória — evidenciado

pela capacidade dos animais encontrarem plataformas escondidas em labirintos inundados — ficou mais parecido com o de animais mais jovens e saudáveis.[17,18]

A empresa que estava coordenando este trabalho, a Elan Pharmaceuticals, obteve resultados em muitos modelos diferentes de ratos modificados, cada um com uma mutação diferente no processamento de APP. E o melhor de tudo é que o tratamento parecia ser bastante seguro. Ao contrário do que se temia, o ataque imunológico ao beta amiloide *em volta* das células cerebrais dos animais não causou danos colaterais à precisa rede de células de suporte nas quais as placas estavam grudadas. Da mesma maneira, alguns haviam temido que o ataque imunológico no beta amiloide seria tão agressivo que provocaria furos no escudo protetor que protege o cérebro das toxinas na corrente sanguínea, dando início a uma torrente de substâncias externas no cérebro vindas do resto do corpo; porém, poucas evidências deste efeito foram encontradas. A FDA ficou tão impressionada com os resultados que rapidamente permitiu que a Elan prosseguisse com sua vacina — denominada *AN-1792* — para testes clínicos controlados com placebo.

Quase 400 pacientes voluntários foram recrutados, dos quais 300 receberam a vacina amiloide e 72 receberam injeções de uma solução salina como um placebo de controle. Seus parâmetros de base foram determinados, o estado e a funcionalidade mental foram avaliados em uma bateria de testes neuropsiquiátricos e clínicos, e um regime de injeções periódicas foi estabelecido.

Doze meses depois, ocorreu um desastre.

Um incêndio no cérebro

Já após poucos meses depois do início deste teste, alguns pacientes tinham começado a exibir sérios efeitos colaterais. De mais de 300 pacientes recrutados em 28 centros clínicos na Europa e na América do Norte, cerca de um a cada 15 desenvolveu *meningoencefalite*, um inchaço do cérebro que pode levar à morte, aparentemente como resultado de uma reação exagerada do sistema imunológico dentro do próprio cérebro.[19]

Assim que o efeito colateral foi descoberto, o teste foi paralisado, rapidamente enviando-se os pesquisadores de volta ao laboratório para tentar descobrir o que tinha dado errado. O surgimento do problema foi um grande choque. A vacina tinha sido testada em ratos com uma ampla variedade de anomalias genéticas, cada uma levando à formação de placas típicas de Alzheimer a partir de um defeito diferente na síntese ou no metabolismo da APP, e nenhum efeito colateral do tipo tinha sido observado — mesmo considerando-se que os cientistas tinham sido muito mais agressivos em seus protocolos de tratamento com ratos do que se atreveriam a ser com pacientes humanos.

Como uma crise dessas pôde ocorrer, depois de testes pré-clínicos tão cuidadosos, é algo que foi bastante documentado na mídia e na literatura acadêmica, e penso ser uma digressão muito grande descrever isso aqui. O ponto importante é que os pesquisadores rapidamente se debruçaram sobre os problemas da primeira vacina — e, como veremos, sobre como esses problemas podem ser superados.

Encontrando minério nas cinzas da fundição

O primeiro teste se mostrou catastrófico para alguns pacientes, e foi finalizado antes de que a ciência pudesse avaliar a amplitude total dos efeitos da vacina — positivos e negativos. Mas apesar — e de certa forma, *por causa* — das restrições impostas por esta séria reação adversa, os pesquisadores estavam desesperados para aproveitar todos os possíveis dados disponíveis do teste, de forma a compensar seus custos humanos e financeiros.[20,21,22] A partir de uma análise cuidadosa dos dados, os cientistas conseguiram coletar algumas informações preliminares que sugeriam que, apesar dos horrores da inflamação do cérebro de alguns pacientes, a imunização com beta amiloide fundamentalmente *funciona* de fato como uma terapia para humanos. E quando esses dados foram correlacionados com estudos adicionais com animais, eles também sugeriram formas de evitar este efeito colateral (e outros) em futuras vacinas — algumas das

quais já estão sendo desenvolvidas ou até mesmo encontram-se em testes clínicos.

Logo após a finalização repentina do estudo, as informações sobre os pacientes ainda estavam espalhadas pelos 28 centros clínicos independentes nos quais os pacientes tinham recebido tratamento. As avaliações preliminares das informações que já estavam disponíveis não eram promissoras: os pesquisadores viam poucas evidências de melhora na memória e em outras funções cognitivas das pessoas no teste. Mas quando a poeira baixou e os pesquisadores começaram a coletar e analisar os históricos médicos completos dos voluntários, um novo padrão emergiu.[23] Uma determinada vacina (qualquer uma) não tem o mesmo efeito em todas as pessoas que a tomam: algumas desenvolvem uma resposta imunológica mais forte do que outras. Ao separar aqueles participantes do estudo cujo exame de sangue mostrou que tinham desenvolvido uma resposta substancial na forma de anticorpos contra o beta amiloide injetado até o momento em que o estudo tinha sido paralisado (59 voluntários) dos outros participantes (os que não desenvolveram essa resposta), os cientistas conseguiram mostrar que aqueles que responderam bem à vacina *estavam*, aparentemente, melhor em relação à doença.

Esta descoberta demorou para ficar aparente porque foi inicialmente obscurecida pelas estatísticas. Quando os pesquisadores olhavam *individualmente* cada teste cognitivo que os pacientes tinham realizado, não conseguiam encontrar diferenças que dessem a cada teste uma relevância estatística. Porém, uma análise integrada do *conjunto total* de testes sugeria que as pessoas cujos sistemas imunológicos tinham reagido ao tratamento sofreram menos deterioração durante o período do estudo clínico do que as pessoas nas quais foi administrado o placebo — uma diferença que só estava começando a ficar clara doze meses depois do início do teste, justo quando foi interrompido. Um fato especialmente interessante foi que esta diferença que começava a emergir era mais aparente para um resultado integrado dos testes de memória. E ainda mais sugestivamente, parecia haver um tipo de efeito de "resposta a dose", com maiores melhoras em resultados de testes de memória geral, memória imediata e tardia, um teste de memória com nove diferentes pontuações e possivelmente um teste de "função executiva" (ou seja, a avaliação das funções cerebrais de maior

complexidade envolvidas em governar a nós mesmos de uma maneira direcionada a objetivos, verificadas no começo do teste clínico e ao longo do tempo), naqueles cuja resposta de anticorpos era mais forte.

Esses resultados eram ainda mais impressionantes considerando-se a probabilidade de que a maioria dos pacientes com uma ativa resposta imunológica estivesse sofrendo inflamações cerebrais leves e "miniderrames" desencadeados pela vacina — uma possibilidade sugerida não só por achados em autópsia e estudos em animais, mas pelo fato de que dores de cabeça e confusão foram efeitos colaterais relatados muito mais frequentemente pelos pacientes que tinham recebido a vacina do que por aqueles que tinham recebido o placebo. De fato, estudos em ratos com Alzheimer que tinham depósitos de beta amiloide em seu sistema vascular, e eram portanto vulneráveis a micro-hemorragias em resposta à vacina, *ainda assim* mostraram algumas melhoras cognitivas, apesar do dano direto a seu cérebro causado pelos minúsculos sangramentos. Se o funcionamento cerebral está sendo preservado apesar de um ataque silencioso e crônico ao cérebro vindo do próprio sistema imunológico, a implicação é que algum *outro* fator da doença clínica subjacente melhorou *ainda mais*. Esperaria-se que uma vacina que conseguisse eliminar o beta amiloide (como essa parece conseguir) *sem* causar os efeitos colaterais inflamatórios iria, portanto, levar a uma melhora muito mais robusta no funcionamento da mente.

Outra descoberta interessante veio quando os pesquisadores observaram os níveis da proteína tau, que é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares, no fluido que banha o sistema nervoso central (o *líquido cefalorraquidiano*, ou LCR). Embora houvesse só cerca de 10 indivíduos em cada grupo com dados bons o suficiente para serem comparados, as equipes médicas observaram que as pessoas que tinham respondido à vacina tinham níveis menores de tau do que os pacientes que tinham recebido o placebo. Apesar de muito indireto, isto *pode* ser um sinal de redução na taxa de morte de células cerebrais, uma vez que altos níveis de tau nesse fluido estão associados com morte de neurônios nas pessoas com a doença.

E quanto às evidências relacionadas aos efeitos *pretendidos* da vacina — sua capacidade de realmente eliminar as placas de beta amiloide? Infelizmente, ainda não é algo rotineiro que os cientistas analisem o cérebro para ver o volume de placas no cérebro das pessoas antes delas terem morrido, embora novas técnicas de imageamento que fazem exatamente isso tenham sido desenvolvidas e estejam sendo testadas atualmente quanto a sua exatidão. O que *pode* facilmente ser feito é analisar-se os níveis de beta amiloide no líquido cefalorraquidiano. Em estudos em animais, a vacinação contra beta amiloide quase sempre resulta em um *aumento* nos níveis de beta amiloide no LCR — uma descoberta geralmente interpretada como um sinal de que a vacina está ajudando os animais a eliminar o material de seu cérebro e então transportá-lo para outro lugar do corpo para descarte. Este efeito *não* foi visto no pequeno número de voluntários do estudo a cujas amostras os cientistas tiveram acesso para poder estudar. Mas temos uma outra fonte de evidência mais direta sobre este assunto: os três pacientes que desenvolveram uma resposta imunológica à vacina e morreram durante o estudo. Embora deva-se ser cauteloso para não se dar peso excessivo a resultados observados no cérebro de somente três pessoas, as autópsias desses voluntários realizadas por grupos independentes mostraram uma *drástica* redução do nível de placas em regiões chave em cada um deles quando comparados com os indivíduos controle.

Além disso, os patologistas que examinaram esses cérebros encontraram micróglias muito próximas a muitas das placas que permaneceram, sugerindo que a vacina estava funcionando como os cientistas tinham esperado desde o começo: o sistema imunológico ativado tinha mobilizado com sucesso as micróglias para que limpassem os depósitos de beta amiloide. Esta conclusão foi reforçada mais ainda por um estudo — que foi terminado somente *depois* do fim do teste em humanos — que mostrou que macacos verdes (*Chlorocebus sabaeus*) caribenhos velhos que receberam a vacina contra beta amiloide exibiram altas reduções (66%) nos níveis de beta amiloide no cérebro e uma *completa ausência* de placas, e o denso emaranhamento das *células da glia* que dão suporte aos neurônios comumente observado em pacientes humanos com Alzheimer foi consideravelmente reduzido.[24] Esta é uma importante evidência de apoio, porque esses macacos desenvolvem *naturalmente* uma patologia do tipo do Alzheimer ao envelhecerem, e são parentes muito mais próximos de nós do

que qualquer rato. Os pesquisadores que reportaram estes resultados estão atualmente trabalhando no desenvolvimento de maneiras de avaliar a função cognitiva dos macacos.

A próxima vacina contra beta amiloide

Todas essas informações estimulantes, embora inconclusivas, reergueram o discurso da vacinação contra beta amiloide como uma *cura* real (ou pelo menos como um componente muito importante da cura) do mal de Alzheimer. Aprendemos o suficiente tanto sobre o potencial da vacina quanto sobre os motivos da formação da inflamação cerebral mortal a ponto de podermos desenvolver uma variedade de *novas* abordagens para a mesma estratégia básica, sendo que uma ou mais delas quase certamente se mostrarão eficazes sem colocar os pacientes em risco.

O ponto chave no desenvolvimento de uma vacina segura seria, evidentemente, evitar estimular excessivamente as células imunológicas que atacaram os cérebros dos indivíduos no primeiro estudo mesmo com as micróglias fielmente limpando as placas de amiloide. Há várias maneiras de se fazer isso, e cada uma delas atualmente tem o suporte de modelos animais da doença — que indicam sua eficácia e fornecem evidências de que não terão mortais efeitos colaterais imunológicos.

Uma abordagem relativamente simples que já entrou nos testes clínicos é algo chamado *imunização passiva*. Diferentemente de uma *imunização ativa* convencional, na qual o paciente recebe o *próprio* agente ofensivo (neste caso, o beta amiloide) de forma a sinalizar ao sistema imunológico para produzir seus *próprios* anticorpos em resposta, a imunização passiva envolve fornecer diretamente os anticorpos desejados, causando a resposta imunológica que os mesmos anticorpos geram quando são produzidos pelo corpo. A vantagem desta abordagem é que permitiria aos cientistas escolher *quais* anticorpos estariam circulando pelo corpo do paciente. Esses anticorpos poderiam ser escolhidos, ou até mesmo feitos sob medida, para ativar o tipo de resposta imunológica que envia micróglias para decompor e digerir os depósitos de amiloide[25] *sem* o risco de se causar uma resposta indesejada contra o sistema vascular.

A principal desvantagem desta abordagem é que ela não induziria o tipo de vigilância imunológica semipermanente que espera-se de uma vacinação contra doenças como caxumba e poliomelite, mas em vez disso ela requereria que os pacientes recebessem injeções regulares dos anticorpos para manter um adequado fornecimento de defesas contra amiloide. Mas mesmo este aparente inconveniente tem um lado bom: como o sistema imunológico do paciente não é colocado em um estado de longo prazo de vigilância contra o beta amiloide, os médicos podem interromper o tratamento de um paciente específico — ou até mesmo parar um estudo clínico inteiro — a qualquer momento caso ocorram efeitos colaterais, sem medo de que o corpo permaneça em um estado desestabilizado do tipo autoimune semelhante ao provocado pela vacina original.

Uma outra abordagem seria fabricar uma vacina de imunização ativa composta por somente *parte* da molécula de beta amiloide. Quando os cientistas estudaram a resposta imunológica à imunização ativa com a molécula de beta amiloide inteira, descobriram que uma mistura de diferentes anticorpos estava sendo produzida. Somente um pequeno número desses anticorpos era de um tipo que danifica o sistema vascular — e, significativamente, esses anticorpos só foram observados em *humanos* que receberam a vacina original, e não em ratos ou macacos que receberam a mesma vacina e não sofreram o ataque trágico ao cérebro. Esses anticorpos eram sensíveis somente a um segmento da proteína beta amiloide inteira, localizado no meio da molécula. Em contrapartida, em ratos, macacos e humanos, a *maioria* dos anticorpos era de tipos que mobilizavam o sistema imunológico contra um segmento completamente diferente da molécula de beta amiloide, localizado em sua extremidade.

Como está razoavelmente claro que a resposta imunológica contra o sistema vascular não é só desnecessária (pois não é vista em modelos animais com imunização ativa ou passiva, apesar desses procedimentos limparem drasticamente o amiloide e melhorarem a memória) mas também extremamente nociva (devido a seu papel na inflamação cerebral), parece muito provável que uma vacina baseada nos princípios acima funcionaria bem e não teria o risco de causar inflamação cerebral se incluísse somente esta parte chave da proteína. Uma vacina desse tipo induziria a resposta

imunológica desejada de uma forma ativa, sem enviar o sistema imunológico do corpo a uma missão equivocada contra o cérebro, cuja defesa seria a própria razão da criação dessa vacina.

Até o momento, várias vacinas já foram desenvolvidas com base neste princípio. Elas funcionam de diversas maneiras alternativas: ligando o segmento chave da proteína de beta amiloide a outras proteínas ou antígenos, combinando esse segmento com estimulantes do sistema imunológico apropriados ou juntando vários desses segmentos em um tipo de porta-alfinetes molecular de beta amiloide, tudo isso com o objetivo de maximizar a resposta imunológica à vacina sem iniciar uma reação exagerada. Mostrou-se que todas essas vacinas reduzem os níveis de beta amiloide, e frequentemente de placas — algumas delas usando sistemas de aplicação muito convenientes, como adesivos transdérmicos similares àqueles amplamente usados no tratamento do vício em nicotina ou sprays nasais do tipo atualmente usado para descongestionar o nariz.

E a criatividade científica não parou por aí. Enquanto este livro estava sendo preparado, por exemplo, pesquisadores do Centro Médico Sudoeste da Universidade do Texas (EUA) reportaram que injetar em animais o DNA que codifica a forma mais tóxica das proteínas de beta amiloide, inserido sob a pele dentro de minúsculas micropartículas de ouro, levou à produção da proteína e à reação do corpo com uma resposta imunológica rigorosa e aparentemente segura. O resultado final: após receberem 11 injeções ao longo de vários meses, os ratos com Alzheimer tiveram uma redução de 60 a 77,5% da carga de placas.[26]

Como mencionei, a vacina de imunização passiva mais bem estudada já está em uma fase intermediária de testes clínicos implementados pela Elan Pharmaceuticals. E embora esta vacina tenha sido a que iniciou a corrida, a competição para desenvolver uma vacina clinicamente eficaz e segura para vencer o beta amiloide está bem disputada. Na verdade, a questão hoje não parece muito ser *se* a vacinação contra beta amiloide funcionará, mas *qual* dessas muitas estratégias engenhosas irá por fim ser a mais efetiva e segura. Ao estudar o progresso feito até o momento, podemos dizer com um alto grau de confiança que devemos em breve ser capazes de usar os poderes

ancestrais do sistema imunológico para cortar as redes de beta amiloide que capturam o cérebro, resgatando as mentes sequestradas que elas prendem.

Vacinação contra amiloide: mais além do Alzheimer

Gastei tanto tempo analisando a questão da vacina contra o beta amiloide para o tratamento do Alzheimer que vocês podem ter se esquecido de como iniciei o assunto: afirmando que o beta amiloide é somente um exemplo famoso de uma *classe* de proteínas extracelulares que se agregam ("amiloides") associadas com o envelhecimento e com as doenças relacionadas ao envelhecimento. E não, não estou repetindo o erro do Instituto Nacional do Envelhecimento dos EUA em relação a isso, que é jogar quase *metade de todos os seus recursos* anuais na pesquisa do Alzheimer às custas de sua atribuição principal, que é (ou deveria ser) encontrar maneiras de tratar o envelhecimento *em si* em vez de uma doença específica relacionada ao envelhecimento. Em vez disso, guiei-os ao longo do progresso quanto à vacina simplesmente porque ela está em um estágio de desenvolvimento clínico muito avançado. Há todas as razões possíveis para se acreditar que seremos capazes de aproveitar o mesmo tipo de estratégia imunológica para lidar com a maioria dos outros transtornos relacionados ao envelhecimento causados por uma camada de lixo extracelular.

Depois da vacinação contra beta amiloide para o mal de Alzheimer, o eliminador de amiloide imunológico que está no mais avançado estágio de desenvolvimento é uma vacina para o tratamento da *amiloidose AL sistêmica*, também conhecida como *amiloidose primária*. Mencionei brevemente esta forma de amiloidose no começo deste capítulo. Esta é a forma mais comum de amiloidose nos Estados Unidos e em alguns outros países industrializados — atinge de 2.000 a 3.000 estadunidenses todo ano. Ela é o resultado da superprodução da *imunoglobulina de cadeia leve* (sendo daí que vem o termo "amiloidose AL", pois AL é a sigla, em inglês, de "amiloidose de cadeia leve") — um componente de uma classe de anticorpos — por um tipo específico de célula, as *células do plasma*.

Entretanto, não gastarei muito tempo com a amiloidose AL aqui, porque não é uma amiloidose *relacionada ao envelhecimento* e o amiloide envolvido pode diferir de maneiras importantes dos que são relacionados ao envelhecimento. A principal diferença é que ele se deposita de forma tão extremamente rápida que pode não ter o mesmo grau de ligações cruzadas problemáticas que os amiloides relacionados ao envelhecimento. O principal ponto do qual de fato quero falar sobre a amiloidose AL refere-se a um protocolo de imunoterapia usado para esta doença que mostra sinais promissores de poder ser usado para as amiloidoses relacionadas ao envelhecimento.

As terapias existentes para a AL são claramente inadequadas. Até recentemente, a intervenção padrão era um regime de quimioterápicos em alta dosagem projetados para matar as células do plasma das quais se origina a doença, frequentemente combinado com transplantes de medula óssea para substituir algumas das *outras* células do sangue que são destruídas no processo. Mais recentemente, um novo fármaco quimioterápico chamado I-DOX tem sido usado, após a descoberta, ocorrida por acaso, de que ele podia acelerar a remoção de placas amiloides de AL sistêmica por um mecanismo até então desconhecido que aparentemente não envolve a supressão das células do plasma. Mas mesmo esta nova terapia tende a causar transtornos sanguíneos, e ambos os tratamentos só são úteis para pessoas com depósitos em tecidos moles, não oferecendo benefícios nos casos mais sérios envolvendo o coração ou os rins. Eles também não são tão bem-sucedidos em salvar vidas, com uma taxa de mortalidade de cerca de 40%.

Na virada do milênio, os cientistas do laboratório do Dr. Alan Solomon do Programa de Câncer e Imunologia Humana da Escola de Pós-graduação em Medicina da Universidade do Tennessee (EUA) desenvolveram um novo modelo animal para estudar a amiloidose AL, criado simplesmente injetando-se, em ratos, amiloide de cadeia leve humano extraído dos fígados ou baços de pacientes que morreram da doença. A AL rapidamente começava a formar "tumores" amiloides nos animais, cujo tamanho variava segundo a quantidade de material que esses animais recebiam: com altas

doses, as massas de amiloide em suas costas cresciam tanto que podiam ser sentidas ao toque.[27,28]

Ao estudar os efeitos da doença nos animais, o grupo do Dr. Solomon demonstrou que anticorpos contra um segmento da conformação especial em "folha beta" das fibras de amiloide de cadeia leve estavam parcialmente decompondo os depósitos, tornando-os mais suscetíveis ao ataque imunológico. Quando os tumores de amiloide foram retirados dos ratos, submetidos à ação desses anticorpos e então recolocados nos ratos, os animais eliminaram-nos duas vezes mais rapidamente que tumores novos de tamanho similar. A eliminação também foi acelerada quando as extrações originais de amiloide não agregado foram tratadas previamente com anticorpos antes de serem inseridas. Mesmo ratos com deficiência imunológica eliminaram os depósitos mais rapidamente quando receberam anticorpos junto com as extrações de amiloide.[29] Descobriu-se que um desses anticorpos — um *anticorpo imunoglobulina G1* que foi chamado de *11-1F4* — tinha o "instinto de busca" mais forte, rapidamente convergindo para tumores compostos por qualquer uma das duas maiores classes de fibras de amiloide de cadeia leve humanas, seja *in vitro*, seja em ratos que os continham. Tão importante quanto, descobriu-se que o anticorpo tinha como alvo o amiloide especificamente, sem infiltrar-se em tecidos de outros lugares no corpo humano ou em amostras de tecido humano. E ele também funcionou em amiloides AL *formados previamente*.

Um "pau pra toda obra" para amiloides?

Como mencionei, a razão para lhes contar sobre o 11-1F4 não são seus efeitos na amiloidose AL. A única desvantagem do modelo de Solomon para a amiloidose AL sistêmica é que era um modelo impreciso da doença humana, com pouco dos depósitos se espalhando para os órgãos principais. Percebendo isso, seu grupo procurou maneiras de testar o anticorpo contra *outras* doenças de amiloide, como a *amiloidose de proteína amiloide A* (amiloidose AA, também conhecida como amiloidose "inflamatória" ou "secundária"), a doença amiloide mais comum fora dos Estados Unidos.[30] A amiloidose AA tem a vantagem de ser fácil de induzir como uma doença plenamente desenvolvida em muitas linhagens de ratos: simplesmente

injetam-se nos ratos substâncias químicas como o nitrato de prata que induzem uma forte resposta inflamatória, resultando na superprodução do *amiloide A sérico* (SAA), uma proteína produzida pelo fígado durante períodos de inflamação. Assim como a imunoglobulina de cadeia leve, o SAA é só parcialmente degradado pelos macrófagos do corpo, resultando na liberação de fragmentos de SAA semidigeridos aderentes que tendem a se agregar e acumular nos rins e no fígado. Esta é a gênese da doença tanto em ratos quanto em humanos, de forma que a doença amiloide que surge quando os ratos recebem essas substâncias químicas inflamatórias se parece muito com a versão humana da doença.

Surpreendentemente, a equipe da Universidade do Tennessee descobriu que o anticorpo 11-1F4 também reagia a amiloides AA de ratos — e que os eliminava dos ratos afetados.[31,32] Na verdade, era quase tão efetivo contra os depósitos da amiloidose AA quanto era contra o alvo original na amiloidose AL, com a carga média de amiloide em órgãos reduzindo-se em mais de três quartos no fígado e no baço! Isso pode ocorrer pela arquitetura molecular que estrutura a adesão das diferentes fibras ser similar, levando a um perfil antigênico similar. Também pode estar relacionado ao fato há muito estabelecido de que inserções de depósitos de amiloide AL aceleram, em ratos, o desenvolvimento da amiloidose AA como resposta a inflamação. Se for esse o caso, talvez as propriedades de agregação dos diferentes amiloides permitam que eles interajam, com um servindo como um tipo de centro de cristalização em volta do qual outros amiloides se juntam. Imagine um pequeno depósito de comida cozida na superfície de uma panela. Se essa mancha não for imediatamente limpa, ela ficará cada vez mais ferrenhamente colada à superfície quando se usar a panela novamente, e então começará a captar partículas de comida de refeições subsequentes, lentamente expandindo-se como uma mancha cada vez maior que será cada vez mais difícil de remover.

De forma ainda mais impressionante, o grupo da Universidade do Tennessee mostrou então que o 11-1F4 também podia reagir com (e remover) amiloides baseados na *transtirretina* (TTR), a proteína transportadora de hormônios da tireoide cuja agregação causa a amiloidose cardíaca senil, e que atualmente é a causa da morte de muitos dos humanos mais velhos entre nós. Se a imunização passiva com o 11-1F4 pode reverter

o curso dessas principais formas de amiloidoses, estamos bem encaminhados para eliminar algumas das mais importantes fontes de lixo extracelular na população em geral — e também, potencialmente, outras formas de amiloidoses que são causas de morte menos conhecidas somente por nossas vidas serem atualmente tão breves.

Esta pesquisa é animadora, e o próximo passo para o anticorpo é claramente testá-lo em humanos com as amiloidoses correspondentes. Para isto ser feito, o anticorpo deve primeiro ser "humanizado". Lembrem-se de que enquanto que os amiloides de cadeia leve que os anticorpos removem são derivados de humanos, o agente que está realizando a remoção é um anticorpo de *ratos*, que provavelmente não interagiria bem ou de forma segura com o sistema imunológico humano. Para superar este problema, a equipe do Dr. Solomon "quimerizou" o anticorpo, combinando sua estrutura ativa que busca antígenos com uma "maçaneta" humana. O anticorpo resultante ainda reconheceu agregados tanto de amiloide de cadeia leve quanto de amiloide de proteína A, e até mesmo eliminou-os em ratos da mesma forma que a vacina original. Os resultados são tão promissores que o Grupo de Desenvolvimento de Fármacos do Instituto Nacional do Câncer dos EUA providenciou a produção farmacêutica em larga escala do novo anticorpo, com a intenção de direcioná-lo para testes clínicos preliminares em humanos.

Possibilidades abertas

Há todas as razões possíveis para se acreditar que este tipo de abordagem de vacinação baseada no sistema imunológico contra os amiloides, demonstrada em modelos animais do mal de Alzheimer e em três amiloidoses humanas (e agora em testes clínicos para o primeiro caso), também funcionará em outros casos de amarras celulares. Tomem, por exemplo, a amilina, ou "polipeptídeo amiloide das ilhotas", cujas propriedades de indução de amiloide mencionei brevemente no início deste capítulo. Os agregados de amilina se acumulam em *células beta* que produzem insulina no pâncreas de quase todas as pessoas com diabetes do tipo 2 (diabetes de ocorrência tardia ou não-insulino-dependente). Os agregados ou os oligômeros solúveis pelos quais são compostos parecem ter

um papel na morte gradual de células beta que ocorre com a progressão da doença,[33] levando à incapacidade do corpo de produzir insulina suficiente para acompanhar os picos incessantes de açúcar que ocorrem a cada refeição.

Ninguém tentou ainda desenvolver uma vacina para remover esses depósitos, mas a exequibilidade de uma abordagem do tipo é indicada pelo fato de que fibras de amilina foram identificadas dentro de macrófagos coletados em áreas adjacentes aos depósitos de amilina, onde esta se acumula sem ser completamente degradada. Além disso, as fibras de amilina são englobadas por macrófagos expostos a elas sob condições *in vitro*, acumulando-se dentro deles.[34] Tudo isso sugere que o sistema imunológico monta um ataque contra *esta* forma de lixo extracelular assim como faz com o beta amiloide e com o lixo responsável por amiloidoses secundárias — e neste caso, há todas as razões possíveis para se pensar que este ataque poderia ser fortalecido com uma vacina similar às que estão atualmente em fase de preparação para estas outras amiloidoses. As possibilidades terapêuticas de uma abordagem do tipo seriam ainda maiores se fosse combinada com um melhoramento dos lisossomos dos macrófagos com enzimas mais capazes de digerir as fibras de amilina — um trabalho que demanda o uso da abordagem LysoSENS que descrevi no último capítulo.

Outras formas de amiloidoses poderiam também ser eliminadas com o uso de uma infusão de anticorpos especializados ou outras vacinas. E embora atualmente o foco do desenvolvimento de fármacos esteja em tratamentos para doenças específicas baseadas em amiloide, esta mesma pesquisa pode ser incorporada aos objetivos das SENS. Uma vez que tiver provada sua eficácia no mal de Alzheimer, na amiloidose cardíaca senil e na diabetes do tipo 2, a tecnologia derivada desta abordagem permitirá o rápido desenvolvimento de vacinas para os depósitos mais obscuros de amiloide que hoje em dia passam quase desapercebidos exceto nas pessoas que têm 100 velinhas ou mais iluminando seus bolos de aniversário.

O fato dessas terapias terem se movido tão rapidamente do laboratório para os testes clínicos (lembrem-se de que os resultados em ratos da primeira vacina contra beta amiloide foram reportados em 1999 e esta vacina já

estava em testes clínicos em 2001) sugere que seremos capazes de progredir ainda mais rapidamente no futuro, quando as primeiras vacinas contra amiloide tiverem passado pelos testes clínicos e tiverem sido usadas com sucesso nos consultórios médicos por todo o mundo.

Mais à frente, o que prevejo é a existência de um protocolo para manter nossos corpos livres do lixo extracelular no qual talvez tenhamos que tomar uma sequência regular de vacinas antiamiloide, de uma forma semelhante à série padronizada atualmente administrada sucessivamente durante nossa infância. O momento e a frequência da aplicação de uma determinada vacina dependeriam de quão rapidamente seus alvos se acumulassem em níveis que prejudicassem o funcionamento do corpo: receberíamos uma "carga de reforço" a cada alguns anos para algumas dessas vacinas, enquanto que outras seriam aplicadas somente algumas vezes a cada século de uma vida amplamente prolongada. Cada vez que tomássemos uma dessas vacinas, nossas células e órgãos novamente viveriam e funcionariam livres de uma espécie específica de amarras moleculares, recuperando o potencial literalmente *ilimitado* da juventude.

OceanofPDF.com

9

Quebrando as algemas do AGE*

Ano após ano, processos químicos contínuos vão algemando umas às outras as proteínas estruturais do nosso corpo, restringindo o cumprimento de suas funções essenciais. Por fim, isto leva a uma variedade bastante conhecida (e em última instância fatal) de deficiências e doenças relacionadas ao envelhecimento — especialmente nos rins, coração, olhos e vasos sanguíneos. E se pudéssemos quebrar essas algemas químicas, e portanto permitir que essas proteínas voltassem a exercer suas funções, como fazem nas pessoas jovens? Os cientistas estão fazendo progresso no desenvolvimento de fármacos para alcançar exatamente esta meta.

Vocês estão nas últimas horas antes do grande banquete do feriado, e a atmosfera está pesada com os aromas e a carga emocional do período de festas. Foi um longo dia na cozinha — com o forno ligado continuamente e a matrona da casa tentando se manter refrescada ao deixar uma janela entreaberta — e por fim a correria e o estresse estão se transformando em um tipo de tensão mais ansiosa e expectante. O purê de batatas está pronto, o molho de *cranberry* já foi colocado nas travessas, as batatas doces estão sendo mantidas aquecidas no forno, a torta de abóbora está sendo esfriada no parapeito da janela...e agora, um único componente da refeição domina a atenção da cozinheira e o apetite de sua família.

A cada quinze minutos, pontualmente, durante a última hora e meia, o peru foi amorosamente regado com sua própria gordura, e talvez um pouco de mel; e agora, para deixar o banquete perfeito, o *grill* é ligado para dourar sua superfície.

Durante todo o tempo em que o peru esteve no forno, processos químicos complexos estiveram ocorrendo imperceptivelmente — e agora se aceleram. A nível molecular, o calor intenso faz com que os açúcares e as gorduras ataquem as proteínas na pele da ave. Ligações moleculares são formadas; novos produtos químicos surgem e são decompostos; proteínas vizinhas grudam-se como em um casamento forçado, endurecendo a superfície externa do peru e cobrindo-o com cadeias grossas e grudentas de proteínas, gorduras e açúcares ligados uns aos outros.

Finalmente, o ato se completa. A "mãe" desliga o forno e veste as luvas térmicas enquanto fala para o "pai" pegar a faca de cortar carne. A família observa ansiosamente o resultado de seu trabalho artesanal culinário, olhando fixamente com fome e satisfação para a superfície escurecida, crocante, grudenta e levemente *endurecida* que o turbilhão químico criou a partir da pele do peru. O jantar está pronto.

Tenho certeza de que vocês e suas famílias passaram por cenas semelhantes no Natal — ou no Hanucá, dourando *latkes* ou *sufganiyot*. Mas, em um sentido profundo, vocês têm tanto em comum com o *banquete* quanto com a *família*.

Todos os dias de nossas vidas, os mesmos processos envolvidos em dourar carnes e outras comidas assadas ou fritas estão insidiosamente ocorrendo em nossos corpos. Em nossas artérias. Em nossos rins. Em nossos corações, olhos, pele, nervos. Neste exato momento, em todos os nossos tecidos, o açúcar que fornece ao nosso corpo tanto da sua energia também está realizando alguns experimentos químicos indesejados, *caramelizando* seu corpo por exatamente os mesmos processos que caramelizam cebolas ou pés de moleque. Lenta mas continuamente, ligações indesejadas feitas por açúcares e gorduras algemam nossas proteínas, inativam nossas enzimas, disparam sinais químicos nocivos em nossas células e danificam nosso DNA. Envelhecendo-nos. Ou melhor, envelhecendo-nos através do AGE.

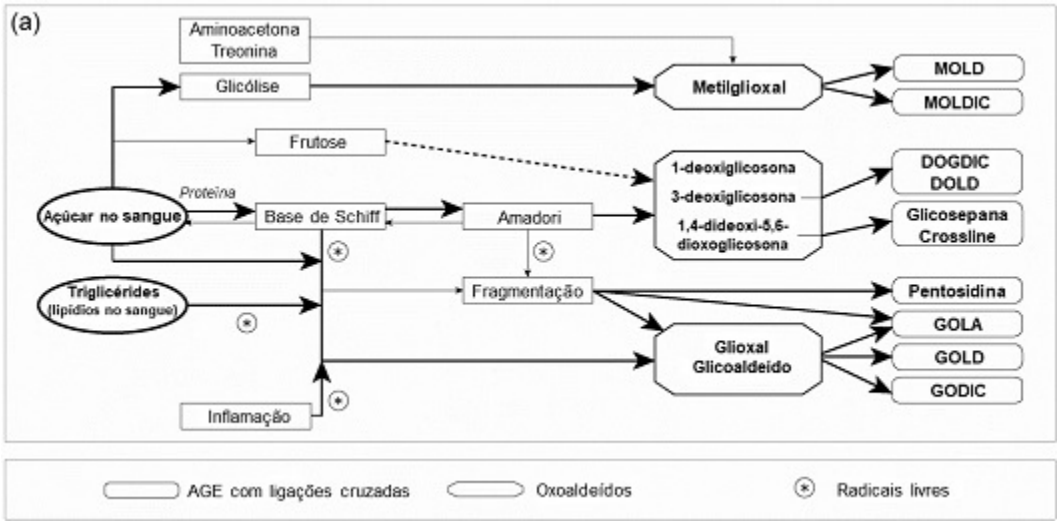
Como envelhecemos por causa do AGE

O corpo depende de açúcar como uma fonte crucial de energia. Porém, como qualquer combustível, o açúcar só pode ser "queimado" por nossas células porque é quimicamente reativo, e como acontece com outros combustíveis, essa volatilidade pode transformá-lo em algo perigoso para se lidar. Os *produtos finais da glicação avançada* (ou "AGEs"**, na sigla em inglês, como são adequadamente chamados) são o resultado final dos processos químicos complexos pelos quais a estrutura de proteínas é deformada por causa de açúcares e outros combustíveis. Estes mesmos processos químicos são a causa do "escurecimento" visto quando se assa um peru, se carameliza um molho ou se coloca uma fatia de pão na torradeira. Os AGEs se acumulam em seus tecidos, levando à perda gradual da capacidade de funcionamento, depois ao surgimento de doenças, e por fim ao túmulo precocemente. Os AGEs transformam a flexível graciosidade da juventude em uma velhice "encrostada", através de exatamente os mesmos processos químicos pelos quais se forma a casca de um pão.

As diversas reações químicas, intermediários e produtos finais estáveis da química dos AGEs já foram o foco de uma quantidade enorme de pesquisa, primeiramente nos setores da tecnologia dos alimentos e da química e mais recentemente na biomedicina. Os estudos científicos começaram com o trabalho de um químico dos alimentos chamado Maillard nos anos 1910 e 1920, mas demorou até os anos 1980 para que o papel dos AGEs nas complicações que assolam o corpo dos diabéticos se tornasse um assunto relevante na pesquisa sobre a diabetes e o envelhecimento. Mesmo hoje em dia, está claro que apenas estamos começando a entender a promiscuidade furiosa desta bioquímica e seu impacto no corpo diabético ou naquele que está envelhecendo.

Embora não precisemos nos preocupar com os detalhes aqui, vocês terão que entender o básico sobre como os AGEs se formam para entender as diversas estratégias que foram utilizadas na procura de uma forma de nos proteger de sua influência fossilizante. No mecanismo mais bem conhecido (a parte principal da *reação de Maillard* — vejam a **Figura 1a**), uma molécula de açúcar abre sua estrutura e liga-se (processo de "glicação") a uma molécula de proteína, formando uma *base de Schiff*. Esta estrutura é relativamente instável, de forma que a base de Schiff irá frequentemente se decompor espontaneamente. Algumas vezes, porém, ela se colapsará em

uma estrutura mais estável chamada *produto de Amadori*. Produtos de Amadori têm vida útil muito mais longa do que as bases de Schiff (este fato há muito tem sido utilizado em um teste de laboratório que mede os níveis da *hemoglobina glicada* ou *HbA1c*, um produto de Amadori nas hemácias, como um indicador da quantidade média de açúcar que esteve presente no sangue nas últimas semanas).



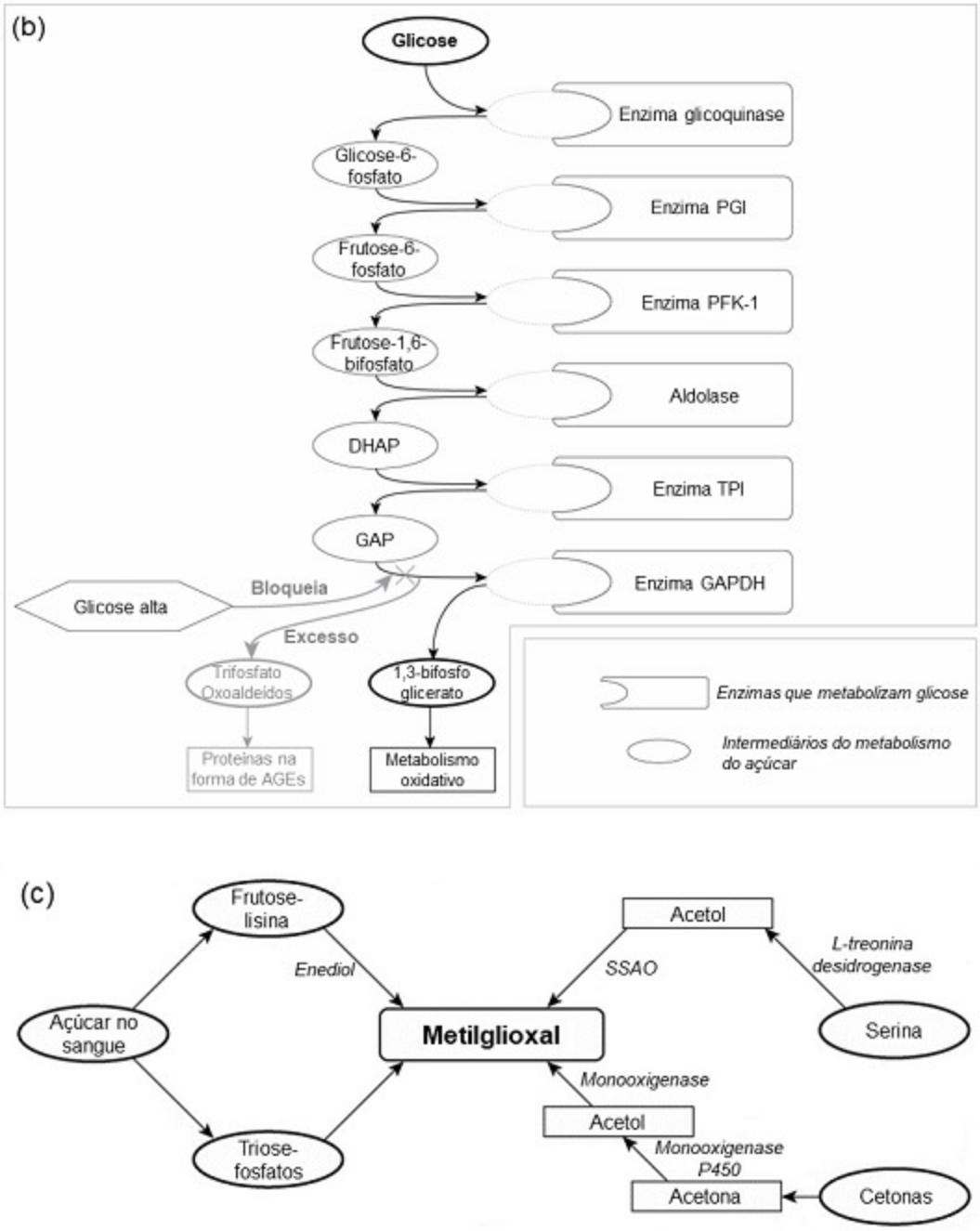


Figura 1. Como envelhecemos por causa do AGE. (a) O mecanismo "químico" (Maillard); (b) o mecanismo "metabólico" (pela triose-fosfato isomerase); (c) fontes de metilglioxal.

Entretanto, apesar de serem *relativamente* estáveis, os produtos de Amadori ainda estão sujeitos à confusão bioquímica à sua volta. Podem, portanto, sofrer diversas outras transformações químicas, como rearranjo ou degradação de sua estrutura básica, inserção forçada de moléculas de água

ou remoção também forçada de grupos amino, ou ainda ataque de radicais livres. Muitas dessas mudanças levam à formação de estruturas ainda mais estáveis, diretamente ou através de compostos intermediários altamente reativos como os *oxoaldeídos*. Essas estruturas são estáveis o suficiente, na verdade, para serem chamadas de "produtos finais" — são os produtos finais da glicação avançada, ou AGEs, na sigla em inglês.

Para nossos objetivos aqui, o resultado importante desses processos é a formação de AGEs com *ligações cruzadas*, um tipo de AGE no qual as proteínas que já estão trabalhando com um braço amarrado atrás das costas por causa da glicação ficam algemadas a uma proteína vizinha.

A formação de AGEs ocorre muito mais rapidamente em pessoas com diabetes do que no resto da população, parcialmente pela simples razão de que os níveis de açúcar no sangue dos diabéticos são maiores: em qualquer reação química, uma maior concentração de um agente ativo tenderá a aumentar a velocidade de sua interação com seus alvos, desde que esses alvos estejam presentes em abundância. Mas AGEs com ligações cruzadas também se acumulam em pessoas com níveis normais de açúcar no sangue, e está bem claro que são responsáveis por muito da patologia e do aumento da vulnerabilidade aos ataques da vida diária que acompanham o envelhecimento "normal".

Dourando até a morte

A formação de ligações cruzadas em proteínas é algo similar, tanto a nível molecular quanto funcional, aos processos que fazem com que borrachas de limpadores de para-brisas percam sua flexibilidade. Para as pessoas que não têm diabetes, o local mais mortal quanto ao decorrente endurecimento dos tecidos é o sistema cardiovascular. Os AGEs com ligações cruzadas lentamente prejudicam a elasticidade jovial do coração e dos vasos sanguíneos, deixando-os rígidos e inflexíveis. O endurecimento das artérias resultante é em grande parte responsável pelo aumento da pressão sanguínea sistólica que todos sofrem com a idade (a pressão sistólica é o primeiro dos dois números que vemos quando medimos a pressão, como o "11" em "11 por 8"). Além disso, a formação de AGEs no coração danifica

sua capacidade de se *contrair* para bombear sangue pelo corpo ou de se *expandir* para primeiramente se encher com sangue. A combinação desses dois fatores aumenta a carga de trabalho do coração, por fim levando a uma das diversas formas de insuficiência cardíaca *se nada nos matar antes*. Esta mesma falta de plasticidade também significa que os vasos sanguíneos se tornam menos capazes de aguentar as constantes variações da pressão do sangue que passa por eles: eles ficam rígidos e em algum momento se quebram por causa da pressão como elásticos velhos, sendo que um resultado em potencial disso são os derrames hemorrágicos.

E os danos causados por AGEs com ligações cruzadas se espalham bem além do sistema cardiovascular. Eles acorrentam proteínas por todo o corpo, acumulando-se com a idade em tecidos tão diversos quanto os minúsculos vasos sanguíneos nos olhos e as *bainhas da mielina* que dão suporte aos nervos. Onde quer que ocorram, os AGEs com ligações cruzadas danificam o funcionamento dessas proteínas, contribuindo para a disfunção relacionada ao envelhecimento, deficiência e morte. Em nossos olhos, eles se acumulam nas proteínas *cristalinas* que formam a estrutura do cristalino. Proteínas do cristalino afetadas por AGEs deixam de permitir a passagem de luz por elas, levando aos pontos pigmentosos marrons no cristalino que conhecemos como catarata. A junção deste escurecimento com diversos efeitos a nível celular é o motivo pelo qual a idade e a diabetes são os maiores fatores de risco para a ocorrência desta doença, que é a maior causa, individualmente, de perda de visão no mundo todo.

E esta não é a única maneira pela qual os AGEs contribuem para a perda da visão. Nas outras partes dos olhos, os AGEs contribuem para a *retinopatia diabética* (a perda de visão em diabéticos ligada a danos nos vasos sanguíneos finos que alimentam os tecidos que absorvem luz localizados no fundo do globo ocular), para a degeneração macular relacionada ao envelhecimento e possivelmente também para o glaucoma de ângulo aberto.

Os rins, também, sofrem terrivelmente com a formação de AGEs — novamente, em especial nas pessoas com diabetes. O dano causado pela diabetes é a maior causa individual de insuficiência renal nos Estados Unidos, e um terço de todos os pacientes que estão na ala de diálise chegaram lá por causa de sua diabetes. Na verdade, a severidade da

enfermidade renal em diabéticos está ligada à quantidade de AGEs renais, que formam ligações cruzadas nas proteínas do material do filtro biológico dos rins e desencadeiam um processo inflamatório que faz com que o corpo realize uma compensação excessiva ao fazer crescer tecidos de reposição em demasia, em um tipo de resposta de regeneração de feridas fora de controle. O efeito final desses dois processos é um acúmulo de algo similar a um tecido de cicatrização no rim, que se acumula em níveis que literalmente *esmagam* os minúsculos vasos sanguíneos por onde a filtração deveria ocorrer, reduzindo o tamanho da superfície de filtragem disponível e levando portanto a um controle ineficaz das substâncias no sangue — como se um filtro de café de papel tivesse algumas de suas partes coladas umas nas outras antes de se ligar a cafeteira, levando a uma bagunça de pó de café quando a água começasse a passar.

Os AGEs também contribuem para a *neuropatia diabética*, o dano debilitante nos *nervos* que afeta muitos diabéticos. A severidade desta doença pode variar, mas o sintoma mais comum é uma versão contínua da experiência que se tem após uma redução temporária no fluxo sanguíneo nas mãos ou nos pés induzida por pressão (ou seja, quando uma extremidade está dormente): uma sensação de "formigamento", dor ou insensibilidade nos membros afetados, junto com alguma perda de controle ou falta de jeito ao usá-los. Pessoas com neuropatia diabética também perdem parte do controle *inconsciente* que seu sistema nervoso tem sobre funções como a regulação do ritmo cardíaco, o processo digestivo, a bexiga e a função erétil, e também sofrem tontura e náusea que pode chegar a vômitos. Se os AGEs desempenham algum papel similar e mais sutil nas falhas de funcionamento nervoso que ocorrem com a idade em pessoas saudáveis (pelo menos quanto aos outros aspectos) não está claro, mas parece algo provável.

Comparações das velocidades de acúmulo de ligações cruzadas em tecidos entre espécies que envelhecem mais lentamente e mais rapidamente, e entre indivíduos que envelhecem mais lentamente e mais rapidamente *de uma mesma* espécie, sugerem que a formação de AGEs desempenha um papel importante no próprio envelhecimento, e não somente em doenças específicas ou nas complicações da diabetes. Tanto a taxa de acúmulo relacionada ao envelhecimento de um dos AGEs mais facilmente medidos

(*pentosidina*) quanto o endurecimento relacionado de proteínas da pele ou de caudas são inversamente associados com o tempo de vida máximo de diferentes espécies de mamíferos. Isto significa que quanto mais lentamente uma espécie envelhece, mais lentamente seu colágeno é endurecido pela formação de AGEs (vejam a **Figura 2**). No mesmo sentido, a restrição calórica — que é, como mencionei em capítulos anteriores, a forma mais estudada para desacelerar o envelhecimento em mamíferos — desacelera estes processos; e de fato, mostrou-se que maiores velocidades de formação de AGEs em tecidos indicam a morte precoce em animais individuais em restrição calórica.[1] Em nossa própria espécie, estudos mostram que mesmo dentro de uma variação "normal" (ou seja, com valores bem menores do que os tipicamente encontrados em pessoas com diabetes), mais altos níveis no sangue de glicose em si[2] ou do produto de Amadori HbA1c[3] são associados com um maior risco de morte por todas as causas.

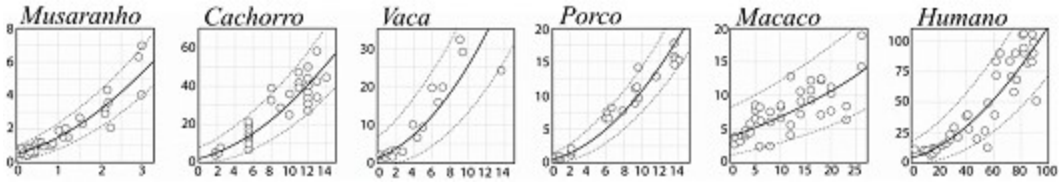


Figura 2. A duração de vida máxima em função da velocidade de formação de AGE. Redesenhado.[4]

Um fármaco que desacelerasse ou revertesse o acúmulo de AGEs iria portanto ajudar as pessoas com uma ampla gama de doenças e deficiências. Poderia potencialmente melhorar, ou até curar, problemas tão amplos quanto o aumento gradual da pressão sanguínea com o passar dos anos; as terríveis complicações renais, nervosas e visuais da diabetes; e as diversas formas de insuficiência cardíaca. E também poderia nos ajudar a combater um grande fator contribuinte para o próprio envelhecimento.

É claro que esta ideia não surgiu simplesmente na minha cabeça recentemente: vários esquemas para reduzir a carga de AGEs nos tecidos foram explorados por anos, e muitos deles até chegaram a passar por testes clínicos relativamente avançados. Ainda assim, apesar de anos de trabalho, nenhum desses tratamentos mostrou-se seguro e efetivo o suficiente para chegar a fazer parte do arsenal de fármacos de qualquer país desenvolvido. Os obstáculos que atrapalharam seu desenvolvimento e limitaram sua

utilidade representam mais um estudo de caso sobre os problemas de se tentar lidar com danos relacionados ao envelhecimento ao se tentar mexer na complexa bioquímica da vida.

Ouvindo Parmênio

"Pílulas de açúcar"

O fato de que AGEs com ligações cruzadas frequentemente são, em última instância, o resultado de moléculas de açúcar agindo como uma cola, arruinando as proteínas dos nossos tecidos, imediatamente sugere uma possível solução para o problema: simplesmente diminuir os níveis de açúcar no sangue das pessoas reduziria a formação de bases de Schiff (vejam a **Figura 1**) em seu corpo e, portanto, a carga de AGE diminuiria. Evidentemente, isto há muito tem sido o principal foco do controle da diabetes, e nos anos 1990, dois estudos imensos e amplamente citados — o *Ensaio sobre Controle e Complicações da Diabetes (DCCT)* e o *Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (UKPDS)* — foram aclamados como a comprovação mais clara até o momento da efetividade desta estratégia quando levada ao limite. Esses dois estudos demonstraram que quando os diabéticos realizam procedimentos estritos (uso agressivo de fármacos que diminuem o açúcar no sangue e análises regulares na forma de testes frequentes de açúcar no sangue) para manter seu nível de açúcar no sangue sob um controle muito rígido, reduz-se muito o risco de que desenvolvam as principais complicações da doença. O DCCT, em especial, mostrou que — quando comparado com o nível de cuidado padrão da época — um regime de controle intensivo do açúcar no sangue poderia reduzir o risco de diabéticos desenvolverem doenças nos nervos em quase dois terços, doença renal diabética aproximadamente pela metade, e retinopatia diabética em impressionantes *três quartos*.

Os resultados desses dois estudos foram proclamados por todo o mundo — por seus patrocinadores governamentais, por organizações defensoras dos pacientes, e por empresas farmacêuticas que procuravam aumentar as vendas de fármacos que diminuem a glicose no sangue. O plano era encorajar os médicos a prescrever esses fármacos a pacientes cujo controle

de açúcar no sangue estava na faixa que seria segura de acordo com os padrões anteriores mas que comprovadamente estava na faixa de risco de acordo com os novos dados, e também aumentar as doses tomadas por pessoas com um pior controle que já estavam tomando esses fármacos.

Os benefícios que se acumulariam nos pacientes como resultado deste aumento no uso dos fármacos pareciam ser muito claros: pessoas com diabetes por todo o mundo teriam melhoras milagrosas na qualidade e duração de suas vidas através de dramáticas reduções no risco de cegueira, danos nervosos, e insuficiência renal. Mas quando os cientistas de fato avaliaram a qualidade de vida *geral* das pessoas que tinham passado pelos regimes intensivos da terapia nos estudos, os resultados foram surpreendentemente desanimadores. Apesar do tratamento mais agressivo ter reduzido o risco de se desenvolver todas as principais complicações da diabetes, os pacientes desta terapia intensiva não apresentaram *nenhuma melhora* em seu bem-estar geral em comparação com pessoas que tinham recebido o tratamento padrão.[5,6]

Muitos fatores provavelmente contribuem para a falta de benefícios claros da agressiva diminuição dos níveis de açúcar no sangue. Embora as complicações diabéticas claramente tenham um impacto negativo na qualidade de vida, os fármacos usados para diminuir o açúcar no sangue também têm custos que não estão incluídos na etiqueta de preço. Pessoas que tomam esses medicamentos tendem a ganhar peso, o que reduz sua qualidade de vida — tanto diretamente quanto pelo aumento do risco de outras doenças como a artrose. Muitos pacientes também consideraram que manter a programação rígida de injeções e testes de picada no dedo necessários para a continuidade destes regimes impõe restrições reais em suas vidas, que alguns estudos reportam como sendo um fator que contribui para a depressão, frustração, isolamento e dificuldades no trabalho.

E, por fim, tentar constantemente colocar os níveis de glicose no sangue dentro da faixa "normal" traz o risco de que os níveis de açúcar no sangue caiam *demais*, levando a uma "crise hipoglicêmica" cujas consequências podem ser desde tontura até coma. Isso é especialmente relevante no envelhecimento normal. Se empurrar para baixo os níveis de açúcar no sangue é uma faca de dois gumes para os *diabéticos*, pode-se perceber que

seria uma solução decididamente duvidosa para o problema dos AGEs no resto de nós, onde a margem de manobra entre nossos níveis normais de açúcar no sangue e uma crise hipoglicêmica é muito menor, fazendo com que os benefícios em potencial sejam mais limitados e os riscos maiores.

E mesmo se pudéssemos diminuir, de forma segura, nossos níveis de açúcar no sangue para o menor nível seguro possível, estaríamos ainda bem longe de uma solução completa para o problema dos AGEs. Todos devemos manter *algum* nível de glicose no sangue como uma fonte de energia, e uma porcentagem desta glicose *sempre* acabará reagindo com proteínas dos tecidos, levando às ligações cruzadas.

E além de tudo isso, nem todos os AGEs são derivados da glicose. *Lipídios* no sangue (*triglicerídeos*) também podem causar as ligações cruzadas entre proteínas, especialmente se houver um alto grau de estresse oxidativo; esta é a química na qual se baseia o escurecimento da pele de um peru quando assa, mesmo sem ter sua superfície besuntada com um xarope doce. Assim como com o açúcar no sangue, os diabéticos geralmente têm altos níveis de triglicerídeos, e mesmo muitas pessoas que não têm diabetes se beneficiariam por ter seus níveis de triglicerídeos reduzidos; mas os triglicerídeos também têm em comum com o açúcar no sangue o fato de serem indispensáveis para o funcionamento normal do organismo, e assim essa estratégia só pode ser explorada de forma segura até certo ponto.

Menos é mais...é pior

E isso não é tudo: tentativas de controlar os níveis desses dois precursores de AGEs, mesmo por meios não farmacológicos, podem ter consequências metabólicas muito negativas.

Por exemplo, um efeito bem estabelecido de dietas com muito poucos carboidratos do tipo da dieta Atkins é a diminuição tanto dos níveis de triglicerídeos quanto da exposição total do corpo a carboidratos, de modo que alguns de seus defensores criaram a hipótese de que essas dietas reduziriam a carga de AGE das pessoas. Infelizmente, o estado metabólico que essas dietas induzem (a famosa "cetose") tem o lamentável efeito

colateral de provocar um salto na produção do oxoaldeído *metilglioxal*, um dos precursores principais na formação de AGEs que também é, ironicamente, produzido dentro das células de pacientes diabéticos quando são forçados a ingerir *mais* glicose do que podem imediatamente processar (vejam as **Figuras 1b** e **1c**). Um estudo recente testou a intensidade deste efeito em pessoas saudáveis que seguiram com sucesso as duas primeiras fases da dieta Atkins por um mês, e que tinham cetonas em sua urina provando que estavam mantendo a dieta. Nessas pessoas previamente saudáveis, os níveis de metilglioxal *dobraram*, levando a concentrações ainda piores do que as observadas em pessoas com a diabetes mal controlada.[7] Assim como outros oxoaldeídos, o metilglioxal é muito mais reativo quimicamente do que o açúcar no sangue (até *40.000 vezes* mais reativo, na verdade), e é conhecido por causar danos bastante variados no corpo, dos quais os AGEs com ligações cruzadas são somente um exemplo. Isso potencialmente faz com que a dieta Atkins seja uma receita para *acelerar* a formação de AGEs, e não atrasar.

Proposta "radical" — resultados mornos

Mesmo antes dos resultados contraintuitivos do DCCT saírem, era óbvio que uma estratégia de diminuição dos níveis de açúcar no sangue não seria uma solução completa para o problema dos AGEs. O corpo *precisa* de lipídios e açúcar no sangue como combustíveis, e assim *nenhum* nível poderia ser baixo o suficiente para eliminar toda a formação de ligações cruzadas: no melhor dos casos, diminuir a concentração de glicose e triglicerídeos atrasaria o inevitável. Assim, alguns cientistas voltaram sua atenção para outro lugar, para indutores de ligações cruzadas cujo papel danoso no corpo é menos ambíguo.

Uma estratégia desse tipo de prevenção de AGEs é o uso de altas doses de antioxidantes para diminuir os níveis de radicais livres. Como pode-se ver na **Figura 1a**, os radicais livres podem acelerar a conversão de alguns precursores de AGEs em certas ligações cruzadas completas específicas — um fenômeno chamado *glicoxidação*. Baseando-se no efeito da adição de radicais livres a proteínas e açúcares *in vitro*, pode-se prever que a glicoxidação acerta os diabéticos com um golpe duplo, porque além dos

níveis excessivos de glicose e lipídios no sangue, o estado metabólico comprometido da diabetes também causa a superprodução de radicais livres nas células das vítimas. Juntando-se esses dois fatores tem-se uma interação potencialmente sinérgica. O que também destaca a importância dos radicais livres na formação dos AGEs é o fato de que pássaros têm níveis altíssimos de glicose no sangue (tão altos a ponto de que rapidamente matariam um humano), mas geralmente vivem dez vezes *mais* do que mamíferos de mesmo porte; eles conseguem isso, em parte, provavelmente por terem um controle muito bom sobre o estresse oxidativo.

Se a glicoxidação *fosse* um dos motivos principais para os altos níveis de AGEs em diabéticos, reduzir os níveis excessivos de radicais livres com antioxidantes poderia reduzir consideravelmente a formação de ligações cruzadas entre as proteínas dos tecidos, o que resultaria em uma expectativa de vida maior e um risco reduzido de complicações devastadoras. E muitos estudos realizados em roedores de laboratório deram suporte a esta expectativa: reduzir as doses de radicais livres com diversos inibidores normalmente reduz consideravelmente a carga de ligações cruzadas nos tecidos, reduzindo a incidência e a severidade dos danos renais, nervosos e até retinais ligados à diabetes.

Entretanto, quando antioxidantes foram testados como uma terapia contra AGEs em humanos, os resultados foram decepcionantes. Os efeitos sobre os níveis de AGE e sobre os sintomas foram muito pequenos ou inexistentes — e mesmo quando benefícios *foram* observados, o efeito ficou quase exclusivamente restrito aos casos mais severos da doença, não ocorrendo alívio para os casos da diabetes mais típica.[8,9,10] Sabemos atualmente que existem duas fortes razões para isto. Primeiramente, a diabetes nos humanos causa um aumento muito menos severo no estresse oxidativo que aquele que a versão da diabetes de roedores causa nesses organismos, como pode ser visto ao comparar-se os níveis de moléculas danificadas por radicais livres na pele das duas espécies. Esta carga menor de radicais livres torna a glicoxidação um fator menos importante na química dos AGEs na diabetes humana, de modo que o benefício potencial de *reduzir* seu impacto é menor.

Porém, um outro motivo mais geral para a falta de eficácia dos antioxidantes como uma terapia contra AGEs é simplesmente a promiscuidade desenfreada dos precursores altamente reativos dos AGEs com ligações cruzadas. Um estudo altamente revelador[11] com animais ilustra este ponto. Roedores diabéticos foram alimentados com dietas fortificadas com diferentes suplementos antioxidantes (vitaminas ou extratos de chá verde), e o impacto na carga de AGE dos animais foi avaliado comparativamente tanto com animais saudáveis quanto com animais diabéticos que não receberam a alimentação suplementada. Para descobrir quais eram os caminhos bioquímicos envolvidos, os cientistas mediram os níveis das substâncias produzidas em vários diferentes passos de todo o processo de glicoxidação, desde os eventos iniciais de glicação até a formação de AGEs com ligações cruzadas específicos — alguns dos quais são formados pela glicoxidação, ou seja, sem o envolvimento de radicais livres.

Como os estudos com roedores anteriores tinham mostrado, o tratamento com antioxidantes trouxe alguns benefícios quanto às complicações diabéticas. De forma igualmente previsível, os tratamentos não tiveram nenhum efeito sobre a *glicação inicial* de proteínas, pois a janela de oportunidade para os radicais livres fazerem seus estragos na química dos AGEs abre-se só mais adiante no processo (**Figura 1a**). Porém, os pesquisadores ficaram surpresos quando começaram a observar as *ligações cruzadas* de fato. Os suplementos antioxidantes não afetaram os níveis dos AGEs cuja formação não precisa de radicais livres, é claro — mas a intervenção na realidade *aumentou* o nível dos dois AGEs derivados da glicoxidação, de forma que animais diabéticos que receberam os extratos de chá verde na verdade ficaram com *mais* ligações cruzadas totais do que aqueles que simplesmente sofreram o curso "natural" da doença.

Este resultado impressionante novamente ilustra a complexidade irremediável do emaranhado que é o metabolismo. Os precursores desses AGEs com ligações cruzadas não desaparecem simplesmente quando não são afetados por radicais livres — eles têm que ir para *algum lugar* — e quando muito do estresse oxidativo excessivo é diminuído por suplementação com antioxidantes, esses precursores começam a se acumular até verterem em um dos caminhos alternativos para a formação de

ligações cruzadas. É o mesmo efeito que vemos em congestionamentos quando uma via principal de tráfego é cortada: alguns motoristas podem de fato simplesmente dar meia-volta e ir para casa, mas a maioria deles vai para as ruas adjacentes locais, levando a congestionamentos secundários em bairros residenciais até esse momento pacatos.

Dano colateral

Os caminhos melhor compreendidos para a formação de AGEs com ligações cruzadas são eventos fundamentalmente aleatórios, não muito distantes do que ocorre no escurecimento de comida no forno ou do que ocorre *in vitro*. Os combustíveis do metabolismo, dissolvidos no sangue ou no fluido dentro das células, aleatoriamente esbarram nas proteínas; dependendo de fatores como temperatura, concentração e a presença de metais de transição e radicais livres, uma série de eventos químicos pode ocorrer; e se ocorrerem exatamente na ordem correta, um AGE com ligação cruzada será formado.

Porém, alguns AGEs resultam mais diretamente da atividade *regulada* dos processos metabólicos. Um exemplo recentemente identificado é a enzima *mieloperoxidase*, que é usada por macrófagos para matar bactérias ao gerar o tóxico *ácido hipocloroso*. Foi demonstrado que o ácido hipocloroso, em presença do componente base (para a construção de proteínas) *serina*, pode induzir a formação de ligações cruzadas do tipo dos AGEs, independentemente da química de combustíveis usual de açúcares e lipídios.[12]

Se a mieloperoxidase somente fosse ativada para matar bactérias, ela poderia ser uma fonte relativamente pouco importante de AGEs em pessoas vivendo em países desenvolvidos que não têm infecções crônicas (embora a quantidade dessas pessoas seja muito maior do que é geralmente reconhecido). Entretanto, como vimos no Capítulo 7, os macrófagos não atacam somente bactérias: eles também lançam um ataque — aumentando a atividade da mieloperoxidase — em seus esforços míopes para eliminar o colesterol preso nas artérias. Alguns cientistas atualmente acreditam que a mieloperoxidase é provavelmente um dos principais fatores que contribuem

para os altos níveis de AGE encontrados nas células espumosas ateroscleróticas de pessoas não diabéticas.

Embora reduzir o excesso de atividade da mieloperoxidase possa ser algo desejável nos locais com placas ateroscleróticas, provavelmente nunca poderíamos reduzir sua atividade farmacologicamente sem também afetar negativamente nossa capacidade de autodefesa contra bactérias. Como as pessoas com AIDS sabem, quando o sistema imunológico é suprimido, o organismo não fica só ameaçado por assassinos bacterianos relativamente raros como a tuberculose: pode-se ser dizimado por infecções de que a maioria de nós se livra antes mesmo de começar a ter os sintomas iniciais. Além disso, e surpreendentemente, um estudo descobriu que animais criados para produzir algo similar à aterosclerose humana, mas sem a capacidade de produzir mieloperoxidase, apresentaram aterosclerose *mais* severa do que animais com atividade normal desta enzima, novamente ilustrando a complexidade frustrante dos processos metabólicos.[13]

O fármaco que falhou

Certo, então tentar diminuir os níveis dos precursores imediatos de AGEs, como a glicose e os lipídios, é difícil — e também pouco seguro, porque são combustíveis biológicos essenciais. E reduzir os radicais livres e sequestrar os metais de transição têm efeito limitado porque também há muitas rotas alternativas para a formação de AGEs.

Porém, uma análise geral da **Figura 1** pode sugerir um alvo muito mais atraente: os oxoaldeídos. Por um lado, estes compostos reativos estão presentes em concentrações muito menores do que os triglicerídeos ou o açúcar no sangue, o que significa que só teria-se que tirar de cena relativamente poucas moléculas para diminuir significativamente o nível total deste composto no corpo: o metilglioxal, por exemplo, é várias *milhares* de vezes menos concentrado no sangue do que a glicose. Além disso, os oxoaldeídos são moléculas muito virulentas (como mencionei anteriormente, o metilglioxal é até *40.000 vezes* mais propenso a atacar proteínas dos tecidos do que a glicose), de forma que cada molécula que tiramos de circulação muito provavelmente significará evitar a

formação de uma ligação cruzada. Os oxoaldeídos também desempenham seu papel na formação de ligações cruzadas bastante ao final no processo, deixando, se fossem reduzidos, menos caminhos alternativos pelos quais os AGEs poderiam se formar. E ao contrário dos açúcares, que são moléculas *essenciais* para as quais há um limite após o qual a redução de sua concentração no sangue se torna extremamente arriscada, os oxoaldeídos são moléculas fundamentalmente *tóxicas*, de forma que se deve ser capaz de reduzir sua concentração drasticamente sem causar-se danos ao corpo.[14]

Portanto, se tentar diminuir a formação de AGEs com antioxidantes ou medicações para o açúcar no sangue seria como fazer uma repressão intensa e ampla em um bairro inteiro que está com uma alta taxa de criminalidade, um fármaco que diminuísse a quantidade de oxoaldeídos seria como realizar uma incursão policial cuidadosamente direcionada aos membros conhecidos de uma gangue criminosa brutal.

Por muito tempo, um fármaco chamado *aminoguanidina* (com nome comercial *Pimagedina*) parecia pronto para realizar esta função, revolucionando o tratamento da diabetes e talvez dando os primeiros socos relevantes no Mike Tyson que é o envelhecimento biológico. O fármaco foi assunto de bastante burburinho na literatura científica sobre a diabetes, assim como nos comentários sobre prolongamento do tempo de vida em artigos de revistas populares e grupos de discussão na Internet, pois seu mecanismo de ação mais claro era precisamente sua capacidade de reduzir a quantidade de oxoaldeídos.

Durante muitos anos, os pesquisadores testaram a aminoguanidina — primeiro *in vitro*, com recipientes cheios de precursores de AGEs e misturas de catalisadores, depois em culturas de células e finalmente em estudos com animais; em praticamente todos os passos decisivos, as esperanças em relação ao fármaco continuaram a crescer. Em ratos diabéticos, ele reduziu a formação de AGEs em células da retina e reduziu o crescimento excessivo mal adaptativo dos vasos sanguíneos que as alimentam. Em cachorros, ele evitou a perda de células dos vasos sanguíneos da retina e o acúmulo associado de vasos sanguíneos mortos através dos quais o sangue tinha parado de fluir. Além disso, manteve mais flexíveis os corações e os vasos sanguíneos dessas duas espécies.

De uma forma menos consistente, a aminoguanidina mostrou-se promissora contra outras complicações da diabetes. Ela reduziu o nível total de tecido renal que tinha tantas ligações cruzadas que até ácidos fortes não conseguiam digerir, e evitou grande parte do engrossamento do maquinário de filtração do rim que ocorre na diabetes de ratos — embora tenha sido incapaz de afetar o curso da doença em cachorros. Além disso, roedores diabéticos que receberam o fármaco exibiram uma menor perda na entrega de sangue aos nervos e melhoraram a capacidade destes de conduzir impulsos nervosos; estes mesmos efeitos não foram observados em babuínos.

E, mais importantemente para aqueles que buscam intervenções contra o papel dos AGEs no processo degenerativo do envelhecimento, a aminoguanidina inclusive pareceu reduzir os níves de AGE no coração e no rim (e o resultante prejuízo ao funcionamento desses órgãos) de animais que estavam sofrendo com o acúmulo de AGEs puramente devido ao envelhecimento e não causado pela diabetes.

Depois de alguns pequenos estudos em humanos projetados para avaliar alguma possível toxicidade óbvia aparentemente terem ido bem, a empresa que tinha a patente da aminoguanidina para uso como fármaco para a diabetes atraiu a atenção da gigante de biotecnologia Genentech, que fez uma parceria com ela para lançar dois testes clínicos em grande escala. Cada um deveria envolver cerca de 600 pessoas que estivessem em estágios iniciais da doença renal diabética, em centros médicos espalhados por toda a América do Norte. O primeiro teste (ACTION I) recrutou pessoas com diabetes tipo I (autoimune); o outro teste (ACTION II) deveria envolver pacientes com a diabetes mais comum do tipo II (tardia), que geralmente se desenvolve como resultado do estilo de vida, embora às vezes coincidindo com vulnerabilidades genéticas. Ambiciosamente, os pacientes dos dois testes deveriam ser bem medicados para controlar tanto o açúcar no sangue quanto a pressão arterial antes de ser administrada a aminoguanidina, de forma que diferenças entre os grupos seriam inteiramente resultantes dos efeitos diretos contra os AGEs do fármaco em teste.

Porém, quando o ACTION I foi encerrado em 1996, o melhor que poderia-se dizer dos resultados é que foram decepcionantes. Pelo lado positivo, os

fatores de risco como a pressão arterial, o colesterol LDL ("ruim") e os triglicerídeos diminuíram nas pessoas que receberam o fármaco. E uma análise detalhada dos dados sugeria que o fármaco poderia melhorar alguns indicadores da função renal. Além disso, em um subgrupo minúsculo que tinha sido testado antes e depois do estudo, o dano diabético às retinas *parecia* menos sério em pacientes que tomavam a aminoguanidina do que naqueles que tomavam placebo (embora essas observações fossem duvidosas, por serem feitas como uma consideração a posteriori, quando o teste já havia sido encerrado, sem na verdade fazerem parte de seu projeto inicial).[15]

O que o estudo *deveria* mostrar era um efeito direto na saúde renal, medido por um teste laboratorial padrão que avalia a função renal — e os dados não foram simplesmente fortes o suficiente para apoiar esta conclusão. Os números brutos pareciam, à primeira vista, melhores em usuários de aminoguanidina do que no grupo placebo, mas a diferença era tão pequena em comparação com o número de pacientes no estudo que parecia provável ser uma variação estatística — como tirar "cara" em seis de cada dez vezes que se joga a moeda para o alto, em vez das esperadas cinco vezes.

E pior: enquanto que os *benefícios* atribuíveis à aminoguanidina eram duvidosos, os *riscos* associados com o fármaco eram inegáveis. Junto com sinais de um fígado demasiadamente ativo (e possivelmente danificado) e sintomas estranhos típicos de gripe que desapareciam quando se parava de tomar o fármaco, algumas pessoas que tomavam aminoguanidina desenvolveram sinais em seu sangue de uma doença autoimune que, em três pacientes que tomavam a dose maior, foram associados com uma forma de doença renal altamente inflamatória que leva à completa perda da função renal em apenas semanas ou meses. Dois desses três pacientes que desenvolveram a doença chegaram ao estágio final da insuficiência renal. Felizmente, este aparente efeito colateral foi detectado cedo no estudo, e o comitê de segurança adequadamente introduziu um programa de monitoramento, sendo que após isso ninguém mais chegou a apresentar sinais clínicos desta doença.

UMA SEMELHANÇA FATAL

Mesmo hoje em dia, ainda não sabemos com certeza o que causou a severa toxicidade da aminoguanidina, que não tinha sido observada em estudos com animais. Mas há uma boa hipótese — e se ela estiver correta, faz com que a aminoguanidina seja mais uma prova de conceito de que tentar reprimir o lado escuro dos processos metabólicos muito frequentemente causa repercussões negativas.

O que fazia a aminoguanidina ser um fármaco promissor para bloquear o AGE era seu mecanismo: a redução dos oxoaldeídos. Estas substâncias estão em uma classe de compostos químicos chamada *carbonilas*: moléculas orgânicas com um átomo de carbono formando uma ligação dupla com um átomo de oxigênio. Esta estrutura faz com que carbonilas sejam altamente ativas biologicamente, que é o motivo pelo qual os oxoaldeídos acorrentam tão implacavelmente as proteínas do corpo. Evidentemente, o metabolismo depende do uso de compostos muito reativos para conduzir a bioquímica da vida — e portanto não é nenhuma surpresa que muitas moléculas biológicas essenciais *também* tenham grupos carbonila proeminentes.

O problema é que a aminoguanidina não consegue necessariamente distinguir uma molécula com carbonila de outra. Pode-se esperar que isso leve a uma diminuição de moléculas *essenciais* com grupos carbonila junto com as tóxicas como os oxoaldeídos. Na verdade, *sabemos* que isso ocorre em pelo menos um caso: na vitamina B6. Como resultado, animais que receberam aminoguanidina podem facilmente desenvolver uma deficiência desta vitamina que é indistinguível de simplesmente fornecê-la em quantidades abaixo do adequado em suas dietas.[16]

Reforçando a condenação, um fármaco para pressão alta chamado *hidralazina*, que contém o mesmo grupo *hidrazina* prendedor de carbonilas que o sítio ativo da aminoguanidina usa para neutralizar os oxoaldeídos, é bem conhecido por causar uma doença autoimune parecida com o lúpus, cujo primeiro sinal é o surgimento no sangue dos mesmos anticorpos observados nos usuários de aminoguanidina do estudo ACTION I.

Se um fármaco tão promissor quanto a aminoguanidina não pôde evitar de forma segura danos relacionados aos AGEs suficientes para melhorar a saúde de diabéticos, podem ter certeza de que não faria muito pelas pessoas basicamente saudáveis. Como as concentrações de lipídios e açúcar no sangue são muito menores em pessoas sem diabetes, o acúmulo de AGE é muito mais lento, e portanto mais difícil de desacelerar a um nível que leve a uma mudança perceptível na saúde dessas pessoas. Portanto, demoraria muito mais para que quaisquer benefícios potenciais se manifestassem, enquanto que os riscos permaneceriam igualmente altos para cada ano de uso.

De fato, um estudo publicado após a retirada da aminoguanidina do desenvolvimento clínico[17] parece mostrar que mesmo os relatos iniciais de redução, em roedores não diabéticos, dos AGEs com ligações cruzadas relacionados com o envelhecimento, eram específicos à linhagem de rato usada nos primeiros estudos (que é particularmente suscetível a doenças renais). Outras linhagens exibiram pouco ou nenhum benefício provindo da administração, durante toda a vida, de aminoguanidina.

Estes são somente alguns exemplos dos caminhos conhecidos ou esperados pelos quais os mecanismos que baseiam a formação de ligações cruzadas comprometem nossa capacidade de prevenir o acúmulo de AGEs. Este pesadelo de complexidade bioquímica é tão elaborado que faria até o mais dedicado entusiasta de quebra-cabeças desistir e ir dormir frustrado; isso deveria levantar sérias dúvidas sobre a sensatez de se continuar a investir recursos para procurar maneiras de interferir nesta rede de caminhos tão pouco compreendidos e tão ramificados (**Figura 1**). Na confusão da bioquímica do corpo, uma certa quantidade de AGEs é simplesmente inevitável, e tentar impedir *suficientemente* que ocorra a formação de ligações cruzadas para se ter um impacto real no endurecimento dos tecidos, sem perturbar de alguma forma processos metabólicos essenciais, pode no fim das contas ser inútil.

Se leram os capítulos anteriores deste livro, vocês provavelmente já têm uma boa ideia do tipo de estratégia que eu gostaria de ver sendo usada para se lidar com o problema dos AGEs, tanto em diabéticos quanto no

envelhecimento "normal". Não mexam no açúcar do sangue. Não tentem bloquear os radicais livres. Não tentem inventar maneiras de ludibriar o metabolismo. Não tentem *evitar* de nenhuma maneira a formação dos AGEs. A abordagem da engenharia antienvelhecimento deve ser permitir ao metabolismo ir adiante com seu bagunçado jeito infame, e então remover *os próprios AGEs completos* antes de que se acumulem o suficiente para prejudicar o funcionamento dos tecidos, roubando-nos a flexibilidade jovial de nosso corpo e aumentando nosso risco de morte e deficiência.

Neste caso, porém, não estou fazendo tanto o papel de visionário, mas mais o de animador de torcida. Pelo menos duas empresas desenvolveram fármacos do tipo e testaram-nos em animais. Um deles já foi submetido a diversos testes clínicos.

Um feliz acaso das SENS

Na década após a primeira sugestão dos Drs. Tony Cerami e Peter Ulrich de que as ligações cruzadas de proteínas pela glicação poderiam ser a ligação (o trocadilho é intencional) entre os altos níveis de açúcar no sangue e as complicações da diabetes, eles gastaram muito de seu tempo trabalhando em maneiras de se fazer algo a respeito.

Eles desempenharam papéis cruciais no desenvolvimento e nos primeiros testes da aminoguanidina, mas bem antes do fracasso do ACTION I já sabiam que moléculas muito mais fortes seriam necessárias para ajudar dois grupos específicos de pessoas com muito distintas deficiências induzidas por AGEs. Por um lado, os diabéticos cuja doença tinha progredido tanto a ponto de terem muitas ligações cruzadas estariam rapidamente se aproximando do limiar no qual seu nível *total* de ligações cruzadas começaria a resultar em deficiências e morte, e iriam, portanto, requerer intervenções muito mais efetivas do que pessoas que só estivessem nos estágios iniciais da doença. Por outro lado, muitas pessoas que sofrem de doenças derivadas de AGEs como hipertensão e insuficiência cardíaca têm níveis *normais* de açúcar no sangue. Nestas pessoas, os precursores de AGEs estão presentes em níveis muito menores e são portanto muito mais difíceis de interceptar; seria como tentar atirar em um único pássaro no céu,

enquanto que tentar atingir os precursores de AGEs em diabéticos seria como ver uma das incríveis revoadas que escureciam o céu durante os primeiros dias da colonização europeia das Américas, nas quais os caçadores podiam atirar chumbo grosso sem nem se importar em mirar.

Então, no final de 1991, Cerami organizou uma conferência em seus laboratórios no Instituto Picower de Pesquisa Médica em Manhasset, Nova York (EUA). Esta reunião juntou Cerami, Ulrich, diversos outros funcionários do Instituto Picower e cientistas que trabalhavam para uma empresa que Cerami tinha ajudado a fundar chamada Alteon, para gerar ideias para encontrar novas maneiras de inibir a formação de AGEs.

Ao analisar o que se pensava saber sobre a química e os produtos dessas reações de formação, muitos cientistas já tinham concluído (corretamente) que *carbonilas reativas* (como oxoaldeídos) seriam fontes potenciais importantes de AGEs com ligações cruzadas, e portanto, alvos para fármacos contra AGEs. Esta era exatamente a lógica para o desenvolvimento da aminoguanidina. Ulrich percebeu que, teoricamente, muito do AGE do corpo poderia ser formado a partir de uma classe de carbonilas reativas chamadas *dionas de Amadori* e das relacionadas *Amadori-en-dionas*. Estas moléculas se formariam quando produtos de Amadori se decompusessem: grupos carbonila se conectariam através da separação entre proteínas adjacentes, resultando em uma ligação *alfa-dicarbonila* — especificamente, um tipo de alfa-dicarbonila chamada *alfa-dicetona*. Em termos químicos, não esperaria-se que tal ligação permanecesse intacta por muito tempo — mas ela também não iria simplesmente desaparecer. Mais provavelmente, pensou Ulrich, rearranjaria-se em uma estrutura final mais estável — um casamento molecular que só a morte separaria.

Se isto fosse verdade, Ulrich podia ver um caminho potencial para o desenvolvimento de novas intervenções contra AGEs. O corpo tem enzimas que decompõem pelo menos alguns tipos de compostos dicarbonílicos, e muitas dessas enzimas têm em comum a incorporação da vitamina *tiamina*. Pesquisas realizadas por cientistas ucranianos em meados dos anos 1980 tinham mostrado que moléculas da mesma família química da tiamina (chamadas *compostos tiazóis*) quebram ligações do mesmo tipo químico,

embora integradas em substâncias químicas orgânicas em vez de em AGEs em proteínas dos tecidos. A inclusão da tiamina em tantas dessas enzimas, em combinação com o mecanismo dos outros compostos tiazóis, sugeria que a tiamina era o atributo essencial em todas elas, como o formato de cabeça similar de chaves Phillips de diferentes marcas e tamanhos. O cerne ativo da tiamina incorporada agarraria eletroquimicamente as carbonilas na molécula alvo da enzima, o que faria a enzima torcer sua conformação, abrindo e destruindo as ligações.

Ulrich queria projetar uma nova "ferramenta" molecular que faria o mesmo trabalho de divisão com as ligações dicarbonílicas nas dionas de Amadori, eliminando seu potencial de formação de ligações cruzadas. Começando com o conceito de um "sítio ativo" do tipo das tiaminas, os cientistas reunidos começaram a dar sugestões de como diferentes tipos de "alavancas", "pivôs" e "engrenagens" moleculares poderiam se comportar, prevendo suas interações com as dionas de Amadori de suas estruturas. Ulrich ficou na lousa anotando as propostas.

Finalmente, eles chegaram a um esqueleto básico de uma classe de moléculas que poderia-se esperar que quebrasse os tipos de ligações presentes nas dionas de Amadori que acreditavam que provavelmente seriam encontradas no corpo. Então, juntaram uma grande quantidade de variações específicas da mesma temática anexando diversos "membros" à estrutura central do "esqueleto".

No final de uma sessão muito longa, os cientistas da Alteon levaram os resultados de seu trabalho para a realização de testes preliminares. Na Alteon, o Dr. Jack Egan atribuiu a diversos pesquisadores assistentes a tarefa de sintetizar quantidades suficientes para testar cada uma das várias moléculas candidatas, e também produzir grandes lotes do mesmo modelo das dionas de Amadori. A partir de então foi realizada uma série objetiva de experimentos simples: pipetar pequenas quantidades de moléculas candidatas para dentro de tubos de ensaio cheios de precursores de AGEs, e verificar se conseguiam inibir sua conversão em estruturas mais permanentes.

O que aconteceu, porém, é que "objetiva" não significava "rápida". Após serem realizados dezenas de testes em diferentes concentrações e ainda não

tendo exaurido nem de longe a gama de experimentos que queriam fazer, Egan estava procurando uma maneira mais rápida de realizar os experimentos. Em colaboração com a cientista Sara Vasan, ele criou um método alternativo. Ele não tinha certeza se este novo método funcionaria, mas certamente economizariam muito tempo e esforço se funcionasse.

No início, o novo procedimento pareceu funcionar bem: muito do trabalho foi transferido do antigo protocolo para o novo, e rapidamente acumularam uma amostra de dados ampla o suficiente para poder-se esperar que as respostas de que precisavam estivessem enterradas em algum lugar em sua montanha de anotações. Vasan juntou os resultados e começou a escrevê-los para análise interna e possível publicação.

E inicialmente, parecia que tinham obtido seus resultados: os tubos de ensaio continham quantidades variadas de AGEs, o que sugeria que os compostos tinham inibido sua formação a partir de seus precursores em diversos níveis. Mas alguns resultados pareciam muito distantes do volume principal do trabalho, com quantidades bastante excessivas de produtos de reação esperados em relação ao que se poderia atribuir a pequenas variações em concentrações e outros fatores em comparação com outros testes similares usando-se o mesmo composto. A química simplesmente não fazia sentido.

Envergonhada de ter que perguntar a seu supervisor e com medo de simplesmente não ter percebido algo ou de que ela ou um de seus colegas tivesse realizado os experimentos de forma incorreta, Vasan mostrou os resultados a Egan. Ele também achou que os resultados não faziam sentido, e juntos começaram a verificar os cadernos de laboratório originais para checar novamente os resultados.

Não demorou muito até perceberem que os pontos fora da curva estavam vindo consistentemente dos experimentos que usavam o protocolo novo e mais rápido. Egan e Vasan estudaram este protocolo procurando por uma falha — um erro do tipo "lixo entra, lixo sai" que faz com que um programa de contabilidade diga que vocês devem o dobro de seu salário anual em impostos. Por fim, descobriram um erro nos últimos passos da produção inicial dos modelos de dionas de Amadori. Em um ponto crucial, o procedimento correto é parar as reações que estão ocorrendo, preservando

os compostos que tiverem sido produzidos. Em vez disso, o protocolo estava permitindo que outras reações ocorressem, gerando alfa-dicetonas em vez de congelá-las na fase de precursores. O que tinham feito, na verdade, era "cozinhar demais" a sopa bioquímica, gerando ligações alfa-dicetonas maduras e deixando nenhuma ou poucas dionas de Amadori disponíveis contra as quais os destruidores de carbonila de Ulrich poderiam ser testados.

Mas embora este fosse claramente *um* erro, Egan e Vasan duvidavam de que fosse o *único* erro, porque não explicava completamente os resultados anômalos nos testes de inibição. Os resultados destes experimentos tinham primeiramente parecido corretos, pois após os inibidores serem misturados com os compostos de teste, os métodos de ensaio rápidos e toscos tinham detectado restos de dionas de Amadori destroçadas flutuando como destroços de naufrágios moleculares. Mas como tais destroços químicos foram produzidos se não havia dionas de Amadori presentes para serem destruídas pelos inibidores tiazóis?

Foi então que perceberam. A explicação tinha estado bem na frente deles o tempo todo; de fato, a química teria sido óbvia se não estivessem analisando o experimento com uma compreensão preconcebida das reações que estariam observando. Como conseguiam ver os grupos carbonila quebrados que esperava-se que seriam deixados para trás após os compostos tiazóis terem quebrado as dionas de Amadori que eles *pensavam* estar presentes nos tubos, Egan e Vasan vinham assumindo que a presença dessas ligações quebradas significava que os inibidores estavam fazendo o que foram projetados para fazer. Mas e se estivessem fazendo algo completamente diferente? E se os grupos carbonila que estavam detectando nas amostras finais fossem os restos de ligações alfa-dicetonas produzidas erroneamente durante a geração dos compostos de teste, *e então destruídas pelos fármacos modelo?*

Entretanto, Egan não teve um momento "eureca" — e não só porque ele ainda não tinha descoberto como essas alfa-dicetonas tinham persistido tempo suficiente para serem atacadas pelos fármacos modelo de Ulrich. Sua sensação não foi nem de satisfação intelectual, nem de curiosidade contínua, mas de um deprimente reconhecimento de que tinham estado

perdendo tempo. As dionas de Amadori teriam que ser sintetizadas novamente, provavelmente usando-se o protocolo lento original, e os testes de inibição teriam que ser refeitos.

Não havia razão para esconder tudo isso. Egan entrou em contato com Cerami e explicou a situação, desculpando-se pelo tempo perdido e enfatizando que tudo seria pago pela Alteon.

Egan inicialmente não notou nada de estranho nas perguntas que Cerami fez sobre o experimento: cientistas são naturalmente questionadores. Mas *começou* a parecer estranho quando o doutor continuou com as indagações sobre cada vez mais detalhes misteriosos do procedimento, a lógica por trás de suas conclusões, e até especulações sobre como os compostos tiazóis poderiam ter reagido com as alfa-dicetonas. Infelizmente, Egan não tinha realmente nenhuma ideia de como essa interação poderia ter levado a suas observações: ele era um cientista de bancada, e não um químico medicinal. *Que alívio, a curiosidade de Cerami parece ser mais forte que sua frustração com este contratempo* — pensou.

Cerami desligou o telefone e se inclinou para trás em sua cadeira, com sua mente a mil. Havia algo que ele não estava percebendo? Atreveria-se a acreditar no que Egan tinha lhe contado — ou a aceitar as implicações?

Tentando acalmar seus dedos trêmulos, ele ligou para Peter Ulrich. Impacientemente, esperou seu parceiro atender o telefone. Finalmente, ouviu o clique do gancho sendo levantado. "Ulrich", disse a voz familiar do outro lado da linha.

"Peter?", disse Cerami, mantendo sua voz firme. "Você pode me explicar como um desses compostos poderia quebrar um AGE com ligação cruzada?"

Fazendo a engenharia reversa do feliz acaso

Durante os meses seguintes, Ulrich trabalhou de trás para frente a partir do protocolo de Egan e dos resultados de Vasan, desenvolvendo um cenário hipotético no qual compostos de AGE maduros baseados em ligações alfa-dicetona poderiam ser decompostos por seus novos compostos tiazóis. Por fim, ele considerou que tinha compreendido a química corretamente.

Se os resultados fossem mantidos, eles estariam na trilha certa. Graças à gafe do laboratório, o Instituto Picower e a Alteon estavam no centro não de um, mas de *dois* grandes avanços na bioquímica dos AGEs: um deles teórico, e o outro tendo uma enorme importância médica potencial. Em primeiro lugar, os resultados indicavam que os AGEs com alfa-dicetona poderiam ser estáveis o bastante para persistir no corpo tempo suficiente para contribuir para o endurecimento dos tecidos *sem* nenhuma alteração química adicional. E em segundo lugar, eles tinham inadvertidamente projetado uma classe de moléculas que não simplesmente *evitaria* a formação de AGEs, mas na realidade os *quebraria*.

As implicações biomédicas eram empolgantes. Imaginem ser capazes de dar a pacientes cujos corpos já estivessem repletos de ligações cruzadas um fármaco que *quebrasse o AGE*. Tecidos com AGE seriam rejuvenescidos. Artérias se dilatariam em resposta ao pulso do sangue; corações se encheriam com o fluxo de entrada; até a pele poderia ficar flexível novamente. Era simplesmente a solução dos sonhos para casos avançados de diabetes, ou para pessoas nas quais os AGEs tivessem se acumulado por causa do *passar do tempo*, e não pela alta taxa de açúcar no sangue. O mercado seria imenso.

O químico inflexível que existe em Ulrich trouxe-o de volta deste sonho para as etapas que estavam entre ele e sua realização. Para começar, a Alteon teria que realizar os experimentos anteriores novamente, monitorando as reações em cada passo para conseguir evidências que apoiassem a química teórica que ele tinha descrito para explicar o resultado original. Além disso, tudo o que tinham feito até o momento ocorrera com AGEs que tinham sido cozinhados em um béquer: ele ainda não sabia se *algum* AGE com alfa-dicetonas (para nem falar da molécula específica que Vasan tinha produzido acidentalmente) formava-se de fato no corpo em níveis suficientes para prejudicar o funcionamento dos tecidos. E depois

havia a questão de se seus compostos-teste seriam capazes de reproduzir em humanos o que estavam fazendo *in vitro*: o maquinário de detoxificação do corpo poderia metabolizá-los, transformando-os em formas inativas, ou poderia ser impossível consumir o suficiente deles para que houvesse qualquer efeito.

As primeiras questões foram respondidas por uma repetição intencional e mais cuidadosa dos experimentos iniciais de Egan e Vasan, que pareceu confirmar todas as suas esperanças. Os resultados desses estudos foram consistentes com a hipótese — que o AGE esperado era de fato formado a partir dos modelos de dionas de Amadori, e que persistiam tempo suficiente para reagir com seus compostos tiazóis, que de fato pareciam quebrar a ligação cruzada da ponte de alfa-dicetona. E baseando-se nos resultados observados, um composto tiazol específico — um composto químico chamado *brometo de N-fenaciltiazólio* (PTB) — era uma "chave inglesa" especialmente efetiva para quebrar esses AGEs.

Mas o fato de que o PTB quebrava uma ligação em um AGE artificial não provava que quebraria quaisquer ligações cruzadas que de fato restringem as artérias, corações e outros órgãos de humanos diabéticos e daqueles que estão envelhecendo. Neste ponto, foi a vez de Cerami, o membro com a mente mais voltada para a medicina da equipe, envolver-se mais ativamente. Os dois decidiram submeter o PTB a uma série gradual de testes cada vez mais desafiadores usando sistemas modelo que fossem progressivamente mais parecidos com os sistemas vivos, avançando passo a passo desde células únicas até investigações funcionais e moleculares em animais vivos.

Os grilhões desaparecem

Estes estudos necessários foram novamente realizados por pessoas sob o comando de Jack Egan na Alteon, cujos laboratórios primeiramente confirmaram a capacidade do PTB de cortar AGEs usando proteínas e tecidos isolados com ligações cruzadas. Com cada superação bem-sucedida de um obstáculo experimental, seu otimismo crescia, até que se sentiram prontos para levar o trabalho para o laboratório vivo de roedores de

laboratório diabéticos. Quando a equipe de Egan injetou seu novo composto nos animais, os resultados foram novamente positivos: os níveis de proteínas glicadas presas às hemácias dos animais caíram mais de um terço na primeira semana, e continuaram caindo, chegando à metade do nível original depois de três semanas e a somente 40% ao final do mês. Realmente parecia que tinham algo muito promissor.

Com essas evidências à mão, os cientistas da Alteon começaram a aplicar injeções de PTB em roedores com corações, rins e artérias endurecidas por AGEs que se acumularam durante uma vida inteira saudável ou de forma rápida por causa da diabetes. Aqui a verdadeira animação começou a surgir, pois o PTB continuou a ter o desempenho esperado, *restaurando* a performance maleável dos sistemas cardiovasculares que tinham previamente perdido sua flexibilidade jovial, em vez de simplesmente *desacelerar* um declínio inevitável como a aminoguanidina tinha feito. Estruturalmente, os tecidos dos animais tratados estavam mais macios e elásticos, esticando-se como tiras de borracha novas, e prontamente desfazendo-se quando embebidos em substâncias químicas de digestão; funcionalmente, seus corações estavam expandindo-se para se encherem com o sangue de entrada como se fossem balões novos, e o sangue passava por suas artérias sem os grandes "ecos" de reverberação reversa do pulso que são característicos de vasos sanguíneos velhos.

Porém, eles tinham um problema, pois o PTB é instável demais para ser um fármaco de sucesso para uso humano: depois de uma pílula ter passado pelo sistema digestivo e pela química complexa dos processos de metabolização de fármacos do corpo, muito pouco ainda restaria para se ter um efeito terapêutico significativo. Mas Ulrich não iria desistir de um agente tão promissor, e com um pouco de trabalho, ele e os químicos da Alteon foram capazes de desenvolver uma variação da estrutura básica que não só era mais estável, como também mais ativa: o *cloreto de 4,5-dimetil-3-(2-oxo-feniletil)-tiazólio*. Por conveniência, a Alteon o apelidou de ALT-711 (porque foi o 771º composto da ALTeon); mais tarde, o composto seria renomeado para o nome mais comercializável de *alagebrium*.

Um fármaco com a capacidade de quebrar os AGEs que já estivessem formados no corpo teria aplicações na diabetes e em uma ampla gama de

doenças do envelhecimento, mas as agências reguladoras só aprovam drogas para uma única indicação por vez. Querendo colocar o fármaco no nicho mais exclusivo possível, os estrategistas da Alteon decidiram desenvolver o alagebrium para doenças que ainda não estivessem sendo tratadas com sucesso pelos medicamentos existentes, e que esperaria-se que respondessem bem exclusivamente ao novo tratamento.

Uma dessas doenças é a *hipertensão sistólica isolada* (HSI), o tipo de pressão alta no qual a pressão *sistólica* (novamente, este é o primeiro dos dois números de uma medição de pressão, como o "11" em "11 por 8") é alta, embora a pressão *diastólica* (o segundo número) esteja adequada. A pressão sistólica é uma medida de quanta pressão é aplicada à parede da artéria pelo fluxo de sangue no vaso quando o coração se contrai, enquanto que a pressão diastólica é a pressão base nas artérias em descanso (tecnicamente, na "diástole"). Fatores hormonais e de outros tipos podem *ativamente apertar* o vaso sanguíneo, mantendo a pressão dentro das artérias alta mesmo durante a diástole; esses efeitos aumentam a pressão sanguínea independentemente da flexibilidade intrínseca da artéria como um tecido. Mas quando a pressão sistólica é alta mesmo havendo uma pressão diastólica normal, isso é um sinal de que o *próprio vaso* tornou-se rígido, incapaz de se expandir para acomodar o fluxo de sangue vindo do coração.

Esse "endurecimento arterial" não aterosclerótico não é uma preocupação somente quanto a pessoas diagnosticadas com hipertensão sistólica isolada. Ao passar-se da meia-idade, o endurecimento arterial torna-se um indício cada vez mais poderoso de doenças e ataques cardíacos, e na verdade supera muitos fatores de risco convencionais como o colesterol e a pressão arterial quanto ao risco de *eventos* cardiovasculares reais (ataques cardíacos e derrames). A FDA e outros órgãos reguladores não reconhecem este efeito "normal" do processo de envelhecimento como uma "doença" para a qual aprovariam um fármaco, de forma que a Alteon sabia que nunca poderia obter uma autorização oficial para o uso do alagebrium no tratamento dessas pessoas; porém, ela também sabia que, uma vez que se comprovasse que o fármaco serrava os grilhões restritivos dos AGEs nas artérias, restaurando a flexibilidade e abrindo os vasos para o fluxo sistólico, ela poderia expandir amplamente o mercado para o fármaco

encorajando discretamente sua prescrição *não aprovada* (a utilização não indicada no rótulo) para incontáveis milhares de pessoas que estão envelhecendo e têm endurecimento arterial relacionado ao envelhecimento.

Outra doença cujas vítimas não se beneficiam muito dos fármacos existentes e que esperaria-se que respondesse mais especificamente a um quebrador de AGE é a *insuficiência cardíaca diastólica* (ICD). A forma mais comum e *sistólica* de insuficiência cardíaca ocorre quando a câmara inferior de bombeamento do coração perde a força necessária para empurrar sangue suficiente — daquele que recebe da câmara superior — para manter o suprimento de oxigênio e nutrientes do corpo. Mas cerca de um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca tem uma capacidade perfeitamente normal de *bombear* sangue; seu problema é que a mesma câmara não consegue, primeiramente, *expandir-se* o suficientemente bem para receber o volume necessário de sangue, de forma que as necessidades do corpo continuam não sendo satisfeitas mesmo depois de bombear praticamente toda a carga recebida. O *resultado* é o mesmo — os tecidos do corpo ficam famintos por sangue — mas a *causa* é diferente, e os tratamentos que cuidam admiravelmente bem da insuficiência cardíaca sistólica deixam o corpo dos pacientes com ICD ainda carentes de combustíveis essenciais. Embora a perda estrutural da capacidade de enchimento do coração possa resultar de diversos fatores, muitos casos da doença estão associados ao endurecimento do coração devido a AGEs. Novamente, um fármaco que quebrasse AGEs seria, com exclusividade, adequado para restaurar a funcionalidade saudável destas pessoas, e testes mostrando que poderia restaurar a elasticidade de corações velhos também despertariam um interesse em seu uso em grandes segmentos de uma população "saudável" mas que está rapidamente envelhecendo.

O alagebrium provou seu valor rapidamente, fazendo tudo o que o PTB conseguia fazer e mais. Estudos mostraram que o alagebrium colocado na água de animais de laboratório conseguia proporcionar o mesmo tipo de restauração da flexibilidade do coração e das artérias que o PTB tinha proporcionado somente por injeção, e ainda mais facilmente que este. E havia coisas que o alagebrium conseguia fazer que o PTB nunca tinha sido capaz. Por exemplo, o PTB tinha quebrado *alguns* dos AGEs que tinham se acumulado nos rins de roedores diabéticos, mas não o suficiente para

restaurar a funcionalidade do órgão. Ao tratar-se os mesmos animais com alagebrium, não só o colágeno de seus rins ficou mais solúvel, mas também ocorreu a regressão da fibrose renal, e os órgãos ficaram melhores em filtrar proteínas para fora do sangue, evitando assim seu extravasamento para a urina.

E os roedores foram somente a primeira ordem de mamíferos que se beneficiou com o uso do alagebrium. A Alteon e seus colaboradores logo provaram que o alagebrium conseguia rejuvenescer os corações e vasos sanguíneos de cachorros e macacos. Estes estudos eram muito mais informativos quanto às perspectivas do alagebrium como um verdadeiro fármaco antienvelhecimento do que qualquer coisa que tinha vindo antes, por duas razões. Em primeiro lugar, eles foram realizados em animais que estavam passando pelo envelhecimento "normal", enquanto que os estudos com alagebrium em roedores tinham usado animais com diabetes severa. Em segundo lugar, cachorros e primatas não humanos têm vidas mais longas, e os anos extras dão às forças do envelhecimento mais tempo para induzir os mesmos tipos de mudanças patológicas no sistema cardiovascular que são observadas em humanos idosos, tornando-os melhores modelos para doenças humanas do ponto de vista clínico e teórico.

Assim como em humanos idosos, as câmaras do coração de cachorros mais velhos se esticam menos para receber o sangue do que as de animais mais novos, levando a um enchimento reduzido e a um aumento simultâneo na pressão em seu interior. Em outras palavras, cachorros velhos sofrem de uma leve insuficiência cardíaca diastólica. Quando foi dada uma dose moderada de alagebrium por um mês a animais mais velhos, seus corações ficaram 42% mais flexíveis, como demonstrado por um aumento no volume de sangue recebido sem um aumento na pressão sanguínea dentro da câmara. O contraste foi ainda maior quando o volume de sangue *entregue* à câmara de bombeamento cardíaca foi aumentado usando outros fármacos: somente algumas semanas antes, este tratamento tinha ampliado ainda mais a diferença de desempenho entre cachorros jovens e velhos em termos de flexibilidade cardíaca, mas após o tratamento com alagebrium seus corações estavam praticamente tão elásticos quanto os dos animais jovens de controle.[18]

Os resultados observados em nossos amigos primatas foram ainda mais impressionantes.[19] Em 2001, cientistas da Alteon — trabalhando em colaboração com pesquisadores do Instituto Nacional do Envelhecimento (NIA) dos EUA, que estavam estudando os efeitos do envelhecimento e da restrição calórica em primatas não humanos, e também com especialistas do NIA em medicina cardiovascular — publicaram os resultados de um estudo sobre os efeitos do alagebrium nos sistemas cardiovasculares de macacos *Rhesus*. Seu grupo de teste eram macacos velhos mas "saudáveis" (considerando-se o estado usual de macacos biologicamente velhos), e em especial, sem diabetes.

No começo do estudo, a flexibilidade arterial dos macacos foi avaliada, assim como o grau com que as câmaras de seus corações se expandiam durante sua fase de enchimento com sangue (diastólica), como uma medida da flexibilidade do tecido. Os macacos então receberam o alagebrium em dias alternados por três semanas, e depois disso seus tecidos foram testados novamente a cada algumas semanas pelos nove meses seguintes.

Surpreendentemente, não houve um efeito mensurável na pressão arterial — sistólica ou diastólica. Porém, após três semanas de tratamento, e ainda mais intensamente após seis semanas, o tecido de seu sistema cardiovascular tinha claramente passado por uma restauração de forma a se tornar mais jovialmente elástico. Usando-se um teste de flexibilidade arterial rudimentar e fácil de realizar, verificou-se que suas artérias tinham se tornado impressionantes 60% mais maleáveis; uma avaliação mais direta revelou uma melhora de 25%. Ao mesmo tempo, seus corações também estavam se expandindo mais facilmente: estavam recebendo 16% mais sangue durante a fase diastólica, e outras medições de funcionamento cardíaco que são pelo menos parcialmente dependentes da melhora do enchimento diastólico também melhoraram depois do tratamento com alagebrium.

Não se esperava que o alagebrium evitasse a formação de *novas* ligações entre açúcares e proteínas, então não foi surpresa nenhuma quando a suspensão do uso do fármaco foi seguida pela perda desses ganhos uma vez que o acorrentamento molecular gradual dos tecidos dos macacos não estava mais sendo combatido pela ruptura ainda mais rápida dessas

ligações. Algumas semanas após o pico da volta da elasticidade mais jovial induzida pelo alagebrium, as artérias dos macacos estavam novamente tão duras quanto tinham estado na preparação inicial do estudo. Seus corações mantiveram sua melhora por um pouco mais de tempo do que as artérias, mas também iniciaram uma tendência a voltar a sua antiga rigidez. Deixar de tomar o fármaco não deixou os macacos *pior* do que estavam antes do estudo — mas estava claro que as ligações de AGE que estavam sendo quebradas pelo alagebrium podiam ser rapidamente refeitas. A implicação é que os usuários de alagebrium teriam que tomar o fármaco de uma forma quase contínua para que continuassem a desfrutar de sua nova flexibilidade arterial.

Mas isso não diminuiu muito a animação de ninguém. Os resultados desses estudos representavam um marco claro no desenvolvimento do alagebrium. A toxicidade era baixa; nenhum efeito colateral sério tinha sido observado; e estava claro o potencial promissor para um novo tratamento para doenças persistentes.

Estava na hora dos testes em humanos.

Da escuridão, luz

O primeiro teste em humanos do alagebrium, publicado no prestigioso periódico *Circulation* da *American Heart Association* (Associação Estadunidense do Coração) em 2001,[20] parecia o começo ainda pouco firme de algo grande. Setenta e três homens e mulheres idosos com sinais de endurecimento vascular tiveram sua pressão sanguínea e flexibilidade arterial avaliadas e foram então distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Por dois meses, dois terços dos pacientes tomaram o alagebrium em forma de pílula; ao mesmo tempo, o restante recebeu uma pílula com a mesma aparência mas sem o ingrediente ativo, como um grupo placebo de controle. No marco de um mês, e novamente ao final do estudo, seus parâmetros foram reavaliados.

Os resultados não foram completamente claros, permitindo uma variedade de interpretações, mas o estudo foi considerado como sendo preliminar por

sua própria natureza, e a maioria dos pesquisadores estava disposta a dar o benefício da dúvida ao fármaco por causa dos resultados impressionantes obtidos em modelos animais. A pressão arterial sistólica e a geral diminuíram nos *dois* grupos, provavelmente por causa de um anormalmente forte "efeito placebo" no grupo que estava tomando a pílula falsa: a influência do poder de *crença* sobre o estado real do corpo, que é um fator problemático sabidamente importante em estudos de hipertensão. Independentemente do motivo, o resultado era que o fármaco não conferia uma vantagem clara nos resultados de pressão arterial. Ao mesmo tempo, o endurecimento arterial das pessoas que tomaram o alagebrium parecia ter melhorado em comparação com o grupo placebo de acordo com duas medições diferentes, mas havia objeções técnicas ao método usado em uma dessas avaliações, e a natureza da *comparação* entre os grupos também fez com que os resultados fossem muito pouco determinantes.

Testes posteriores, porém, forneceram resultados que, em seu conjunto, permitem-nos extrair conclusões mais firmes — e, para infelicidade da Alteon, elas indicam que o alagebrium nunca será aprovado para uso clínico pelos órgãos reguladores. Mais de 1000 pacientes com hipertensão sistólica, insuficiência cardíaca diastólica, insuficiência cardíaca sistólica (com ou sem um crescimento associado compensatório da principal câmara de bombeamento do coração) e até disfunção erétil, além de algumas pessoas saudáveis, foram tratados com alagebrium em testes clínicos preliminares,[21,22,23,24] e apesar dos resultados fornecerem evidências suficientes para sugerir que o fármaco é seguro e está quebrando AGEs nesses pacientes, o efeito é claramente insuficiente para ter considerável impacto em termos de *funcionamento*. Os resultados quanto à função diastólica no coração não impressionaram; os benefícios na melhora da flexibilidade arterial não foram claros; e foi observado pouco — se é que houve algum — efeito na hipertensão propriamente. Frequentemente o principal objetivo dos estudos não foi alcançado, com os benefícios em geral vindo em marcadores menos importantes do processo da doença que não estão claramente ligados aos resultados clínicos (doenças cardiovasculares, ataques cardíacos ou derrames). Além disso, os benefícios que *foram* observados não estavam ligados claramente a nenhuma dose específica do fármaco. Isto é paradoxal porque poderia-se muito bem esperar que, com um fármaco que quebra AGEs, os benefícios

aumentassem com a dose: mais fármaco deveria significar mais AGEs quebrados e, portanto, sistemas cardiovasculares mais jovens.

Até o momento, a somatória dos dados dos estudos com animais sugere claramente que o alagebrium consegue quebrar AGEs; a questão é por que este benefício não está se traduzindo em uma melhor saúde vascular e cardíaca em pacientes humanos da mesma forma que ocorre em tantas outras espécies.

Alguns críticos dizem que, no fim das contas, o alagebrium não está realmente *quebrando* os AGEs, mas que em vez disso seria um *inibidor* de AGE, assim como Ulrich e seus colegas tinham inicialmente planejado. Há uma certa plausibilidade superficial nesta ideia, mas esses argumentos não se sustentam contra o fato irrefutável de que, em estudos com animais, o alagebrium não simplesmente *desacelera* o desenvolvimento de complicações em roedores diabéticos ou *evita* o endurecimento dos tecidos relacionado ao AGE do sistema cardiovascular em cachorros e macacos que estão envelhecendo normalmente: ele *reverte* esses processos. Um fármaco que somente *inibisse* a formação de ligações cruzadas nos tecidos seria capaz de reduzir a taxa com que *novas* ligações cruzadas se formam e, portanto, de desacelerar a *degeneração* dos tecidos com ligações cruzadas — mas não teria o tipo de efeitos *restauradores* rápidos que foram desencadeados pelo alagebrium.

O fato de que os tecidos de animais tratados com alagebrium se tornam inflexíveis novamente tão rapidamente após a suspensão do uso do fármaco também parece pesar contra a sugestão de que o fármaco esteja na verdade só reduzindo a formação de AGEs, uma vez que as ligações cruzadas subjacentes estão claramente voltando a se formar muito mais rapidamente do que ocorreu durante os muitos anos que foram necessários para seu acúmulo inicial. Esta observação sugere que a quebra da ponte de alfa-dicetona nesses AGEs expõe um grupo carbonila altamente reativo, que rapidamente gruda-se novamente a uma proteína adjacente. Por causa da quebra contínua de *outras* ligações cruzadas, os usuários do fármaco ficam um passo à frente deste problema com a estratégia de "dois passos para a frente, um passo para trás" — mas quando se suspende seu uso, eles rapidamente retornam a seu antigo estado com AGEs.

E quanto à incapacidade dos pesquisadores de encontrar ligações cruzadas de alfa-dicetona no corpo? O motivo para isso é quase certamente que estas estruturas são, ironicamente, relativamente fáceis demais de destruir. A parte difícil ao se projetar um fármaco que quebra AGEs não é a falta de substâncias químicas que possam quebrar uma determinada ligação cruzada; o problema é conseguir algo que não destrua completamente também as proteínas normais e saudáveis durante o processo. As formas comuns de encontrar AGEs no corpo envolvem encharcar uma amostra de tecido com ácidos fortes e examinar o que restar. Esta técnica detecta os AGEs mais extremamente difíceis de destruir, como a *pentosidina*, mas elimina todos os traços das ligações cruzadas mais delicadas.

Suspeitou-se durante muito tempo, e durante os últimos anos foi confirmado, que a rudeza desses ensaios introduziu sérias distorções na pesquisa sobre AGEs. Na última década, novas metodologias foram desenvolvidas para encontrar-se ligações cruzadas de AGEs em tecidos através de um processo trabalhoso de quebra, quase uma por uma, das ligações químicas normais e saudáveis em um tecido, deixando para trás somente ligações químicas *anormais* como as dos AGEs. Usando essas técnicas, os pesquisadores provaram que os AGEs que se pensava serem os mais abundantes são na verdade somente os mais resistentes ao bombardeio químico que previamente tinha sido usado para tirá-los do esconderijo. Os AGEs mais facilmente observados (como a pentosidina) são na verdade relativamente raros no corpo (e, portanto, contribuem pouco para o estado geral de endurecimento dos tecidos), enquanto que outras ligações cruzadas que são muito mais comuns (e, portanto, infligem uma carga *total* de acorrentamento de proteínas muito maior nos tecidos vivos) permaneceram invisíveis aos nossos métodos de teste.

Acredito que esta seja a explicação para a nossa incapacidade, até o momento, de identificar os alvos moleculares do alagebrium. A estrutura prevista de ligações cruzadas alfa-dicetona é tal que elas seriam *relativamente* fáceis de quebrar: de fato, vocês se lembrarão de que este é o motivo pelo qual Peter Ulrich originalmente pensava que nem durassem tempo o suficiente para que valesse a pena explorá-las como um alvo farmacêutico.

Por sua vez, a infeliz diferença no impacto funcional do tratamento com alagebrium em pacientes humanos em comparação com roedores, cachorros e macacos de laboratório pode ser o resultado das ligações cruzadas alfa-dicetona serem simplesmente um tipo muito mais comum de AGEs nessas espécies do que na nossa. Está claro que há diferenças entre as espécies nos caminhos metabólicos que estruturam a formação de AGEs. Por exemplo, como vimos anteriormente, o corpo de ratos diabéticos sofre muito mais estresse oxidativo do que o nosso em resposta à doença. Isto deve afetar não somente *como* os AGEs são gerados, mas *quais ligações cruzadas específicas* são formadas: estruturas cuja formação envolve radicais livres provavelmente terão um peso muito maior nos tecidos de ratos do que em tecidos humanos.

Outro motivo para se pensar que as ligações cruzadas alfa-dicetona podem ser menos importantes em nossa própria espécie do que em outras é o simples fato de que vivemos muito mais tempo do que esses outros organismos. AGEs de vida longa e resistentes como a pentosidina são muito difíceis de serem quebrados pelo corpo, e assim tendem a se acumular de forma bastante linear com a idade: o resultado é que, embora organismos de vida mais longa os acumulem mais *lentamente* do que organismos de vida mais curta, esses organismos acabam ficando com *níveis absolutos* maiores desses AGEs no momento em que suas vidas terminam, simplesmente porque tiveram muito mais anos para acumulá-los. Dessa forma, se analisarem a **Figura 2**, verão que com 14 anos de idade, um cachorro extremamente "idoso" tem cerca de 40 unidades de pentosidina em um miligrama de colágeno, enquanto que um miniporco da mesma idade — mas com metade de sua expectativa de vida média ainda pela frente — tem somente 15 unidades. Um macaco possivelmente poderia viver por 40 anos, e aos 10 anos de idade só tem acumuladas cinco unidades de pentosidina. Um humano, com uma expectativa de vida máxima de mais de 100 anos, teria acumuladas ainda menos unidades. Porém, aos 60 anos, quando os AGEs com ligações cruzadas estão começando a afetar seriamente a probabilidade de sobrevivência por mais um ano, a pele humana carrega o fardo de cerca de 50 unidades de pentosidina fazendo ligações cruzadas em suas proteínas por miligrama de colágeno — mais do que qualquer uma das espécies de vida mais curta teve tempo de acumular.

Agora, lembrem-se de que, de forma oposta às ligações cruzadas extremamente resistentes do tipo da pentosidina, supõe-se que as ligações cruzadas alfa-dicetona — o tipo que o alagebrium quebra — sejam relativamente frágeis no contexto dos AGEs, e assim a quantidade dessas ligações cruzadas se baseia em um equilíbrio entre formação e quebra relativamente rápidas. Como todos os AGEs, o declínio do controle metabólico do combustível ao envelhecermos levaria a um aumento na taxa de formação deste tipo de AGE com a idade — mas sua eliminação relativamente fácil deveria permitir ao corpo manter seu aumento sob controle em sua maior parte, levando a uma taxa de acúmulo muito mais lenta do que a da resistente pentosidina.

O resultado final disso seria que na parte final da vida, quando o endurecimento induzido por AGEs está se tornando rapidamente fatal, a contribuição das ligações cruzadas alfa-dicetona para a *carga total* de AGE (e, portanto, para a perda da necessária flexibilidade) em um tecido seria menor em uma espécie de vida longa como a nossa do que em um macaco ou um cachorro (sem falar de um rato), pela simples razão de que muito mais desses tipos mais resistentes de AGE teriam se acumulado nos organismos de vida longa do que as criaturas de vida curta tem sequer a possibilidade de acumular. Portanto, um quebrador de alfa-dicetona como o alagebrium deixaria para trás — mesmo sendo extremamente efetivo em sua tarefa molecular específica — uma carga muito maior de *outras* ligações cruzadas do que aconteceria em organismos modelo, ocasionando uma restauração muito menos efetiva da plasticidade jovial dos tecidos.

Alagebrium e mais além

Então qual é a situação do alagebrium no contexto das SENS? Claramente, a falta de benefícios claros em humanos indica que este fármaco, em si mesmo, não desempenhará um papel muito importante na reversão dos danos de ligações cruzadas em nossos tecidos. Seu valor, em vez disso, vem de uma prova de conceito: ele nos mostra que os AGEs *podem* ser quebrados no corpo, e os tecidos podem ser regenerados, muito depois do metabolismo ter feito seu trabalho sujo de ligar nossas proteínas umas às

outras. O que será necessário é uma nova geração de quebradores de AGEs que corte os AGEs mais abundantes e assim nos livre dessas estruturas que estão realmente imobilizando nossos tecidos. Agentes desse tipo proverão o mesmo tipo de benefícios a humanos que o alagebrium proporciona a animais — benefícios primeiramente demonstrados na diabetes, HSI, e insuficiência cardíaca diastólica, e por fim no próprio envelhecimento.

É importante enfatizar que não será um *único* fármaco que nos salvará completamente das ligações cruzadas nos tecidos. Como vimos, a glicação leva à formação de muitos AGEs diferentes, cada um com uma estrutura distinta. Fármacos que quebrarão um determinado AGE provavelmente deixarão a maioria dos outros intactos: nenhuma molécula será capaz de quebrar todas essas ligações intermoleculares distintas. Portanto, como vimos em relação aos amiloides no Capítulo 8, teremos que desenvolver uma gama de medicamentos, cada um com a capacidade de quebrar uma estrutura específica com ligações cruzadas ou no máximo uma pequena família de estruturas semelhantes.

Mas a necessidade *final* de desenvolver diversos fármacos para quebrar várias estruturas distintas de AGEs não significa que não possamos efetivamente impedir que AGEs contribuam para o envelhecimento de nossos corações, artérias e outros tecidos até termos uma solução à mão para todas essas ligações cruzadas. A ideia estruturante da escola de "engenharia" da biotecnologia antienvelhecimento nos diz que não precisamos resolver todos os nossos problemas de uma só vez para interferir no processo: podemos "rejuvenescer enquanto vamos em frente", enfrentando um desafio por vez.

Para entender o motivo disso, lembrem-se de que os danos moleculares subjacentes ao envelhecimento começam a se acumular enquanto ainda estamos no ventre de nossas mães, mas ainda assim continuamos bastante jovens até completar 40 anos: são necessárias muitas décadas desses ataques para que a quantidade de danos seja suficiente para exercer um impacto funcional em nosso corpo. Até este patamar ser alcançado, uma determinada forma de dano do envelhecimento é essencialmente inofensiva *em si mesma*.

Portanto, para restaurar mais flexibilidade jovial em um tecido, não precisamos quebrar *todos* os diversos tipos de ligações cruzadas de AGEs em nossos corpos, mas somente os que contribuem mais para o endurecimento de nossos tecidos. Em termos práticos, o rejuvenescimento será efetuado assim que pudermos quebrar uma *proporção* suficiente das estruturas de AGEs em nossos corpos de forma a manter a quantidade *total* de ligações cruzadas abaixo do patamar a partir do qual de fato seria prejudicado o funcionamento dos tecidos.

Assim que tivermos um fármaco que quebre um determinado tipo de ligação cruzada, ficaremos livres de sua influência maléfica. A solução, devido a sua própria natureza, não será "de uma vez por todas": seremos submetidos novamente ao tratamento a cada alguns anos ou décadas, tomando o fármaco por algumas semanas ou meses — tempo o suficiente para quebrar uma quantidade *suficiente* de AGEs de forma a deixar nossos tecidos tão flexíveis quanto eram na juventude. Essas ligações cruzadas imediatamente começarão a se acumular novamente, é claro — mas poderemos dar-nos ao luxo de *deixar isso acontecer* até que o patamar crítico se aproxime novamente (notem que neste cenário assume-se que o quebrador de AGE deixaria o AGE quebrado em um estado quimicamente inerte, coisa que o alagebrium evidentemente não faz com as alfa-dicetonas; se os AGEs quebrados forem reativos, o fármaco terá que ser tomado continuamente). Entretanto, o primeiro quebrador efetivo de AGE não solucionará todo o problema dos AGEs. Ele provavelmente chegará à clínica médica primeiro por ter a virtude de ter como alvo o AGE mais abundante, mas certamente não quebrará todas as espécies de AGE. Portanto, outros AGEs com ligações cruzadas continuarão a se formar em nosso corpo de forma inalterada, embora a uma velocidade menor. Essas ligações cruzadas alcançarão níveis patológicos pela primeira vez quando nossas vidas tiverem sido prolongadas por tempo o suficiente para que endureçam nossos tecidos *por si só* com igual intensidade que elas e o primeiro AGE alvo endurecem *conjuntamente* em um tempo de vida normal hoje em dia.

Então, sim, precisaremos identificar esses AGEs também, e desenvolver tratamentos direcionados a eles. Mas o ponto importante da perspectiva da engenharia é que simplesmente isso não será um *problema biomédico* real

até que a primeira onda de tratamentos antienvelhecimento (incluindo tratamentos contra AGEs) tenha, por si só, prolongado bastante nossas vidas. O primeiro quebrador de um AGE abundante nos dará tempo para identificar esses outros AGEs e desenvolver novos tratamentos que, por sua vez, nos livrarão deles.

Em algum momento, desenvolveremos um tratamento para a vida toda com quebradores de AGE que não será muito diferente do cronograma atual de vacinas infantis, no qual receberemos uma série de fármacos específicos que quebram ligações cruzadas, cada um sendo administrado em seu próprio ciclo de anos, décadas ou talvez até séculos, de acordo com as taxas e sítios de formação de seus alvos no corpo. Mas para alcançar o primeiro grande avanço em restaurar a flexibilidade jovial dos tecidos com AGEs, precisamos somente priorizar o desenvolvimento de quebradores de ligações cruzadas que destruirão as ligações cruzadas que nos causam problemas clínicos dentro de um tempo de vida atualmente normal.

A sessão acima somente analisa o caso dos AGEs, mas uma lógica similar se aplica a todo o âmbito das SENS. Discutirei isso com mais detalhes no Capítulo 14.

Conheça seu inimigo

Hoje em dia, pela primeira vez na história, temos a possibilidade de desenvolver fármacos desse tipo de forma racional. Somente pouco mais de uma década atrás, quando Peter Ulrich e os químicos da Alteon estavam fazendo o trabalho que acabaria levando ao desenvolvimento do alagebrium, o trabalho estava sendo feito no escuro. Eles nem tinham certeza de se os tipos de AGEs que estavam usando como alvos realmente existiam no corpo — estavam simplesmente *supondo*, a partir de estudos realizados *in vitro*, que ligações do tipo poderiam se formar e contribuir para o endurecimento de tecidos vivos. Mas os novos métodos baseados em enzimas que mencionei anteriormente nos permitem atualmente desmontar lentamente os tecidos a nível molecular, camada por camada, revelando a presença e as quantidades de ligações cruzadas patológicas em nosso corpo, expondo nossos oponentes, anteriormente escondidos, à luz da ciência.

Pesquisadores que gastaram seu tempo desenvolvendo e usando esses novos procedimentos trabalhosos em tecidos humanos envelhecidos nos deram alvos confiáveis nos quais podemos mirar: uma estrutura complexa chamada *glicosepano*, que só foi identificada usando-se essas novas técnicas em 1999,[25] e provavelmente outro AGE chamado *K2P*, que é especialmente relevante nos cristalinos dos nossos olhos e possivelmente em outros tecidos.[26] O glicosepano é o contribuinte individualmente mais importante para a carga de AGE no corpo que se conhece até o momento, unindo até uma a cada cinco moléculas da importante proteína estrutural *colágeno* em humanos velhos não diabéticos. Os níveis de glicosepano são cerca de 100 vezes mais altos que o de qualquer outro AGE que anteriormente tenha sido encontrado no colágeno ou no cristalino. Um fármaco que conseguisse livrar nossos tecidos *dessas* algemas de AGE teria um impacto muito maior na carga total de ligações cruzadas do que o alagebrium, e assim traria de volta a nossos tecidos muito mais de sua flexibilidade e funcionalidade jovial.

Hoje em dia, embora usando o mesmo tipo de desenvolvimento molecular em lousa que Ulrich e seus colegas usaram no começo dos anos 1990 para projetar novos quebradores de AGE, podemos criar alicates moleculares que tenham os instrumentos precisos para quebrar AGEs *específicos*, cujas estruturas moleculares exatas conhecemos, e cuja presença em nosso corpo e importância biomédica como principais contribuintes para a formação total de ligações cruzadas em nossos tecidos com o envelhecimento são uma certeza.

Também temos a vantagem de ter ferramentas de análise mais rápidas. Podemos usar softwares para simular o comportamento de quebradores de AGE, e automatizar a geração de variações sobre um tema molecular central. Podemos usar a robótica para sintetizar milhares de ampolas de fármacos candidatos, e usar técnicas mecanizadas e de alta produtividade para avaliar seus efeitos contra um culpado conhecido quanto à perda de elasticidade de nossos corações e outros tecidos.

Ser capaz de analisar a estrutura química exata do glicosepano nos dá mais uma vantagem no desenvolvimento de seu arqui-inimigo, vantagem que

Ulrich certamente desejaria haver tido tantos anos atrás. A parte difícil de desenvolver um quebrador de glicosepano para uso clínico não é identificar substâncias químicas que possam destruí-lo: como vimos anteriormente, os ácidos usados em nossas antigas técnicas de análise de AGEs faziam um trabalho lamentavelmente excelente ao quebrá-lo. O problema é criar moléculas que façam isso *seletivamente*, sem danificar biomoléculas *saudáveis* que compartilhem da mesma vulnerabilidade explorada pelo futuro fármaco. Ao terem reconstruído a identidade molecular do glicosepano, os bioquímicos agora conseguem ver quão ampla é a janela que têm para projetar tesouras moleculares para cortá-lo.

Felizmente, esta janela pode ser de fato muito grande. A estrutura do glicosepano é tão diferente de qualquer estrutura funcional em nosso corpo ou no de outros mamíferos que um fármaco que seletivamente seja direcionado a ele deve ser inofensivo a qualquer molécula que supostamente se encontre em nosso corpo.

Como já expliquei, o quebrador de glicosepano resultante deverá ser o primeiro de uma série de fármacos que quebram AGEs que serão necessários para libertar nossas proteínas de suas algemas moleculares. Então teremos alcançado pela primeira vez em humanos o que foi observado somente alguns anos atrás em cachorros e macacos tratados com alagebrium. Corações velhos se expandirão novamente, livres para se encherem de sangue portador de vida. Artérias velhas endurecidas novamente irão prontamente se expandir em resposta ao fluxo do sangue da vida. Os tecidos endurecidos e inflexíveis dos idosos irão se mover com a flexibilidade da juventude. O absurdo e a atrocidade de um corpo prendendo-se com nós moleculares terminará, e iremos nos dobrar e flexionar por dentro e por fora como crianças nos parques da vida.

OceanofPDF.com

10

Acabando com os zumbis

Ao envelhecer, acumulamos um conjunto cada vez maior de células "resistentes à morte" em nossos tecidos. Isto faz parte de nossa programação bioquímica para evitar o câncer: interromper a atividade de células potencialmente cancerosas antes de que possam causar problemas. Infelizmente, em vez de simplesmente permanecerem silenciosas e inofensivas, essas células ainda conseguem danificar o tecido circundante através de sinais químicos problemáticos. Porém, tirando proveito do universo das novas terapias contra o câncer direcionadas, podemos antever o desenvolvimento de métodos seguros e efetivos para tirar de cena essas células senescentes.

Até o momento, falei principalmente sobre formas específicas de danos que ocorrem a nível molecular em nossas células e seus componentes, e sobre como podemos restaurar a funcionalidade de nossas células e tecidos desfazendo ou tornando inofensivos esses danos. Mas existem alguns casos em que o corpo ao envelhecer acumula células que estão danificadas de tal forma que não param simplesmente de *contribuir* para o funcionamento do corpo, mas na verdade tornam-se *tóxicas* ao sistema que lhes dá suporte.

Já discuti um caso desse tipo no Capítulo 5: células que foram tomadas por mitocôndrias mutantes. Quando mitocôndrias perdem sua capacidade de processar os combustíveis bioquímicos devido a mutações em seu DNA interno, o que nos causa danos (na minha opinião) não é a consequente impossibilidade dessas organelas desempenharem seu trabalho, mas a forma mal-adaptativa através da qual sua célula hospedeira altera seu próprio metabolismo para conseguir sobreviver com esta insuficiência. Esta

alteração metabólica faz com que essas células fiquem "mancas" e problemáticas por jogarem o estresse oxidativo para fora de suas membranas e para áreas remotas do corpo.

À primeira vista, poderia-se pensar que o melhor que o corpo poderia fazer com essas células seria matá-las, salvando assim o resto do corpo de sua influência tóxica. Mas a natureza das células específicas que desenvolvem este problema faz com que qualquer tentativa de simples remoção seja perigosa. O caso mais conhecido, poderia-se dizer, é o do tecido muscular estriado. A forma como os músculos são estruturados implica que destruir uma única estrutura muscular, similar a uma célula, quebraria a fibra inteira da qual faz parte. A perda de células musculares devido ao envelhecimento (e não à falta de uso) já é uma das principais causas da fraqueza relacionada ao envelhecimento; não podemos agravar ainda mais este problema matando mais dessas células em uma tentativa de autodefesa.

Então, neste caso específico, como descrevi no Capítulo 6, o que parece fazer mais sentido é encontrar uma maneira de preservar e restaurar a atividade metabólica normal das células afetadas, que foram colonizadas por mitocôndrias mutantes, em vez de matá-las.

Porém, há diversos outros casos nos quais os custos de destruir uma célula tóxica são muito pequenos, e os benefícios são claros e diretos. Todos conhecemos um desses casos — o câncer — e ninguém discorda de que destruir células cancerígenas seja inequivocamente bom. Entretanto, não discutirei o câncer neste capítulo (com exceção da aplicabilidade *mais além* do câncer de alguns tratamentos anticâncer existentes), porque esta doença impõe desafios tão singulares que dediquei um capítulo inteiro só para ela (Capítulo 12). Em vez disso, focarei em três tipos de células que impõem ameaças muito menos catastróficas do que o câncer, mas que ainda assim contribuem significativamente, de forma coletiva, para o declínio relacionado ao envelhecimento rumo a doenças, fraqueza e morte. Do meu ponto de vista, não há motivos para se tentar reabilitar estas células: parece ser melhor que elas, assim como as células cancerígenas, sejam destruídas. Prefiro analisar esses tipos de células conjuntamente por causa da similaridade das ameaças que impõem e das estratégias que defendo para se lidar com elas.

O ataque dos clones

O declínio do sistema imunológico é um dos efeitos mais mortais do envelhecimento. Infecções que pessoas jovens superam como meras inconveniências são comumente fatais em pessoas biologicamente velhas. A influenza, por exemplo, coloca 114.000 estadunidenses no hospital todo ano, e a gripe e as doenças relacionadas à gripe tiram a vida de cerca de 51.000. Porém, o peso da doença está dramaticamente deslocado mais para o lado das pessoas que anteriormente sofreram a devastação do envelhecimento (vejam a **Figura 1**). Mortes por influenza e pneumonia associada à influenza são muito raras em adultos com até 70 anos, mas depois disso as taxas crescem exponencialmente. Nos Estados Unidos, mais de 90% de todas as mortes por essas duas doenças são de pessoas com mais de 65 anos de idade.

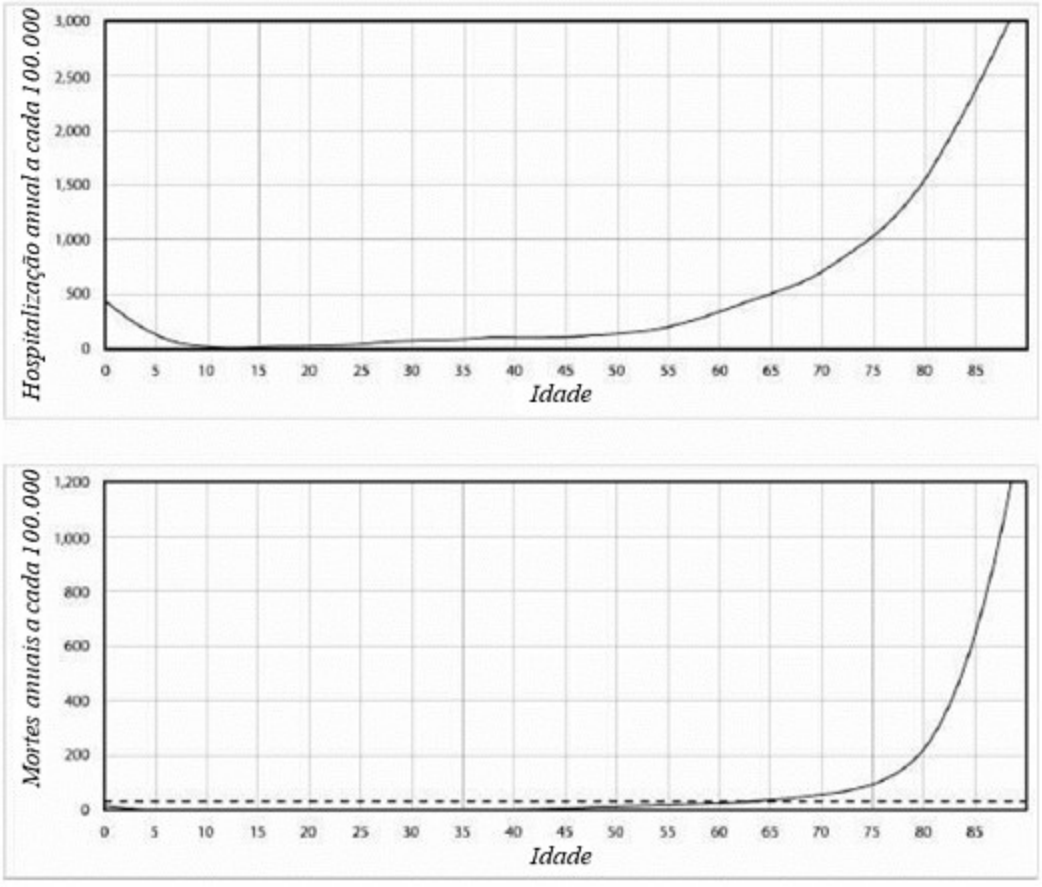


Figura 1. Variação da vulnerabilidade a pneumonia e gripe com a idade. Gráfico de cima: variação das taxas de hospitalização de acordo com a idade, Connecticut (EUA), 1993-1997 (mulheres). Redesenhado.[1] Gráfico de baixo: variação das taxas de mortalidade de acordo com a idade. Redesenhado a partir de dados de CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças, EUA).[2]

Poderíamos, é claro, fazer *algo* em relação à quantidade de mortes através de vacinação. Mas não muito: entre 30% e 70% dos idosos não respondem às vacinas da gripe, em comparação com apenas 10% dos adultos jovens. Além disso, há o fato de que às vezes vacinamos contra a cepa errada de gripe, limitando os efeitos mesmo de uma vacinação bem-sucedida. Há várias razões para o enfraquecimento do sistema imunológico que acontece com o envelhecimento, algumas delas sendo efeitos secundários do envelhecimento em outras partes do corpo (como o aumento sistêmico do estresse por radicais livres espalhado por mitocôndrias mutantes). Mas um dos fatores mais profundos — e inesperados — que baseiam nossa incapacidade de estruturar defesas contra infecções que pessoas jovens superam sem nem terem fungado é, acreditem ou não, uma forma de *superpopulação* imunológica.

Relatório sobre o estado das tropas

Há dois ramos principais do sistema imunológico. Um deles é o chamado *sistema imunológico inato*, cuja característica "inata" vem do fato de que seu trabalho é tão geral que ele nem tem que "aprender" a identificar um inimigo específico. Seu trabalho é similar ao de soldados regulares em patrulha em uma zona desmilitarizada, tentando manter a ordem mas sem ter certeza de quem poderia ser o inimigo, prontos para enfrentar qualquer um com aparência suspeita. Parece haver muito poucas alterações no sistema imunológico inato com o envelhecimento, e aquelas que foram reportadas parecem ser derivadas de outros aspectos do envelhecimento e de doenças relacionadas ao envelhecimento (e discutiremos algumas delas mais à frente), ou de fatores que são comuns entre os idosos mas que não

resultam do envelhecimento *biológico*, como deficiências de vitaminas e minerais.[3]

O outro ramo principal é o *sistema imunológico adaptativo*. O sistema imunológico adaptativo é mais como uma divisão de unidades de forças especiais altamente treinadas, cada uma delas especializada em realizar ataques direcionados e taticamente sofisticados contra inimigos específicos. Este ramo é responsável pela capacidade do sistema imunológico de *aprender* sobre invasores, sendo, portanto, responsável pela efetividade das vacinas.

Dentro do sistema imunológico adaptativo existem as *células B* e as *células T*. As células B são em geral responsáveis por nos defender de patógenos como bactérias e parasitas que são puramente externos ao corpo, e que podem, portanto, ser selecionados *diretamente* para destruição. As células B reconhecem marcadores específicos (*antígenos*) na superfície do invasor externo que revelam sua origem estrangeira, e produzem *anticorpos* em grande quantidade em resposta a eles. Falei sobre anticorpos no Capítulo 8, ao analisar a vacinação como uma maneira de eliminar amiloides: eles destroem células estrangeiras ao se ligar aos antígenos dos organismos que foram projetados para enfrentar, agindo como sinalizadores que atraem "mísseis" disparados por outros componentes do sistema imunológico, ou bloqueando receptores e outras proteínas que são necessários para a sobrevivência do patógeno.

Já as *células T citotóxicas* (também chamadas de *células CD8* por causa do receptor característico que possuem) são responsáveis por erradicar *o inimigo interno*: células que são nativas ao corpo mas que agora se voltaram contra ele, como células cancerígenas ou células que foram infectadas por vírus (existem outros tipos de células T além das células CD8 — elas serão discutidas mais à frente). As células CD8 também usam antígenos para marcar seus inimigos, mas como seus alvos estão escondidos em (ou, no caso do câncer, *como)* células do próprio corpo, as CD8 não têm a oportunidade de pegar o "cartão de visita" dos patógenos em suas próprias superfícies, e não conseguem selecionar os invasores diretamente. Em vez disso, as células CD8 pegam antígenos nas superfícies das células hospedeiras que foram infectadas por um patógeno, ou mais frequentemente

em outras células do sistema imunológico que agem como agentes de reconhecimento, recolhendo cópias do antígeno deixado para trás nos escombros de células destruídas pelo inimigo e reportando seus achados para as células CD8 para alertá-las sobre a ameaça. Ao ter identificado o inimigo, as células CD8 procuram e destroem as células hospedeiras infectadas, eliminando sua ameaça ao resto do corpo.

O problema, novamente, começa com a necessidade do corpo de equilibrar as possíveis prioridades em seus processos metabólicos — e fazer isso com recursos limitados. Por um lado, é essencial que o sistema imunológico seja capaz de identificar e lutar contra agentes infecciosos que nunca viu antes, e portanto necessita ter uma reserva de células CD8 que estejam prontas para responder às ameaças novas, "aprender" sobre seus antígenos principais e então lançar um ataque; essas são chamadas de *células CD8 virgens*. Por outro lado, o processo de encontrar um inimigo que não se consegue reconhecer toma tempo, durante o qual um invasor poderia estabelecer-se no corpo de uma maneira potencialmente fatal, de forma que também temos um grupo de *células CD8 de memória* — veteranas de antigas batalhas imunológicas, que se lembram dos inimigos que venceram e estão prontas para identificar e lutar com eles novamente.

Equilíbrio orçamentário

Isso não seria problema nenhum se pudéssemos ter à mão tantas células T quanto quiséssemos, incluindo muitas células virgens e grandes contingentes de células de memória específicas para cada um dos diversos patógenos que nosso corpo juntou em sua galeria de "indesejados" ao longo dos anos. Mas produzir e manter esses exércitos é um investimento que usa muitos recursos e, como em qualquer situação, o "orçamento" do corpo para o sistema imunológico é limitado. Para evitar ter um déficit em seus gastos "militares", o corpo mantém uma política rigorosa de equilíbrio orçamentário — uma quantidade limitada de "espaço imunológico" (como tem sido chamado) para toda a população de células T em seu conjunto. O sistema imunológico impiedosamente mantém um teto quanto ao número total de células virgens e de memória *somadas* no corpo em qualquer momento dado, embora a *estrutura específica* desta população esteja em

fluxo constante, mudando dinamicamente quando o corpo responde à ameaça do momento.

Quando este sistema está funcionando bem — como ocorre na maioria das pessoas jovens — ele é praticamente como aquele tipo de exército flexível, de baixo custo, altamente móvel e bem treinado que muitos dos generais e líderes mundiais de hoje em dia sonham em criar. Durante uma infecção com um patógeno específico, há uma rápida reorganização de forças para lutar contra a ameaça no território. Seja no caso de células de memória se mobilizando contra um inimigo que já viram antes, seja no de células virgens encontrando e lançando um ataque contra uma ameaça nova, as células CD8 apropriadas para o inimigo à vista aumentam seu contingente, dividindo-se rapidamente em um processo chamado *expansão clonal*, e depois se dispersam, identificando e destruindo células que tenham os marcadores proteicos estrangeiros contra os quais são especializadas (este uso do termo "clone" é um entre vários na biologia, e não deve ser confundido, devo salientar, com o uso popular e não científico da palavra; falarei mais sobre os diferentes significados de "clonagem" no próximo capítulo).

Mas após o inimigo ser derrotado, manter grandes quantidades de células CD8 cuja única missão é guerrear contra um inimigo já vencido seria um desperdício de recursos limitados. Com a disciplina estrita do corpo sobre seu orçamento imunológico, ele não pode se dar ao luxo de ter tanto de seu exército especializado em combater só um oponente se este inimigo não estiver mais no processo de levar a cabo um ataque. Assim, o corpo inicia um movimento de retirada rápida e gigantesca dessas células, ordenando que a maioria dos veteranos entre em um programa de autodestruição cuidadosamente organizado (*apoptose*), após o qual ele pode reequilibrar a estruturação de suas forças para uma postura de defesa mais genérica. Entretanto, alguns veteranos do conflito recente são mantidos depois das hostilidades cessarem como células de memória, vigiando quanto a sinais de um novo ataque dos invasores que conhecem tão bem. As pequenas quantidades necessárias para manter a vigilância do corpo contra um inimigo conhecido fazem com que este gasto seja bastante tolerável, de forma que o custo de manter estas células na folha de pagamento nunca

representa um peso significativo para o "orçamento" do sistema imunológico. Pelo menos, este é o plano.

Soldados velhos nunca morrem...

Infelizmente, este modelo de disciplina fiscal e militar só funciona bem para infecções que podem ser totalmente eliminadas do corpo. Ele começa a funcionar mal quando o corpo enfrenta inimigos que pode combater até se chegar a uma trégua, mas não eliminar completamente. Uma classe de inimigos desse tipo são os vírus da família da herpes: não só a infecção comumente chamada de "herpes" (*herpes simples* na boca ou nos genitais), mas também o *vírus Epstein-Barr* (que geralmente causa a febre glandular, também conhecida como mononucleose infecciosa), o *vírus varicela-zoster* (que causa a catapora), e mais particularmente o responsável por uma infecção pouco conhecida chamado *citomegalovírus* (CMV). Todos esses vírus podem ser suficientemente abatidos para se acabar com a doença ativa e sintomática, mas nunca são completamente derrotados. Algumas cópias do vírus continuam a se esconder em algum canto de difícil acesso no corpo, dormentes e fora do campo de visão do sistema imunológico, esperando pelo dia em que o tecido ou o corpo como um todo esteja em um estado tão enfraquecido que possam irromper novamente. Na verdade, o próprio nome "herpes" é derivado da palavra grega *herpein* ("rastejar"), em referência a sua capacidade de se esconder no corpo enquanto aguarda condições favoráveis para sua reativação.

Vocês podem nunca ter ouvido falar do CMV, mesmo que as chances sejam grandes de que o tenham no corpo (até 85% dos adultos com mais de 40 anos de idade o tem). Isso ocorre porque o CMV raramente causa uma doença reconhecível, mesmo que brevemente: cerca de metade das pessoas com infecção ou reativação do CMV não tem nenhum sintoma, enquanto que a outra metade tem somente queixas inespecíficas difíceis de diagnosticar como mal-estar geral, febre e transpiração.

Novas pesquisas, porém, estão nos mostrando como o CMV (e provavelmente alguns outros vírus) pode também causar sérios danos de longo prazo às pessoas que somente sofrem ativação e reativação leves e

breves do vírus. Como o corpo nunca consegue de fato consolidar sua vitória contra esses vírus, as células de memória anti-CMV são chamadas para trabalhar repetidas vezes, e ao longo dessas sucessivas repetições elas gradualmente começam a ignorar o sinal apoptótico que existe para reduzir suas forças quando as hostilidades cessam. Há várias teorias sobre por que isso ocorre, mas acredito que o mais provável é que seja parte de uma adaptação complexa para nos proteger da divisão celular descontrolada (ou seja, câncer) destas células.[4] Independentemente da origem, a incapacidade de reduzir o volume dessas tropas veteranas progressivamente enfraquece a capacidade do sistema imunológico de lutar contra outras infecções, novas ou velhas. As fortes limitações no "espaço imunológico" ou no "orçamento militar" garantem que, quando o corpo não consegue abater células T desnecessárias específicas para CMV ou para outras infecções, ele tem que compensar as quantias com *outros* soldados imunológicos. O resultado é que o número de células virgens disponíveis para manter o corpo pronto para enfrentar *novas* ameaças, e de células de memória para enfrentar outros patógenos, cai para níveis perigosamente baixos.[5]

...eles simplesmente desvanecem

Já é ruim o suficiente que veteranos anti-CMV resistentes à morte se recusem a entrar na sua aposentadoria programada, impedindo as necessárias reorganizações e a contratação de novos recrutas. Mas a situação é, na verdade, pior que isso. Essas expansões clonais problemáticas não se recusam simplesmente a abrir espaço para outros soldados fazerem seu trabalho: assim como combatentes aleijados ou velhos, essas células T enfraquecidas (o termo dos imunologistas é *anérgicas*) não conseguem nem desempenhar suas próprias funções.[6]

Um dos fatores mais importantes que aleijam essas células T anérgicas parece ser a perda de um receptor essencial da superfície celular chamado *CD28* — situação que já foi observada em humanos[7] e animais.[8] As células T são alertadas da presença de forças inimigas por *células apresentadoras de antígeno* (APCs), as equipes de reconhecimento do sistema imunológico, que identificam os antígenos dos combatentes inimigos através de contato direto com eles ou ao escavar os escombros de velhos campos de batalha

(os restos das células assoladas por eles). Quando as células T perdem o CD28, as APCs não conseguem reconhecê-las para alertá-las sobre o perigo, e seus relatórios de inteligência são arquivados sem serem lidos. Células CD8 específicas para o CMV são excepcionalmente suscetíveis a esta perda.

Um outro problema com as células CD8 anérgicas é que, tendo delimitado um território imenso para si mesmas e assim espremido as outras populações de células T, elas simultaneamente perdem a capacidade de se reproduzir. Células T de memória normalmente expressam um receptor chamado *KLRG1*, que existe para impedir que se proliferem quando não há nenhuma infecção presente. Mas células saudáveis que têm o receptor KLRG1 *são* capazes de se reproduzir quando uma ameaça está de fato presente. Pelo menos, geralmente. As células CD8 anérgicas têm o KLRG1 presente em sua superfície,[9] mas também têm outro marcador em sua superfície chamado CD57, que não está presente em células de memória normais.[10] Quando o CD57 está presente ao mesmo tempo que o KLRG1, a capacidade das células de se reproduzir fica desativada, de forma que *também* não podem transformar sua divisão de reserva em um exército completo quando seu arqui-inimigo está se aglomerando sobre as muralhas.

O que também contribui para esta "infertilidade" celular é o fato de que essas mesmas células têm *telômeros* curtos (telômeros são os longos trechos de DNA não codificante que ficam nas pontas de nossos cromossomos). As células T anérgicas têm este problema pois, diferentemente da maioria das células imunológicas, elas perderam a atividade efetiva da enzima *telomerase*, que é necessária para renovar os telômeros. A maioria das células não expressa a telomerase, mas ela é essencial para o funcionamento saudável das células CD8 porque estas precisam expandir suas quantidades rápida e frequentemente durante todo o período de vida em resposta a novas infecções. Portanto, a falta de uma atividade forte da telomerase é mais um mecanismo para o enfraquecimento dessas células. Veja o quadro "Informações sobre telômeros e telomerase" para saber mais detalhes, que serão discutidos mais a fundo no Capítulo 12.

INFORMAÇÕES SOBRE TELÔMEROS E TELOMERASE

Cada vez que uma célula se divide, ela deve fazer uma nova cópia de seu DNA. A enzima responsável por fazer isso — chamada *DNA polimerase* — é um pouco como um trem monotrilho molecular, movendo-se para a frente ao longo do "trilho guia" fornecido pela fita de DNA que deve replicar. Ao viajar ao longo do "trilho guia", a enzima DNA polimerase faz uma cópia, letra por letra, da fita abaixo de si, fiando a nova fita replicada ao lado à medida que avança.

Entretanto, a DNA polimerase tem uma falha fundamental. Por motivos cujos detalhes não precisamos abordar aqui, o maquinário nunca consegue exatamente replicar a fita *inteira* de DNA. Uma pequena quantidade de DNA cromossomal é, portanto, perdido toda vez que a célula se divide, deixando a fita copiada mais curta que a original. Em um certo momento, a ponta dos cromossomos acaba sendo completamente corroída.

Um outro problema que nossas células têm que solucionar em relação aos nossos cromossomos é que eles frequentemente se quebram, devido a radiação ou a outros agentes estressores. A célula precisa consertar essas quebras. Porém, o que ela deve cuidadosamente evitar é juntar as pontas de dois cromossomos intactos, confundindo as pontas livres dos cromossomos com as pontas livres de um cromossomo quebrado. Portanto, ela necesita ter uma forma de reconhecer que a ponta autêntica de um cromossomo não é somente um lado de uma quebra de cromossomo.

Os telômeros são metade da solução da Natureza para estes dois problemas. Os telômeros não contêm informação genética — são feitos de um DNA extremamente maçante que consiste de muitas cópias de uma sequência curta — e estão presentes nas pontas de todos os nossos cromossomos. Se esta sequência repetitiva ficar um pouco mais curta durante as rodadas sucessivas de divisão celular e cópia de DNA, nenhum dano ocorre até que esteja quase toda erodida. A outra metade da solução é a enzima telomerase, que é capaz de adicionar cópias da sequência em questão à ponta da fita de DNA. Isso resolve ambos os problemas: as células que expressam a telomerase podem compensar o encurtamento dos

telômeros que ocorre durante a divisão celular, e as células com ou sem a telomerase ativa podem evitar juntar os cromossomos pelas pontas porque o maquinário de conserto de quebras reconhece a sequência telomérica característica e a deixa em paz.

Os humanos e algumas outras espécies fizeram um uso engenhoso do sistema telômero/telomerase para se proteger do câncer. O câncer só pode nos matar se suas células se dividirem muito; isso é impossível sem a telomerase, porque sem uma forma de renovar o telômero, ele será lentamente erodido, as pontas dos cromossomos se tornarão indistinguíveis das pontas quebradas de cromossomos, e a célula de câncer terá sua progressão interrompida por causa da junção das pontas de alguns de seus cromossomos. Os humanos, portanto, desligam os genes da telomerase o mais completamente que podem, de forma que muitas mutações são necessárias para ativar a telomerase novamente e assim permitir que as células cancerosas se dividam o suficiente para nos matar.

Embora haja menos pesquisas dedicadas a isso, portadores de CMV velhos também sofrem de uma expansão da quantidade de *células CD4* defeituosas (as células CD4 são as células "T auxiliares" que ajudam as outras células imunológicas a fortelecerem suas contraofensivas quando os patógenos iniciam uma invasão). Portadores velhos e externamente saudáveis de uma infecção por CMV têm as mesmas grandes expansões clonais de células CD4 específicas para o CMV mas carentes do receptor CD28 que são vistas em suas populações de células CD8, levando à mesma redução de outras células T especializadas e à falta da resposta de ativação que deveria ser provocada pelas células apresentadoras de antígenos.[11]

Como ocorre com suas primas CD8, as células CD4 que não contêm o CD28 não conseguem responder aos estímulos das células apresentadoras de antígenos acionando células CD8 e outras do sistema imunológico para enfrentar a ameaça. Juntando-se a isso a incapacidade dessas mesmas células CD8 de atacar seus alvos de forma efetiva, o CMV é deixado vagando livremente, gerando ainda mais expansões clonais e maiores disfunções imunológicas.

Células CD8 anti-CMV que se expandiram clonalmente também são anérgicas (ineficazes) de outras maneiras. Quando ratos jovens são infectados pela primeira vez com a versão de sua espécie do CMV, eles produzem células CD8 muito efetivas que têm o vírus como alvo, as quais reconhecem pelo menos 24 proteínas específicas dele; porém, após a infecção se tornar crônica, suas forças anti-CMV ficam restritas a clones que reconhecem uma média de somente cinco dessas proteínas.[12] E as células CD8 anérgicas de humanos idosos infectados com CMV lançam uma resposta mais fraca à ameaça do que as células de infectados mais jovens, produzindo significativamente menores quantidades de *interferon gama*, um mensageiro químico essencial responsável por aumentar a resposta das células T ao vírus.[13,14]

Quando maus generais lideram bons exércitos

Então, o fracasso das células T anérgicas em acabar com infecções por CMV provavelmente leva a muitas das outras falhas do funcionamento imunológico observadas nos idosos debilitados que não podem ser atribuídas a nenhum efeito *direto* do envelhecimento das células em questão. Poderia-se esperar que alguns desses efeitos fossem derivados de alterações na produção de citocinas por estas células, o que influencia a atividade de muitos outros soldados dos sistemas imunológicos adaptativo e inato, mas outros exercem alterações muito mais duradouras do que simplesmente problemas de sinalização.

Em especial, atualmente é amplamente aceito que o envelhecimento de células T é responsável pela redução da efetividade relacionada ao envelhecimento observada em nossas células B — as células imunológicas que produzem *anticorpos* para antígenos estrangeiros, que marcam patógenos para serem destruídos por outras células. As células B dependem de sinais das células CD4 (T-auxiliares) para amadurecer e desenvolver anticorpos, de forma que foi só uma questão de tempo até que alguém confirmasse que células T velhas causam declínio no desenvolvimento e

efetividade de células B, independentemente do envelhecimento das próprias células B.[15,16,17] Infelizmente, ninguém ainda (até onde sei) procurou saber diretamente se esses efeitos ocorrem devido aos efeitos da expansão clonal induzida pelo CMV que são tão centrais em outros aspectos do envelhecimento das células T, de forma que não sabemos quanto o fenômeno específico de células T anérgicas contribui para esse declínio. Eu estaria muito interessado nos resultados de tais experimentos.

Independentemente dos estudos sobre os mecanismos envolvidos e da biologia molecular, o impacto real da gradual tomada do sistema imunológico por clones CD8 anérgicos na saúde das pessoas que os contêm também está ficando claro à medida que os cientistas começam a estudar sua influência. Estudos em animais mostram que a expansão clonal relacionada ao envelhecimento de populações específicas de CD8 reduz a variedade de células T presentes no corpo e compromete a capacidade de implementar uma defesa imunológica efetiva.[18] O paralelo em humanos pode ser observado em evidências como uma resposta pior das células CD8 às vacinas da gripe[19] e uma queda de efetividade dos reforços da imunidade de células T ao vírus Epstein-Barr que poderiam ocorrer mais tarde na vida,[20] em pessoas com expansão clonal de células de memória anti-CMV.

Assumindo todo o custo

Se o custo para o corpo dos clones de células T anérgicas estivesse limitado ao aumento de mortes e deficiências que podem ser diretamente atribuídas a doenças infecciosas, isso já seria uma razão suficientemente boa para se querer fazer algo em relação ao problema. Porém, há evidências consideráveis de que as células CD8 anérgicas contribuem para a morbidez e a mortalidade relacionadas ao envelhecimento a partir de causas sem uma ligação imunológica óbvia.

Para começar, quando um corpo envelhecido sofre um ataque de influenza ou de pneumonia induzida por influenza, ocorrem alarmantes consequências de longo prazo que podem apressar muito o processo de outra doença e acelerar o declínio de uma pessoa rumo ao desamparo e ao túmulo.[21] Um conjunto significativo de evidências mostra que a influenza

nos idosos aumenta as mortes por fontes inesperadas como ataques cardíacos, derrames e doenças respiratórias aparentemente não relacionadas com a infecção viral; além disso, ela piora a evolução da insuficiência cardíaca congestiva.

Além do mais, a grande demora para que pessoas biologicamente velhas se recuperem da gripe, quando sobreposta à fragilidade geral induzida por outros aspectos do envelhecimento, provavelmente contribui para o declínio e a deficiência funcionais severos e frequentemente permanentes. Um ataque de influenza frequentemente leva uma pessoa mais velha ao leito hospitalar por até três semanas, e estudos mostram que para *cada dia* que passam "descansando" desta maneira, os idosos perdem até 5% de sua força muscular e 1% de sua capacidade aeróbica. Mas ninguém pensa na influenza ou no envelhecimento imunológico quando vê uma mulher idosa tendo dificuldade para abrir as portas de um shopping, ou escorregando no chão molhado e quebrando seu quadril.

Existem outras doenças relacionadas ao envelhecimento nas quais clones de células T anérgicas parecem desempenhar um papel importante, mas em que as evidências não são nem de perto tão claras. Uma é a osteoporose. Descobriu-se que mulheres idosas que sofreram uma fratura osteoporótica apresentam maiores níveis de células CD8 anérgicas do que mulheres semelhantes mas sem doença óssea, e há uma base molecular para se pensar que células CD8 defeituosas são na realidade uma causa, e não uma consequência, do afinamento estrutural dos ossos das mulheres.[22]

Além disso, apesar de ser algo mais especulativo, até a evolução da aterosclerose poderia ser afetada pela lenta "clonalização" da população de células T, por ocasionar um estado de inflamação crônica que poderia acelerar um ataque cardíaco. Em apoio a esta hipótese, verificou-se que pacientes com doença arterial coronariana têm níveis mais altos de células CD8 anérgicas que pessoas saudáveis semelhantes quanto ao resto — um fato que está independentemente relacionado tanto com a infecção por CMV quanto com a presença da doença em si.[23] Assim, o enfraquecimento do sistema imunológico parece estar tanto *facilitando* quanto sendo o *resultado* de infecções arteriais, o que por sua vez pode ser o inquieto dedo

no gatilho que está brincando com a pistola carregada das artérias ateroscleróticas.

Como já afirmei, as evidências para muitos desses efeitos secundários de clones de células T anérgicas ainda não são conclusivas. Porém, alguns estudos impressionantes agora coordenados pelo projeto *T-CIA* (Imunidade e Envelhecimento de Células T) da União Europeia nos deram uma ideia mais clara do custo total, em mortes, deste impulsionador do envelhecimento imunológico, independentemente do que pode acabar sendo escrito no certificado de óbito.

Essas pesquisas analisaram dois grupos dos "mais velhos" da Suécia (pessoas entre 80 e 89 anos[24] e entre 90 e 99 anos[25,26]) selecionando-se somente pessoas que estavam particularmente saudáveis quando comparadas com a maioria das pessoas com a mesma idade cronológica: sem sérias doenças cardíacas, cerebrais, hepáticas ou renais preexistentes; sem diabetes ou câncer nem sinais de infecções existentes e ativas ou marcadores químicos inflamatórios; e que não estivessem tomando nenhum fármaco com efeitos significativos no sistema imunológico, incluindo vacinação recente. A equipe europeia descobriu que mesmo entre esses idosos relativamente saudáveis, alguns estavam silenciosamente sofrendo de um conjunto de defeitos imunológicos (o "fenótipo de risco imunológico") incluindo diversas formas de danos do envelhecimento que podem ser causados por infecção por CMV — notavelmente as expansões clonais de células CD8 anérgicas anti-CMV.

O fato de que a população do estudo resultante estava saudável embora muito velha cronologicamente (pelos padrões de hoje em dia), e de que algumas pessoas tinham e outras não tinham clones de células T anérgicas, permitiu que a equipe do T-CIA estudasse os efeitos dessas células "de forma limpa" durante os dois anos seguintes em uma população onde sua presença poderia realmente ser interpretada como algo que *prevê* doenças preexistentes, em vez de *ser decorrente* delas.

Não foi nenhuma surpresa constatar-se que ter o fenótipo de risco imunológico aumentava a probabilidade de morte das pessoas — mas o *tamanho* do efeito foi um choque. O efeito foi especialmente forte na população entre 90 e 99 anos, na qual sua presença conseguia prever 57%

das mortes. Isto — lembrem-se — a partir dos danos do envelhecimento imunológico induzidos por um vírus cuja infecção ativa ocorre em muitas pessoas sem sequer ser notada, e que mesmo no resto das pessoas geralmente causa somente febre e mal-estar leves.

É importante compreender totalmente o que estas descobertas implicam. O impacto de ter o fenótipo de risco imunológico foi observado em conexão com a mortalidade *por qualquer causa*, e não somente com o risco de morte por uma doença infecciosa. Embora patógenos de fato tirem a vida de muitas pessoas biologicamente muito velhas, essas mortes não conseguem justificar completamente o resultado.

Uma queimada para um novo crescimento

Com a acumulação cada vez maior de evidências apontando o envolvimento dos clones de células CD8 anti-CMV no enfraquecimento relacionado ao envelhecimento do sistema imunológico, os imunologistas começaram a ver o lado positivo deste fato. Se tanto do envelhecimento do sistema imunológico for de fato causado por este expansionismo excessivo, sua prevenção ou reversão deveria, respectivamente, proteger ou restaurar um sistema imunológico jovem em pessoas cronologicamente velhas. Vacinas seriam novamente tão efetivas nas pessoas com idade atualmente avançada como eram em sua juventude, e seria eliminado o enorme fardo de sofrimento causado nos idosos por infecções que os jovens superam depois de um ou dois dias ruins que passam em casa em vez de no trabalho ou na escola.

Uma opção de prevenção, defendida por muitos imunologistas, é uma vacinação contra CMV. Mesmo antes de que tivéssemos compreendido que a infecção por CMV é um impulsionador central do enfraquecimento relacionado ao envelhecimento do sistema imunológico, um relatório de 1999 sobre a lenta velocidade de desenvolvimento de novas vacinas, realizado pelo Instituto de Medicina (IOM) da Academia Nacional de Ciências dos EUA, classificou a busca por uma vacina anti-CMV efetiva como sendo o item de maior prioridade da lista, baseando-se somente nos custos do vírus em termos financeiros e de duração da vida

humana *conhecidos na época*. O Escritório do Programa de Vacinação Nacional dos EUA acabou concordando posteriormente, pedindo mais verba governamental para a pesquisa de uma vacina contra CMV. Hoje em dia, ao serem confrontados com a forte evidência que condena a infecção por CMV como sendo uma das causas principais do envelhecimento do sistema imunológico, muitos imunologistas estão ainda mais empenhadamente pedindo que ocorram esses investimentos.

Embora os méritos desta estratégia pareçam fortes, vale a pena notar que ela é fundamentalmente *preventiva*. Apesar de poder reduzir o risco de infecção por CMV, e possivelmente melhorar a resposta imunológica contra o vírus de pessoas já infectadas, a vacinação não conseguiria eliminá-lo — e certamente não conseguiria reverter os efeitos acumulados que uma vida inteira de infecção por CMV causou no sistema imunológico. Assim, uma vacina contra CMV poderia salvar uma quantidade relativamente pequena de bebês de sofrerem trágicos defeitos de nascença, e prevenir a morte de muitos pacientes com AIDS e daqueles que fizeram transplantes, mas faria pouco pelos muitos milhões de pessoas que *já* sofrem com infecções crônicas e com a contínua vulnerabilidade de terem sistemas imunológicos desgastados por células CD8 anérgicas que se expandiram clonalmente.

Outras propostas, que pelo menos teriam o *potencial* de desfazer alguns aspectos do envelhecimento imunológico, envolvem tentar remediar os defeitos das células T anérgicas existentes usando terapia genética. A ideia é que ao colocar cópias de genes de proteínas que estão em falta ou hipoativas nessas células (como as proteínas para o receptor CD28 ou para a telomerase), poderíamos restaurar sua efetividade em fazer seu trabalho específico, e evitar seus efeitos supressores em outras populações de células T. Embora haja *algum* mérito nessas propostas, há também limites para sua provável efetividade e muitas incertezas em relação a seu caminho para o desenvolvimento clínico. E no caso da telomerase, ainda enfrentaríamos a grande preocupação que deve ser levada muito a sério quando contemplamos a possibilidade de introdução da telomerase em *qualquer* célula, sem falar daquelas células que sabemos estarem danificadas por danos causados pelo envelhecimento: refiro-me ao câncer. Falarei muito mais sobre este problema no Capítulo 12, mas aqui vai uma pequena amostra: como as células precisam de um comprimento mínimo de

telômero para continuar a se dividir, e como cada divisão celular corta um pedacinho dos telômeros das células, as células com mutações potencialmente cancerígenas necessitam uma forma de renovar seus telômeros para poderem tornar-se cânceres completos. Quase todas as células cancerosas conseguem fazer isso ao destruir o autoimposto "freio de mão" colocado em seus genes de telomerase. Realmente queremos introduzir esse gene em células defeituosas, ou pior, em células que são "simples espectadoras" nas quais a telomerase *nunca* deveria ser ativada (caso algum dos vetores da terapia genética as infecte também)?

Não: a solução aqui não é tentar reabilitar essas células, mas se livrar delas. Pessoas idosas infectadas com CMV não parecem ter falta de células T *funcionais* direcionadas contra células infectadas pelo vírus: o que ocorre é que essas células são suprimidas pela influência massiva de populações gigantescas de células T anérgicas. E lembrem-se de que mesmo se pudéssemos restaurar a potência imunológica total de todas essas células T defeituosas, elas ainda causariam problemas enquanto continuassem a se espalhar sobre o precioso e limitado "mercado imobiliário" imunológico, evitando a retenção tanto de células virgens quanto de células de memória, que são necessárias para nos proteger de outros patógenos.

A solução para isto é conceitualmente simples. Ao se remover os clones de células T anérgicas, o espaço imunológico será aberto para que células saudáveis de outros tipos e especificidades possam entrar — e os efeitos repressores dos clones anérgicos sobre seus primos anti-CMV mais saudáveis serão eliminados.

O problema, evidentemente, é como eliminar essas células T anérgicas de nossos sistemas sem afetar todas (ou, pelo menos, quase todas) as células de memória e virgens saudáveis que estamos tentando libertar da dominação repressiva. Enquanto que os oncologistas podem até certo ponto aumentar a efetividade — e diminuir a toxicidade — de fármacos ou radiação ao aplicá-los da forma mais restrita possível em um *caroço* relativamente grande em um local bastante bem definido do corpo, não podemos fazer o mesmo contra células T anérgicas, que estão espalhadas por todo o corpo em vez de estarem concentradas em um local. Esta mesma característica elimina a abordagem cirúrgica: tumores podem frequentemente ser

removidos (ou pelo menos contidos) com o bisturi, com diferentes graus de segurança e benefício clínico, mas não estaremos em posição de retirar cada uma das células T anérgicas do corpo, uma por uma, em um futuro próximo.

Mas apesar das terapias contra o câncer do passado recente não oferecerem um bom modelo para o desenvolvimento da biotecnologia necessária, os mais animadores tratamentos contra o câncer que estão atualmente disponíveis (ou a ponto de estarem disponíveis) sugerem um caminho para terapias que de fato eliminariam seletivamente o fardo das células que simplesmente não morrem.

Cheira a Gleevec

Mesmo que ninguém que vocês conheçam tenha câncer, há uma boa chance de já terem ouvido falar de *Gleevec* (também conhecido como *STI-571* ou *imatinib*), *Iressa* (*ZD1839* ou *gefitinib*), *Herceptin* (*trastuzumab*) e outros fármacos menos famosos ou que ainda estão passando pelo processo de aprovação. Estas chamadas "terapias contra o câncer direcionadas" foram adequadamente aclamadas como grandes inovações; até mesmo a palavra "milagre", embora absurdamente usada em demasia em livros populares sobre saúde, parece ter seu uso justificado para muitas pessoas que viram tumores desaparecerem de seu corpo ou do corpo de entes queridos, sem os horríveis efeitos colaterais associados com a radioterapia e a quimioterapia. Mesmo assim, esses fármacos não estão completamente livres de efeitos colaterais — nenhum fármaco que "mexe com o metabolismo" pode estar. O Herceptin, por exemplo, tem como alvo um receptor de crescimento chamado HER-2: ao inutilizar o HER-2, ele evita o crescimento excessivo das células cancerígenas que obtêm sua dose de estímulo de crescimento produzindo muito HER-2 em sua superfície. Mas outras células saudáveis dependem de um pequeno nível de estimulação do HER-2 para proliferarem normalmente. Por causa disso, os usuários de Herceptin podem sofrer de insuficiência cardíaca congestiva fatal — um efeito colateral que pesquisas recentes também descobriram existir em um pequeno número de usuários de Gleevec, que se pensava ser um fármaco extremamente limpo

precisamente porque só tem como alvo uma forma *anormal* de um transdutor de sinal de crescimento.[27]

Da mesma maneira, interferir na resistência à apoptose de células T anérgicas pode levá-las à morte, mas isso ainda deixa em aberto a questão de como desfazer esta resistência sem matar células necessárias em outros lugares do corpo.

Tenho convicção de que podemos fazer a engenharia reversa para adaptar as novas terapias contra o câncer direcionadas — e também terapias mais novas que estão agora em diversos estágios do desenvolvimento clínico — para desenvolver a capacidade de criar "bombas inteligentes" que destruirão células T anérgicas (e também os outros tipos de células tóxicas que discutirei mais à frente) com danos mínimos às células saudáveis.[28] Podemos prever que seremos capazes de acoplar toxinas cuidadosamente escolhidas a moléculas que seletivamente tenham como alvo as marcas distintivas que denunciam os clones anérgicos, e portanto os matem direta e decisivamente em vez de só interferir em seu metabolismo.

A luz mata vampiros

Um tratamento para câncer que sugere maneiras de eliminar células T anérgicas é a *terapia fotodinâmica* (PDT). A PDT começa com um fármaco que, quando iluminado com a luz de um laser, esquenta muito ou produz uma explosão enorme de radicais livres. Existem fármacos que têm esta característica e que são também absorvidos seletivamente por células cancerígenas, o que permite aos oncologistas acumular uma grande quantidade do fármaco fotossensível em células-alvo enquanto evitam em muito a absorção por células normais. Em si, os fármacos de PDT são inofensivos, não tendo efeitos enquanto o paciente não for irradiado com luz. Da mesma forma, a luz de laser vermelha de baixa energia é inofensiva para pessoas que não receberam estes fármacos: os raios passam inofensivamente pelo corpo. Mas quando um feixe de laser desse tipo penetra nas células que contêm um fármaco fotodinâmico, as propriedades fotossensíveis do agente são reveladas em um brilho ardente de calor direcionado ou em um turbilhão de radicais livres que destroem as células

tumorais enquanto deixam suas vizinhas ilesas, com exceção daquelas que estão muito próximas.

O primeiro fármaco de PDT, o *Photofrin*, foi aprovado em países industrializados como um tratamento para câncer avançado de pulmão, do aparelho digestivo e das vias urinárias no começo dos anos 1990, e versões mais avançadas estão agora em uso na clínica médica ou nos últimos estágios de desenvolvimento. A mais interessante destas, o *Pc-4*, acumula-se mais em alguns tipos de células cancerosas do que em células saudáveis porque se dissolve bem em lipídios, e esses cânceres específicos têm uma quantidade incomumente alta de lipídios. Assim que entra na célula, algumas características da estrutura do Pc-4 permitem que se insira dentro das fábricas de energia da célula de câncer, as mitocôndrias, sobre as quais falei tanto nos Capítulos 5 e 6. Quando o laser é ligado, o bombardeio por radicais livres começa, matando a célula de forma limpa por apoptose induzida por radicais livres ou, no pior dos casos, deixando alguns destroços quando a célula morre de uma forma grosseira, com os radicais livres rasgando a célula, fazendo ligações cruzadas em suas proteínas, tornando suas membranas lipídicas rançosas e destruindo o DNA com mutações.

O canivete suíço molecular

Nas fronteiras da medicina estamos vendo agora o uso emergente da *nanotecnologia* — técnicas de engenharia implementadas a nível molecular — para destruir células cancerígenas seletivamente, novamente fornecendo-nos um mapa para o desenvolvimento de uma terapia direcionada a células tóxicas como os clones de células T anérgicas. Uma tecnologia desse tipo são os *dendrímeros*: minúsculas partículas com estruturas ramificadas requintadamente complexas que se estendem para fora como arbustos, resultando em um formato esférico (vejam a **Figura 2**). Os ramos dos dendrímeros são construídos de uma maneira que nos permite prender uma ampla variedade de moléculas a eles. Isso faz com que sejam como canivetes suíços nanotecnológicos: diversas ferramentas úteis podem estar juntas em um pequeno pacote compacto. Os dendrímeros podem carregar uma molécula para que os direcione a um determinado tipo de

célula, um ou mais fármacos mortais ou outros venenos para matar as células-alvo assim que forem localizadas e (caso se deseje) uma molécula que permita aos pesquisadores ou médicos rastrear o progresso do pacote inteiro à medida que se move pelo corpo.

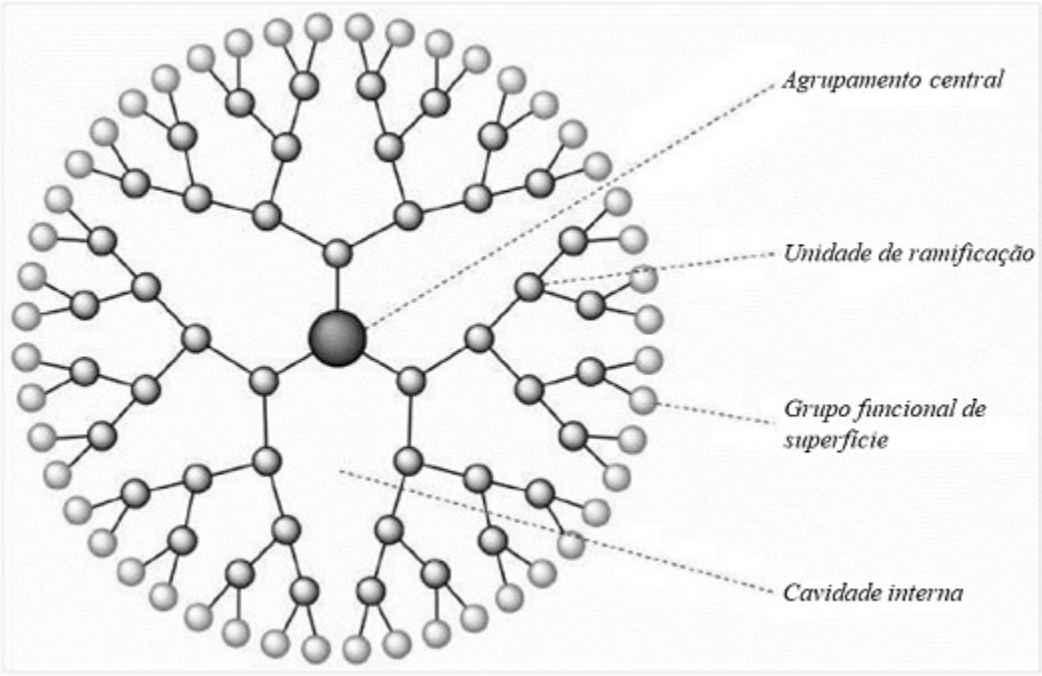


Figura 2. Um dendrímero "descarregado".

Um dendrímero sob desenvolvimento experimental combina ácido fólico (sim, a vitamina) com o já reconhecido fármaco anticâncer *metotrexato* e um composto fluorescente chamado *fluoresceína*. O ácido fólico está presente para direcionar o dendrímero às células de câncer. Muitos cânceres absorvem quantidades imensas desta vitamina porque ela é necessária para a produção de novo DNA — e como a célula necesita criar uma nova cópia completa de seu DNA cada vez que se divide, os cânceres têm alta necessidade metabólica de ácido fólico para dar suporte à velocidade febril de sua proliferação. Para manter cheias suas reservas desta vitamina, muitas células de câncer "aprendem" a fazer brotar verdadeiras florestas de receptores de ácido fólico em sua superfície.

Este dendrímero foi testado em ratos nos quais se injetou uma linhagem celular humana de câncer nasofaríngeo. Seus tumores cresceram rapidamente, alcançando a estabilidade em cerca de 50 dias. Dar a um

grupo de animais uma pequena dose de metotrexato não teve praticamente nenhum efeito no crescimento dos tumores (vejam a **Figura 3**). Uma dose mais de quatro vezes maior (a "dose média" na figura) reduziu bastante a taxa de crescimento, mas não trouxe grandes benefícios reais aos animais: metade deles morreu por causa dos tumores ou dos efeitos colaterais do fármaco dentro de 39 dias. Aumentar novamente a dose, agora em 50% (a dose "alta"), baixou o crescimento do câncer para quase nada — mas sem trazer nenhum benefício aos animais, porque a toxicidade do fármaco causou a rápida perda de um terço da massa corporal dos animais, e novamente permitiu ou provocou a morte de metade deles após somente um mês de experimento.

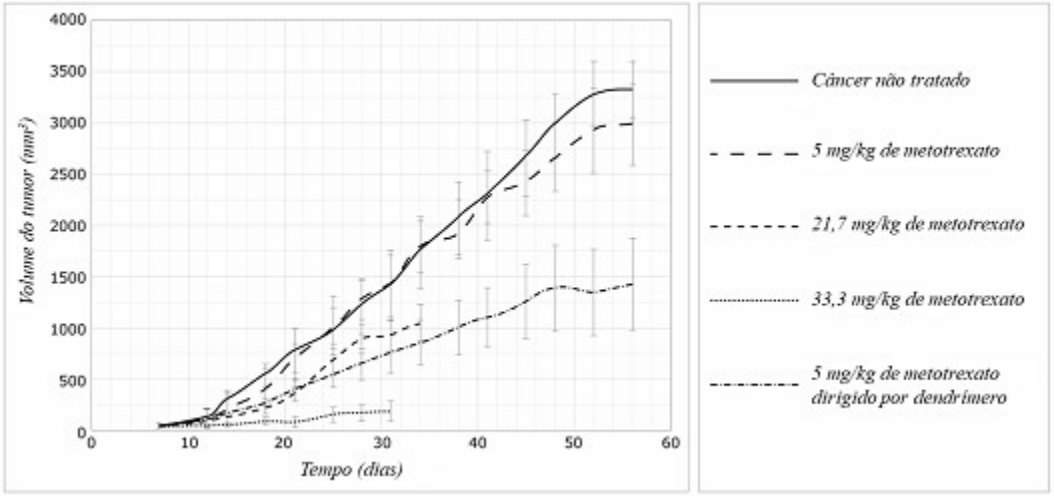


Figura 3. Tecnologia de dendrímero direcionado contra o crescimento de câncer em ratos. Redesenhado.[29]

Mas vejam o que foi alcançado com o mesmo fármaco sendo direcionado por um dendrímero! Quando foi direcionado usando esta nova tecnologia, uma dose de metotrexato equivalente à dose *menor* do metotrexato não direcionado foi tão efetiva em reduzir a velocidade de crescimento do tumor quanto uma dose mais de quatro vezes maior de metotrexato simples. Além do mais, o metotrexato direcionado pelo dendrímero pareceu apresentar uma toxicidade muito baixa.[29]

Em um estudo subsequente, o mesmo grupo comparou os efeitos da dose baixa de metotrexato com os efeitos da mesma dose entregue usando o dendrímero direcionado, mas desta vez por um período mais longo de 99

dias. Quando deixados sem tratamento, os ratos com câncer começaram a morrer rapidamente — cerca de 50 dias após o início do experimento — e uma baixa dose de metotrexato melhorou a sobrevivência dos animais só modestamente. Mas ao final do estudo de 99 dias, três dos oito animais que receberam o fármaco direcionado por dendrímero ainda estavam vivos — e de forma impressionante, um desses animais já estava *completamente curado* de seu câncer no 39º dia. Novamente, o fármaco direcionado por dendrímero não apresentou toxicidade.

Trocando a serra por um palito de dente

A vantagem dos dendrímeros é que, assim como os canivetes suíços, são muito customizáveis. Os pesquisadores estão realizando experimentos com dendrímeros contendo muitas diferentes moléculas de direcionamento e agentes anticâncer. Uma aplicação muito inteligente sob desenvolvimento é uma versão "dendrimerizada" de um soco duplo anticâncer conhecido como *terapia de captura de nêutrons pelo boro* (BNCT) — uma ótima ideia que foi primeiramente proposta mais de 50 anos atrás, mas que até agora ninguém conseguiu de fato colocar em prática.

A ideia por trás da BNCT é similar à terapia fotodinâmica. Primeiramente, injeta-se no paciente uma forma de boro mineral. Assim que o suficiente deste mineral tiver se acumulado nas células cancerosas, pode-se submetê-las a feixes de baixa energia de nêutrons. O boro em si é inofensivo, assim como (mais ou menos) o feixe de nêutrons. Mas quando os nêutrons atingem a forma de boro usada na BNCT, ele os absorve em seu núcleo atômico e repentinamente torna-se extremamente instável, liberando *partículas alfa* radioativas. Partículas alfa têm energia suficiente para destruir a célula na qual o boro original está localizado e algumas de suas vizinhas, mas ficam sem energia rapidamente e os resíduos de baixa energia são inofensivos. Assim, as células cheias de boro são mortas mas nenhum dano extenso é ocasionado.

O segredo, evidentemente, é encontrar uma maneira de entregar o boro *seletivamente* às células cancerosas, de forma que quando se acionem os feixes de nêutrons não se destrua o tecido saudável no cérebro e em outros

locais. Os cientistas têm tentado transformar a BNCT numa terapia clínica viável para um câncer de cérebro raro, extremamente agressivo e difícil de tratar chamado *glioblastoma multiforme* desde 1951, tendo nisso algum sucesso, apesar de bastante limitado, nunca alcançando resultados bons o suficientes para justificar seu uso como um tratamento padrão para a doença.

Entretanto, cientistas recentemente reportaram resultados muito promissores em um modelo animal de glioblastoma multiforme que foi tratado com uma BNCT usando boro direcionado por dendrímero. Células humanas de glioblastoma contendo uma versão mutante do *receptor do fator de crescimento epidérmico* (EGFR) chamado *EGFRvIII* que está relacionado com a maioria desses cânceres foram implantadas nos cérebros de ratos. Os pesquisadores então carregaram pesadamente seus dendrímeros com boro, e então os enviaram para caçar os gliomas prendendo um anticorpo monoclonal ao EGFR mutante. Para entender quão promissor o dendrímero realmente era, eles compararam seus efeitos não só com o que acontece com animais que não são tratados, mas também com animais que receberam *borofenilalanina* (BPA — a preparação mais promissora de boro usada em testes clínicos de BNCT), ou o dendrímero cheio de boro junto com o BPA (mas não ligado a ele). Dentro de um dia, cerca de 60% dos dendrímeros injetados que continham BPA foram direcionados aos tumores que continham o receptor mutante, alcançando concentrações que eram cerca do *triplo* daquelas com BPA somente; a absorção por tecidos normais foi insignificante. Impressionados com sua capacidade de direcionamento, os pesquisadores esperaram para ver se poderia de fato curar os animais de seus gliomas.

Os resultados foram muito claros (vejam a **Figura 4**). Animais não tratados viveram uma média de somente 26 dias. Poderia-se esperar que animais recebendo BPA vivessem 40 dias: uma melhora significativa, mas ainda assim um prognóstico sombrio. Entretanto, animais que receberam o boro direcionado por dendrímero viveram uma média de 70 dias, com 10% deles sobrevivendo por seis meses — o que é considerado uma "cura" da mesma forma que uma sobrevivência de cinco anos é considerada uma "cura" em humanos, já que ratos saudáveis têm uma expectativa de vida de cerca de 30 meses. E animais que foram sortudos o suficiente para receber o

dendrímero junto com o BPA sobreviveram, em média, por incríveis 85,5 dias, mais de três vezes a expectativa de vida dos animais não tratados, e mais do dobro da sobrevivência de animais que receberam a melhor terapia experimental disponível. Além disso, impressionantemente um a cada cinco animais tratados com o BPA mais o dendrímero alcançaram a "cura" como acabou de ser definida.

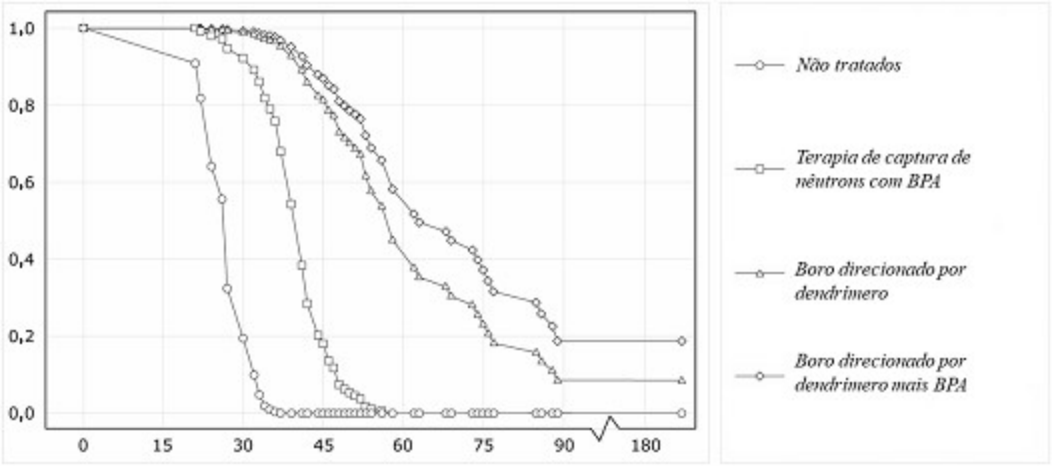


Figura 4. A tecnologia de direcionamento por dendrímero melhora dramaticamente a efetividade da BNCT. Redesenhado.[30]

Outras moléculas de direcionamento, tipos de tumores e agentes anticâncer foram testados com sucesso com dendrímeros em modelos experimentais. Estes dispositivos de primeira geração estão se tornando uma maneira muito efetiva e versátil de criar mísseis específicos e letais que procuram tumores que expressam receptores conhecidos na superfície celular como uma característica distintiva — e também oferecem grandes esperanças quanto às células T anérgicas.

Aconselhamento a favor do suicídio

Hoje em dia, a terapia genética é uma prática rotineira em ratos, usada para muitas coisas, desde testes de terapias experimentais baseadas em genes, investigando os efeitos de se ligar e desligar genes em um organismo, até a criação de novos modelos de doenças humanas através da modificação de células animais para serem mais como células humanas. A terapia genética

em humanos ainda é algo muito experimental, mas está claro que é somente uma questão de tempo até que a dominemos: a necessidade de curar doenças congênitas, e a potencial utilidade da terapia genética em uma variedade tão ampla de desafios médicos que abrange por exemplo a artrite reumatoide, traumas, a construção de tecido dentário e a AIDS (para mencionar alguns) está fornecendo o ímpeto para a ciência básica e a ciência clínica necessárias para trazê-la para nosso arsenal terapêutico.[31]

Uma opção que a terapia genética irá nos fornecer é a capacidade de construir um novo mecanismo de suicídio em nossas células T que faria com que se autodestruíssem caso se tornassem anérgicas. Os cientistas já há algum tempo são capazes de introduzir em ratos (e outros animais de laboratório) genes que só são acionados quando está presente um fator específico, como um antibiótico, luz UV, um açúcar, ou até mesmo um fator de sinalização como o cálcio. Isso nos permite ligar e desligar esses genes quando queremos, simplesmente administrando-se o fator adequado.

A capacidade de introduzir um gene que só é expresso quando os pesquisadores querem tem sido uma poderosa nova ferramenta para estudar os efeitos desses genes. Porém, estas técnicas também estão atualmente passando a ser usadas para propósitos médicos. Se em vez de projetar esses genes para que se ativem em resposta a fatores *fornecidos externamente*, tornássemos sua ativação dependente da presença de uma proteína específica cuja *síntese interna* fosse a característica de uma célula da qual queremos nos livrar, teríamos mais uma maneira de destruir células seletivamente.

Assim como ocorreu nas outras tecnologias de direcionamento que analisei, o primeiro trabalho nessa direção foi na área do câncer. Como já mencionei, o único requerimento absoluto para que uma célula de câncer possa nos ameaçar é que ela tenha uma maneira de manter a renovação de seus telômeros: se isso não ocorrer, seu crescimento furioso parará quando seu telômero chegar ao fim, o que acontece muito antes de poder ameaçar consideravelmente nossa saúde. Geralmente isso se consegue através da ativação do gene reprimido da enzima telomerase — um gene que todas as nossas células contêm, mas que está desativado em células saudáveis sempre ou quase sempre. Dessa forma, "infectando-se" as células de um

paciente com um "gene suicida" que se ativasse na presença de altos níveis de telomerase, as células cancerosas poderiam ser mortas a partir de dentro. Isso eliminaria a necessidade de se direcionar um fármaco ou o sistema imunológico *para* a célula perigosa: cada célula teria dentro de si as sementes de sua própria destruição caso se voltasse para o lado escuro.

Em princípio, poderíamos criar um "gene suicida" *literal* que destruiria a célula quando estivesse presente a proteína denunciadora. Na verdade, isso já foi feito em modelos animais de câncer, usando-se genes que regulam a apoptose;[32] as células T anérgicas são resistentes à sinalização de apoptose, mas esta resistência poderia ser superada se fossem bombardeadas com mensagens insistentes para que murchem e morram. Porém, há uma alternativa ainda melhor que está mais avançada quanto a seu desenvolvimento. Ela usa a técnica um pouco mais facilmente controlável — e, portanto, mais segura — de instalar o gene para uma proteína que é amplamente inofensiva por si só, mas que ativa uma forma inativa de um fármaco mortal — um "pró-fármaco", como é chamado.

Pró-fármacos são substâncias que são inativas e inofensivas até serem metabolizadas de alguma forma, quando são então quimicamente transformadas em um produto farmacologicamente ativo. A maioria dos pró-fármacos são ativados por enzimas em nosso fígado e então liberados em sua forma ativa no resto do corpo, mas outros agem mais como "agentes dormentes", movimentando-se pelo corpo discretamente, "cuidando da sua própria vida" e misturando-se com seu ambiente, até ser dado um sinal previamente combinado, quando então seu propósito escuso subitamente se revela na forma de um ataque preciso em seu alvo.

Diversos fármacos antivirais, como o fármaco contra herpes *ganciclovir* (Cytovene/Cymevene), funcionam mais ou menos dessa forma. O ganciclovir faz com que os vírus não possam mais usar o maquinário de replicação de DNA de suas células hospedeiras para se reproduzir. Ele faz isso interferindo na atividade da versão incomum do vírus da *timidina quinase* (TK), uma enzima que é necessária para a síntese de DNA.

O trabalho da timidina quinase é fazer com que a *timina* (uma das "letras" do "alfabeto" do código de DNA) esteja disponível para ser adicionada à nova cadeia de DNA, ligando a timidina a moléculas de fosfato tiradas do

ATP (a molécula que funciona como "moeda de energia"). O ganciclovir age como um impostor molecular em uma missão de sabotagem de uma fábrica inimiga. Primeiro usa sua forte semelhança estrutural com a timidina para enganar a TK viral de forma que pense que *é* esta molécula. Uma vez enganada, a TK entrega ao fármaco o grupo fosfato que corresponderia à timidina.

O ganciclovir usa então seu novo grupo fosfato para perpetuar seu roubo de identidade, apresentando sua identidade falsa para o maquinário de síntese de DNA da célula que inadvertidamente insere-o na fita de DNA emergente no lugar da timina. Neste ponto, a sabotagem do equipamento invadido está completa, porque embora o maquinário possa colocar o ganciclovir na fita de DNA, ele não pode adicionar *mais* letras genéticas em continuação ao ganciclovir após este ser adicionado. Sem a capacidade de copiar seu DNA, o vírus não consegue se replicar, e sua campanha de expansão termina abruptamente, faltando somente o sistema imunológico cercar e por fim destruir as células nas quais os vírus restantes estão escondidos.

Se o ganciclovir fosse tão bom em enganar a versão da enzima TK usada por nossas *próprias* células quanto é contra a versão viral, ele potencialmente seria um fármaco anticâncer muito efetivo: novamente, é preciso lembrar que o câncer só pode sobreviver se mantiver sua velocidade insana de crescimento, de forma que acabar com isso ao desligar-se sua capacidade de síntese de DNA rapidamente domesticaria os tumores. Porém, evidentemente, um fármaco do tipo teria alguns efeitos colaterais muito sérios, porque iria ao mesmo tempo desativar o crescimento de células *normais*. Isto *poderia* fazer com que tivesse um custo-benefício terapêutico aceitável em relação ao câncer — o efeito passaria após o uso do fármaco ser interrompido, permitindo que os pacientes se recuperassem — mas o tornaria totalmente inaceitável para seu uso atual como um tratamento para herpes.

Entretanto, o ganciclovir é na verdade bastante ruim em mimetizar a enzima TK humana, e seus efeitos são, portanto, em sua maior parte restritos a desativar a replicação viral — apesar de ter alguns efeitos negativos na capacidade do corpo de regenerar suas células do sangue e na produção de esperma. Mas uma equipe de cientistas japoneses e estadunidenses

recentemente percebeu que poderia, em princípio, usar a combinação TK viral/ganciclovir para desativar cânceres se pudesse introduzir a enzima nas células das vítimas de câncer usando terapia genética, mas *acioná-la* exclusivamente em células cancerosas.

Como já mencionei, há uma forma óbvia de distinguir células cancerosas de células normais que poderia fornecer um mecanismo para controlar a ativação da TK viral: a telomerase ativa. Os pesquisadores perceberam que criando-se uma versão do gene da TK viral que fosse ligado a um "gatilho" (*promotor*) que acionasse o gene somente na presença de telomerase, eles poderiam fazer a enzima funcionar em células malignas de pacientes com câncer, deixando-a dormente em quase todos os outros lugares do corpo.

Neste ponto, o fluxograma daquilo que eles estavam criando estava começando a se parecer com o equivalente de biotecnologia de um desses dispositivos excessivamente complexos e cheios de passos que jogadores constroem no jogo de tabuleiro "Mousetrap" (Ratoeira). Os cientistas colocariam a "armadilha" ao primeiro inserir uma cópia do gene da enzima TK viral junto com seu "gatilho" de telomerase especial em cada célula do corpo do paciente. O paciente então tomaria pílulas de ganciclovir, que penetrariam em todas as suas células indiscriminadamente.

Na maioria das células, o fármaco não teria efeito nenhum, pois quase todas as células têm sua enzima telomerase firmemente desativada. Mas quando o ganciclovir entrasse numa célula *cancerosa*, a armadilha se ativaria. A enzima telomerase abundante no câncer ativaria a enzima TK viral; a TK interagiria com o ganciclovir, adicionando o grupo fosfato necessário para que "letras" do DNA sejam inseridas na fita de DNA emergente; na próxima vez em que fosse atrás da "letra" adequada, o maquinário de cópia de DNA pegaria o ganciclovir fosforilado por engano, colocando-o no lugar das "letras" na fita. Neste ponto, quase se poderia ouvir o grito de "armadilha!" quando as máquinas de síntese de DNA emperrassem, a divisão celular fosse interrompida e o câncer fosse desativado. Vejam a **Figura 5**.

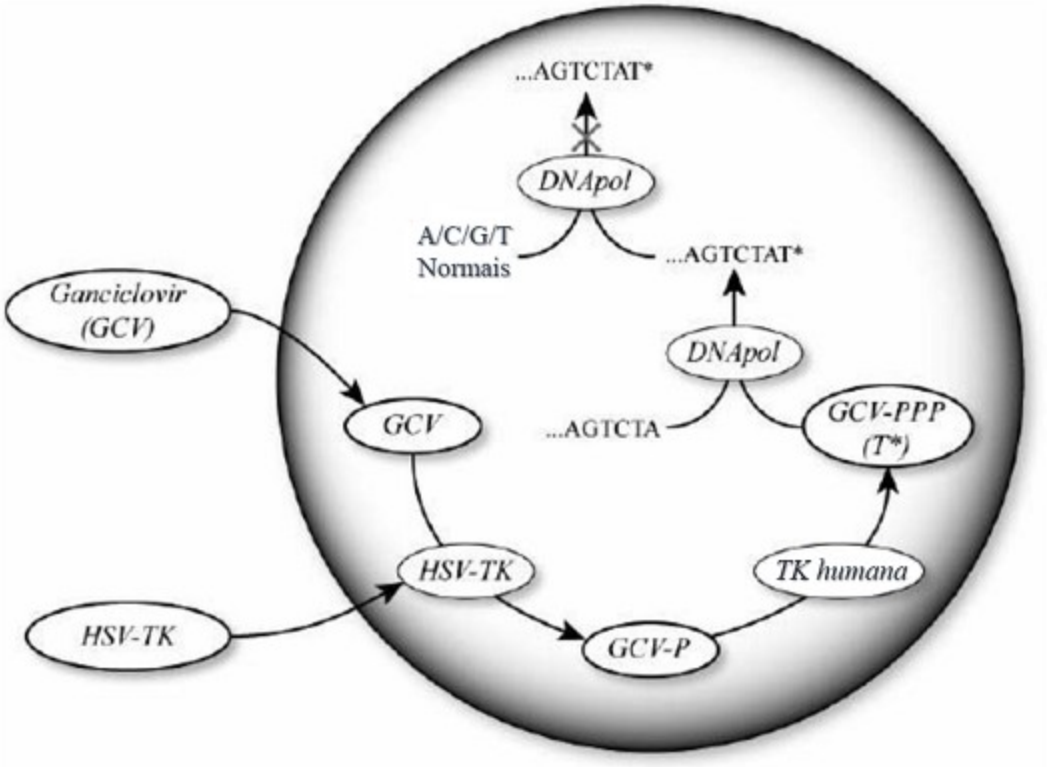


Figura 5. Como o ganciclovir permite à timidina quinase viral matar células cancerosas de mamíferos.

Era uma solução maluca e complicada — mas funcionou *in vitro* contra células de câncer de fígado, rim, pâncreas e tireoide. Além do mais, a armadilha provou-se amplamente inofensiva para células normais de tireoide de rato e células de pele humana.[33] Portanto, a equipe deu o próximo passo para levar algo da bancada de laboratório para a clínica médica: um estudo cuidadoso com animais de laboratório.

Os pesquisadores primeiramente fizeram dois lotes diferentes de genes TK virais customizados: um com o interruptor que se ativaria com telomerase, e outro com um interruptor que se ativaria tanto em células saudáveis quanto em células cancerosas. Então colocaram esses genes em vírus da mesma família da gripe comum, permitindo que eles literalmente *infectassem* os animais com os genes construídos. Primeiro testaram esses genes em animais *saudáveis*, para ver qual era a probabilidade de efeitos colaterais. Como esperado, os animais que receberam a TK viral sob o controle de um promotor não seletivo sofreram terríveis lesões hepáticas quando foi-lhes injetado ganciclovir, enquanto que colocar-se o mesmo gene sob controle de

um promotor por telomerase pareceu ser basicamente inofensivo, já que não havia células cancerosas expressando telomerase para ativá-lo.

Neste ponto, os pesquisadores decidiram que sua terapia experimental estava pronta para avançar para o próximo passo: um teste em animais nos quais tinham sido implantadas células humanas de carcinoma de tireoide. Dar a esses animais uma cópia da TK viral controlada por um promotor que *não* dependia da presença de telomerase para ativá-la paralisou completamente o crescimento tumoral — mas, como esperado, também evitou que células normais se reproduzissem, levando a uma terrível lesão hepática.

Entretanto, quando os cientistas testaram o direcionamento *seletivo* da TK viral às células cancerosas usando o promotor de *telomerase*, o ganciclovir paralisou o crescimento tumoral tão completamente como fez quando a TK era controlada por um promotor não seletivo, mas sem os efeitos tóxicos mencionados. A aparente segurança desta intervenção altamente seletiva é ainda mais convincente quando se considera que o efeito pode ser ativado e desativado quando se desejar, administrando-se ou retirando-se o ganciclovir.

Conheça seu inimigo

Já percebemos que os biólogos podem ser tão criativos quanto os engenheiros de armamentos dos Skunk Works* quanto a criar novas maneiras de encontrar e matar células cancerosas *seletivamente*, ou seja, deixando ilesas as células saudáveis. Pode-se antever que os mesmos métodos em uso ou em desenvolvimento contra o câncer poderiam ser usados contra células T anérgicas. Neste caso, temos a sorte do nosso inimigo estar andando por aí com um alvo pintado no peito. O mesmo perfil de receptores disfuncionais que tira das células T anérgicas sua capacidade de reconhecer seus antígenos-alvo (a falta de CD28) e de proliferar em resposta a infecções (a presença de KLRG1 e CD57), possivelmente junto com alguns outros marcadores (como níveis reduzidos de CD154, que estão implicados no fracasso de células T velhas em auxiliar no desenvolvimento

de células B) já permite aos cientistas identificar estas células, e poderia também ser usado para selecionar estas células para destruição.

Soltar a fúria do sistema imunológico contra seus opressores seria uma justiça poética, mas a vacinação (por imunização ativa ou passiva) contra essas células pode ser algo complicado. Por um lado, sua característica antigênica mais evidente é a *falta* de uma proteína de superfície (CD28), e embora pudéssemos ter como alvo a combinação de KLRG1 e CD57, ainda não está claro se todas as células indesejáveis expressam essas duas proteínas, nem se outras células desejáveis também as expressam. Na realidade, os imunologistas já conseguem identificar células anérgicas usando uma combinação de proteínas imunológicas — mas elas não poderiam ser facilmente usadas para propósitos de vacinação. Além disso, é importante lembrar que o problema que estamos tentando resolver é caracterizado por uma resposta fraca à vacinação, de forma que uma "vacina contra células T anérgicas" pode ser efetiva somente em pessoas relativamente "jovens" do ponto de vista imunológico. Portanto, apesar desta abordagem ser promissora contra muitos tipos de células tóxicas, ela pode despertar menos esperanças no caso das células CD8.

Porém, ainda temos muitas outras opções. Abordagens baseadas em direcionamento por dendrímeros parecem ser as mais simples, pois permitem que o direcionamento às células seja feito através de *múltiplos* critérios de identificação, e também porque podem introduzir quantos venenos se desejar dentro das células que os dendrímeros selecionam, desde toxinas até o boro para a BNCT.

Além disso, embora o uso de vacinas para selecionar células T anérgicas possa ser problemático, poderia existir uma outra forma de usar o sistema imunológico como um exército aliado, cooperando para restaurar a soberania do "governo exilado" do sistema imunológico. Lembrem-se de que as células CD8 anérgicas tornam-se inicialmente um problema porque param de ouvir a ordem — de realizar apoptose para diminuir suas forças — que é enviada após seu patógeno-alvo ter sido mandado para fora das fronteiras do corpo. Elas são capazes de ignorar essas ordens porque produzem altos níveis de *bcl-2*, uma proteína que bloqueia a sinalização apoptótica.

Isto sugere a possibilidade de restaurar a sinalização apoptótica normal destas células através da entrega a elas de "RNA antissentido" para as instruções do bcl-2 — faixas de material genético que se combinam com as instruções de DNA transcritas para a proteína, o que impediria que o bcl-2 codificado fosse de fato produzido na célula. Com a produção de bcl-2 trazida a níveis normais ou ínfimos, as células CD8 anérgicas finalmente "ouviriam o som do fechamento da cortina" e se retirariam.

Limpar o "espaço" imunológico de células T anérgicas seria suficiente para rejuvenescer o sistema imunológico completamente? Não posso ter certeza sobre a resposta, pois isso ainda não foi realizado — e, como bem sei, o corpo é uma máquina incrivelmente complexa cujas peças ainda não foram todas identificadas, e menos ainda o foram seus propósitos e interações. As pesquisas existentes nos dizem claramente que os efeitos imunossupressivos diretos e indiretos que essas células causam são poderosos o suficiente para que uma eliminação completa delas melhore profundamente a imunidade mediada por células T, e também muito provavelmente o funcionamento de outros aspectos do sistema imunológico em que as células T têm o controle ou dão suporte. Mas só saberemos *quão* profundo será o efeito depois de termos feito a limpeza.

O que posso dizer-lhes agora é que há pelo menos um aspecto do envelhecimento imunológico que a remoção de clones de células T anérgicas não irá resolver: a *involução do timo*. O timo é uma glândula localizada logo atrás do esterno. É onde as células do sistema imunológico que são primeiramente produzidas na medula óssea vão para aprender a se tornar células T. Ao envelhecermos, o timo perde células e encolhe, e nesse processo sua produção de células T virgens cai vertiginosamente. Isso, evidentemente, impõe mais limites à capacidade do corpo de responder a novas ameaças.

Em princípio, porém, há uma maneira bastante direta de se lidar com isso: terapia de células-tronco. Esta biotecnologia está próxima de virar realidade, como veremos no próximo capítulo (veja o quadro "Reconstruindo o timo" no Capítulo 11).[34] A realização deste objetivo requereria avanços significativos no campo das células-tronco, incluindo dominar a arte de transformar células-tronco embrionárias em progenitoras

das diferentes células no corpo, e então criar tecido novo para rejuvenescer o velho, renovando velhos tecidos com novas células imaculadas — mas esses são exatamente os problemas que estão sendo solucionados rapidamente para tecidos de todo o corpo, de forma que há amplas razões para otimismo.

Isso é tudo o que tenho a dizer sobre zumbis imunológicos; agora é hora de analisar alguns outros tipos de células em excesso.

Combate mortal na batalha dos "pneuzinhos"

O segundo tipo de célula tóxica que queremos eliminar do nosso corpo é o tecido adiposo em excesso — sendo o mais importante a chamada gordura *visceral* que envolve nossos órgãos internos, diferenciando-se da gordura *subcutânea* que fica sob a pele por todo o corpo. Acredita-se amplamente que, ao envelhecermos, simplesmente nos tornamos "naturalmente" mais resistentes aos efeitos do hormônio *insulina*, cujo trabalho é deslocar carboidratos e aminoácidos para dentro das células adiposas e musculares. Esta mudança causa uma ampla variedade de perigosas mudanças metabólicas, a mais extrema das quais se manifestando na forma da diabetes tipo II ("tardia") plenamente desenvolvida. Também é de conhecimento comum que pessoas mais velhas "naturalmente" entram em um estado mais inflamatório, com o corpo lentamente ardendo por dentro devido a uma excessiva produção de moléculas de sinalização inflamatória.

Quando se comem mais calorias do que se gastam, o corpo as guarda em vez de descartá-las. Isso não é o resultado de uma perversidade por parte da evolução, mas uma estratégia de sobrevivência: até muito recentemente (em termos evolutivos) havia em geral uma grande chance de se entrar com frequência em um período de fome, no qual nossas calorias estocadas seriam a salvação. Se o corpo não estiver passando pelos tipos de desafios (como exercício com peso) que sinalizam ao corpo para construir músculos e tecidos ósseos metabolicamente custosos, ele tomará o caminho fácil de estocar as calorias como gordura. Mas em um ambiente onde nunca vem

um período de fome depois do banquete, e onde o exercício é quase inteiramente uma questão voluntária, fracassamos em eliminar o tecido adiposo extra, e ele lentamente se acumula à medida que envelhecemos. Como esse acúmulo é uma diferença entre corpos envelhecendo e corpos jovens e saudáveis, ele é considerado um "dano do envelhecimento" segundo minha definição do ponto de vista da engenharia, mesmo ele não sendo considerado como tal de um ponto de vista puramente teórico.

Sabe-se há muito tempo que este dano — na forma de sobrepeso ou obesidade — coloca-nos em risco muito maior de ter diabetes, doenças cardíacas e várias outras enfermidades, mas só recentemente ficou claro por que e como isso acontece. Vocês podem ter ouvido falar que a gordura estocada em diferentes partes do corpo tem implicações diferentes para a saúde: ter um "formato de maçã" (gordura centralizada no meio do corpo, como numa "barriga de cerveja") coloca-nos em maior risco de diabetes e doença cardíaca, enquanto que ter um "formato de pera" (gordura nos glúteos ou nas coxas) é desagrádavel visualmente mas muito menos perigoso para a saúde. Até certo ponto essa distinção tem alguma base biomédica, que deriva da diferença na localização da gordura visceral e subcutânea. A gordura visceral é mais visível em torno da barriga porque ela se acumula em volta dos principais órgãos internos como o fígado e os rins. Diferentemente, a gordura subcutânea fica embaixo da pele — e, é claro, há pele por todo o corpo, mas há depósitos mais proeminentes desta gordura em alguns locais do que em outros.

Estudos recentes descobriram que praticamente toda a resistência à insulina relacionada ao envelhecimento observada, e muito da alteração de sinalização pró-inflamatória relacionada ao envelhecimento, pode atribuir-se ao acúmulo de gordura visceral em excesso, que precede e prevê o desenvolvimento de todos os elementos da síndrome metabólica conhecida como *síndrome X*: resistência à insulina, colesterol HDL ("bom") baixo e pressão sanguínea, *triglicerídeos* (lipídios do sangue) e açúcar no sangue altos.

De forma ainda mais reveladora, quando são comparadas pessoas com diferentes idades, descobre-se que a diferença de efetividade da insulina

entre velhos e jovens desaparece quando se considera a diferença de acúmulo de gordura, e de gordura visceral em especial.[35,36]

Em estudos impressionantes feitos na Faculdade de Medicina Albert Einstein (EUA), animais idosos tiveram a maior parte de sua resistência à insulina e a outros hormônios revertida por uma cirurgia altamente invasiva que retira a maior parte de sua gordura visceral, tornando a composição de seu corpo similar à de animais muito mais jovens, ou à de animais da mesma idade submetidos à restrição calórica (cujos benefícios incluem a dramática redução da resistência à insulina e da sinalização inflamatória relacionadas ao envelhecimento).[37] Este último resultado foi especialmente impressionante pois, quando os cientistas analisaram a distribuição de gordura nos animais submetidos à restrição calórica, descobriram que tinham na verdade *mais* gordura subcutânea que seus colegas mais jovens, mas menos gordura visceral — e a efetividade de sua insulina era quase a mesma.

Culpando ainda mais a gordura visceral, um estudo recente confirmou que fazer lipoaspiração — cujo caráter invasivo e o risco de traumas são mantidos baixos por remover-se somente a gordura subcutânea, de fácil acesso mas esteticamente significativa, enquanto deixa-se intocada a gordura visceral, que é muito mais difícil de remover — não melhora a resistência à insulina associada com a obesidade original.[38] Completando o raciocínio, diversos estudos até o momento mostraram que colocar pessoas com sobrepeso em dietas com poucas calorias ou programas de exercícios melhora a questão da resistência à insulina significativamente e de forma bastante rápida — bem antes de poder impactar muito em seu peso, mas *após* ter tempo de reduzir seu nível de gordura visceral, o que (felizmente) é a primeira coisa a ser usada quando as necessidades energéticas não estão sendo alcançadas.

As razões de tudo isso ficaram claras à medida que os cientistas foram entendendo cada vez melhor a natureza da gordura em si. O tecido adiposo já foi considerado simplesmente um espaço de armazenamento inerte, como se um tanque de gasolina extra fosse carregado na barriga. Entretanto, agora sabemos que é um tecido metabolicamente ativo e dinâmico que secreta e responde a uma gama de moléculas hormonais e outras moléculas de

sinalização. Agora também entendemos que o tecido adiposo não é composto somente por "células de gordura" (*adipócitos*), mas por uma mistura de diferentes tipos de células, incluindo tecido conjuntivo de apoio, nervos e vasos sanguíneos, além de células do sistema imunológico — em especial, macrófagos. Na verdade, os adipócitos são derivados dos mesmos precursores dos macrófagos, e secretam muitas das mesmas moléculas de regulação do sistema imunológico, como a enzima de melhora da coagulação conhecida como *inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1*, e moléculas de sinalização pró-inflamatórias (*citocinas*) como o *fator de necrose tumoral alfa*, a *proteína quimiotática de monócitos-1* e a *interleucina 6*.

À medida que aumenta o tamanho dos depósitos de gordura, os adipócitos começam a liberar cada vez mais dessas moléculas inflamatórias, sendo que algumas delas promovem a infiltração do tecido por macrófagos e outras sinalizam às células precursoras que geram tanto os adipócitos quanto os macrófagos para preferirem o caminho rumo a estes últimos e não aos primeiros. Os macrófagos, por sua vez, produzem ainda mais moléculas mensageiras inflamatórias, gerando um mecanismo autorreforçado de inflamação.

A descoberta mais interessante na emergente ciência dos lipídios dos últimos dez anos foi que essas moléculas de sinalização não só causam um aumento potencialmente patológico na inflamação sistêmica, mas também aumentam a resistência do corpo à insulina. Esta conclusão é apoiada por estudos que demonstraram que células isoladas de músculo e de gordura tornam-se resistentes à insulina quando são bombardeadas com os mesmos mediadores de inflamação que os adipócitos e macrófagos produzem, e que a resistência à insulina de roedores de laboratório gordinhos é diminuída pelo tratamento com aspirina, em parte através do bloqueio do efeito de citocinas. E esta relação não se mantém somente nas condições artificiais do laboratório: durante a *sepse* (a tormenta inflamatória gerada em resposta a uma infecção grave), pacientes humanos frequentemente exibem resistência muito severa à insulina como parte de sua resposta imunológica.

Evidentemente, estas e outras questões relacionadas manterão um grande contingente de pesquisadores da ciência básica e da clínica da área da

diabetes ocupados por décadas, solucionando paradoxos, isolando caminhos metabólicos profundamente entrelaçados e checando novamente seus resultados em diferentes modelos. Mas em termos de propósitos de *engenharia*, felizmente, não precisamos esperar os resultados dessas pesquisas: só precisamos observar a presença de danos e consertá-los.

Fazendo à moda antiga

Neste caso, é claro, há duas maneiras bastante simples e baratas que não envolvem biotecnologia avançada: *alimentação adequada* e *exercício físico*. Porém, infelizmente, como décadas de pesquisas e séculos de experiência prática têm mostrado, a maioria de nós tem muita dificuldade para perder peso depois de ganhá-lo. Um desequilíbrio energético de somente 100 quilocalorias por dia — aproximadamente o que se absorve ao ingerir-se um único biscoito de tamanho médio — corresponde ao ganho de peso padrão que ocorre nas pessoas em média nas décadas entre o ensino médio e a meia-idade, e embora seja fácil ganhar este peso, é difícil para a maioria das pessoas perder esses quilos extras e depois manter o peso. A situação não é nem de longe tão terrível quanto frequentemente se diz — estudos mostram que cerca de uma a cada cinco pessoas com sobrepeso alcança com sucesso uma perda de peso de longo prazo, e as pesquisas estão elucidando o que é necessário para se obter este resultado — mas as consequências metabólicas da gordura visceral excessiva são demasiadamente mortais, e a magnitude da atual epidemia de obesidade é assombrosa demais para deixar-se a cura desta forma de envelhecimento para programas de autoajuda ou medidas de saúde pública com o objetivo de remediar nosso atual "ambiente alimentar tóxico".[39] Realisticamente, a menos que estejamos prontos para deixar o destino de milhões de pessoas nas mãos de uma onda repentina de maior responsabilidade pessoal e política, devemos procurar soluções biomédicas para a gordura visceral.

Gordura no fogo

Uma opção que podemos tentar implementar é reduzir a gordura visceral fazendo-a queimar sua energia estocada em excesso. Os cientistas, evidentemente, têm tentado desenvolver fármacos com esta finalidade há décadas, mas até o momento os únicos moderadamente efetivos são as anfetaminas, e seus efeitos colaterais e características viciantes claramente não se adequam a nossos objetivos.

Durante vários anos, o hormônio regulador de apetite *leptina* pareceu oferecer a possibilidade de reduzir a gordura e manter a sensibilidade à insulina. Uma mutação genética extremamente rara que leva a uma falta congênita de leptina torna tanto as vítimas roedoras quanto as humanas extremamente obesas, e injetar nesses ratos leptina leva a uma perda de peso extraordinária. Fazer com que esses roedores produzam mais leptina *dentro* de suas células de gordura (usando engenharia genética) faz com que comam de 30% a 50% menos comida, levando a uma maior sensibilidade à insulina e a um quase completo desaparecimento de sua gordura corporal. Além disso, os efeitos são mais intensos do que poderia ser justificado simplesmente pelo novo hábito de se alimentar de forma leve.[40] As células de gordura de animais com o gene da leptina extra estavam expressando outros genes que ativam as mitocôndrias, transformando-as em pequenas "máquinas de queimar gordura".[41] Paradoxalmente, porém, embora injeções de leptina levem a uma rápida perda de peso tanto em animais normais quanto obesos, o mesmo nível de leptina que tiraria o peso extra de ratos mais leves circula *naturalmente* no corpo de seus primos gordos, que necessitam níveis muito maiores de leptina para alcançar a mesma perda de peso. Isto ocorre em parte porque a leptina é produzida, ironicamente, pelas próprias células de gordura cujo inchaço com energia estocada ela deveria inibir, de forma que roedores mais gordinhos naturalmente produzem *mais* leptina, não menos. E de fato, depois da gigante farmacêutica Hoffman-La Roche investir uma fortuna para desenvolver uma forma de produzir em massa a leptina humana em bactérias geneticamente modificadas, ela descobriu que o hormônio é um completo fracasso como um tratamento para perda de peso.[42]

Isto levou os cientistas a levantar a possibilidade dos membros com sobrepeso de ambas as espécies sofrerem de uma "resistência à leptina" da mesma forma que sofrem de resistência à insulina: os níveis do hormônio

são altos, mas as células param de responder adequadamente a seus sinais para desativar o apetite e ativar a queima de gordura. Estudos recentes realizados por Roger Unger, o pesquisador que originalmente tinha gerado esperanças em relação à leptina ao demonstrar seus poderosos efeitos em ratos, mostrou como isso pode acontecer a nível molecular. Quando se alimenta em demasia ratos com uma ração com muita gordura e muitas calorias, suas células de gordura reduzem a expressão de genes que dizem à célula como construir as "portas" receptoras de leptina em suas superfícies, de forma que as células param de ouvir este sinal.[43] Similarmente, estudos não publicados sobre o tecido adiposo de pessoas com muito sobrepeso mostram que sua expressão do gene do receptor de leptina é consistentemente tão baixa que acaba sendo indetectável, enquanto que pessoas magras e jovens podem ter desde níveis muito baixos até extremamente altos de expressão deste gene em qualquer dado momento.[44]

Infelizmente, assim como ocorre com a própria leptina, o caminho para usar-se uma terapia genética envolvendo o receptor de leptina como uma forma de reverter os efeitos negativos da gordura visceral não é claro. Ratos com o gene da leptina extra podem ter ficado magros frente a uma dieta altamente calórica, mas não escaparam completamente de suas consequências: eles ainda sofreram da mesma infiltração de gordura "ectópica" (no lugar errado) no fígado, músculos e coração que os ratos sem os receptores extras de leptina que comiam a mesma ração, e sua resistência à insulina — o efeito negativo principal da gordura visceral que precisamos resolver — era tão ruim quanto.

Apesar de podermos encontrar uma maneira de evitar alguns desses efeitos ligando e desligando o gene, dessa forma restaurando nossa sensibilidade à insulina, não está claro como lidaríamos com a gordura ectópica. Poderíamos esperar que assim que desligássemos o gene, o desequilíbrio calórico que levara inicialmente ao crescimento excessivo de células de gordura se estabeleceria novamente; mesmo encolhendo as células de gordura novamente a cada rodada da terapia, não teríamos como eliminar as células em si, e ao longo de um tempo de vida muito prolongado, uma cavidade visceral cheia de um grande número de células de gordura mesmo que relativamente pequenas ainda poderia levar a um caos metabólico.

Cortando *de verdade* a gordura

Não; o que parece ter maior probabilidade de resolver o problema da gordura visceral não é tentar dominá-la, mas abatê-la: remover de fato um número substancial das excessivas células inchadas. Os mesmos tipos de direcionamento para células específicas que estivemos analisando quanto ao câncer ou às células T anérgicas parecem provavelmente aplicáveis também à gordura visceral; e embora, diferentemente desses outros casos, não tenham sido identificados marcadores específicos para células de gordura visceral, não precisamos ser assim tão específicos. Diversamente do câncer ou das células T anérgicas, *um pouco* de gordura — inclusive de gordura visceral — é não só metabolicamente inofensivo, mas necessário para levar adiante os processos da vida. Além de representarem um tanque extra de combustível metabólico que usamos e reenchemos todos os dias, esses fatores metabólicos dos quais estivemos falando — hormônios reguladores de energia, peptídeos inflamatórios e outros — também têm usos saudáveis. Assim como tudo no metabolismo, isso foi construído pela evolução para nosso benefício. Como engenheiros antienvelhecimento, não é nosso trabalho interferir nisso — só devemos evitar os danos que causa no corpo em processo de envelhecimento.

A noite dos mortos-vivos

A última classe de células tóxicas que quero abordar neste capítulo são as chamadas células "senescentes".[45] Elas têm este nome por causa da analogia (um pouco dúbia) entre essas células e humanos envelhecidos feita por seu descobridor, o Dr. Leonard Hayflick, então do Instituto Wistar na Filadélfia (EUA). Estas células, como as outras que analisamos, começam sua vida como constituintes normais da pele, das juntas e de outros tecidos. Elas são normalmente latentes, não se dividindo regularmente, mas continuam capazes de se reproduzir quando necessário, como parte de sua função normal (diferentemente das células "pós-mitóticas", que perdem sua capacidade de se dividir novamente após alcançarem sua forma madura e só são repostas por novas células vindas das reservas de células-tronco do corpo — se é que em algum momento de fato são repostas).

A característica que define as células senescentes é que elas, assim como as células pós-mitóticas, perderam a capacidade de se dividir. Hayflick observou que, ao contrário do que o dogma da época afirmava, as células desses tecidos não continuavam se reproduzindo em placas de petri indefinidamente: elas pareciam normais por vários períodos sucessivos de replicação, mas então entravam repentinamente em um estado crepuscular no qual não morriam, mas se tornavam anormais em diversos aspectos. Sua aparência ficava manchada, e seu formato, irregular. Não conseguiam formar as colônias em espirais organizadas de células mutuamente aderentes que eram a norma nas culturas jovens. E acima de tudo, elas paravam de se reproduzir.

O uso da palavra "senescente" para descrever estas células é, entretanto, um pouco enganoso. Quando as pessoas ouvem falar dessas células, elas frequentemente assumem que a "senescência" celular é o destino final de todas as células no corpo ao envelhecermos, e que a entrada de células "jovens" neste estado de senescência é a causa básica do envelhecimento. Além disso, o termo evoca uma imagem dessas células como "profissionais ultrapassados" velhos e sonâmbulos, andando sonolentamente durante o resto dos dias de vida do corpo, não contribuindo em nada nos órgãos em que residem mas também não nos causando ativamente nenhum dano. Seu único ponto negativo, nessa linha de pensamento, seria um crime de omissão: sua incapacidade de revitalizar os órgãos envelhecidos.

Na verdade, as células senescentes são geralmente consideradas extremamente raras mesmo em pessoas muito velhas.[46] Porém, seu possível papel no envelhecimento acabou se mostrando muito mais complexo — e muito mais *ativo* — do que imaginávamos inicialmente.

A característica mais óbvia das células senescentes é, como mencionei, a perda de sua capacidade de reprodução. Mas, como libertinos esgotados, as células senescentes desesperadamente *tentam* se autoestimular para serem ativas novamente, bombeando substâncias que, embora essenciais para seu funcionamento saudável quando eram membros contribuintes de um tecido saudável, podem promover o desenvolvimento de câncer quando presentes em excesso. Vários mecanismos estão envolvidos neste processo.

Para começar, algumas das moléculas de sinalização mais comuns que são produzidas em excesso pelas células senescentes são mensageiros químicos como o *fator de crescimento epidérmico* que diretamente estimulam a divisão celular em suas vizinhas.

Como um segundo exemplo, muitas células senescentes também produzem em excesso enzimas de digestão de proteínas como as *metaloproteinases de matriz* (MMPs), que são as "equipes de demolição" da reestruturação dos tecidos. Essas enzimas realizam a função essencial de limpar a "estrutura" velha e danificada na qual as células estão incorporadas em um tecido, abrindo espaço para um novo crescimento. Porém, assim como ter a parede externa de suas casas derrubada durante uma reforma os deixaria vulneráveis a roubo, uma atividade excessiva ou descontrolada de MMPs pode possibilitar que células cancerosas escapem das amarras do tecido no qual estavam originalmente incorporadas, e/ou cheguem a novos tecidos bem distantes do local original do câncer (o processo de *metástase)*.

Além disso, mais recentemente, os cientistas descobriram mais uma forma das células senescentes potencialmente colocarem o tapete de boas-vindas para cânceres nascentes: produzirem overdoses perigosas de *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF)[47] e *fator derivado de células estromais 1* (SDF1),[48] que promovem o crescimento de novos vasos sanguíneos.

Como podem perceber, o panorama acabou sendo muito mais complicado do que se tinha pensado inicialmente. Como analisarei mais à frente, o fenômeno da senescência é provavelmente uma resposta evolutiva a danos ao DNA, que ajuda a evitar que esses danos se tornem cancerosos. Do ponto de vista da célula individual, esta é uma proteção *de curto prazo* extremamente efetiva contra o câncer, porque ela interrompe a proliferação celular que é o coração da doença. Mas parece provável que o "estilo de semivida" que uma célula senescente leva acabe facilitando a progressão do câncer a longo prazo por desestabilizar as células vizinhas. Então — como devem ter adivinhado — as células senescentes têm que ser eliminadas.

Acabando com os zumbis

Uma forma de eliminar as células senescentes é fazer com que não sejam mais senescentes. Em experimentos em cultura celular, isso foi alcançado de diversas maneiras, como prolongando novamente telômeros esgotados com telomerase ou retirando proteínas associadas com a senescência. Mas reverter a senescência aumentaria o risco de câncer, pois as células senescentes tipicamente ficam nesse estado como uma resposta a alterações potencialmente cancerígenas na célula, como DNA danificado, genes que promovem câncer hiperativos, ou (novamente) telômeros muito curtos, o que promove um estado mutagênico. Restaurar a capacidade proliferativa dessas células poderia potencialmente nos levar da frigideira da senescência ao fogo do câncer.

Da mesma forma, abordagens baseadas em desativar perigosas anormalidades metabólicas de células senescentes são arriscadas, porque outras células saudáveis dependem desses mesmos caminhos para funcionar normalmente. Bloquear cronicamente sinais de crescimento, enzimas e mensageiros inflamatórios poderia até evitar que as células senescentes cultivassem as sementes do câncer, mas também levaria a "plantações fracassadas" de células por todo o corpo.

Como de costume, a abordagem de engenharia para este dilema é reescrever as regras. Manteremos a capacidade evolutiva do corpo de desativar células que estão em risco de se tornar cancerosas, deixando a regulação metabólica da senescência do jeito que está. De fato, como veremos no Capítulo 12, teremos em última instância que transformar o corpo de forma a torná-lo quase imune ao câncer garantindo que *todas* as células fiquem sem combustível muito antes de poderem nos ameaçar com o crescimento celular descontrolado. Mas eliminaremos a ameaça apresentada por estas células que *de fato* entram em senescência eliminando as células em si.

Balas de prata

O primeiro desenvolvimento significativo nesta área ocorreu em 1995, em um laboratório pertencente ao Laboratório Nacional Lawrence Berkeley (EUA) liderado pela Dra. Judith Campisi, uma das pessoas que foram minhas coautoras no manifesto científico original das SENS. Campisi e

seus colegas descobriram que um teste relativamente fácil e confiável para a atividade de uma enzima chamada *beta-galactosidase associada à senescência* (SA-beta-gal) conseguia identificar células senescentes não só em placas de petri, mas também em amostras de pele tiradas de humanos idosos.

Infelizmente, a SA-beta-gal não é um marcador *perfeitamente* seletivo para a senescência. Como estudos posteriores mostraram, a enzima também está presente em células não senescentes — geralmente em níveis muito baixos, mas algumas vezes em altas concentrações. Acontece que, contrariamente à interpretação simples das descobertas do laboratório de Campisi, esta enzima é na verdade idêntica a uma que é encontrada normalmente em todos os nossos lisossomos — os incineradores de lixo celular, cuja obstrução (como devem se lembrar do Capítulo 7) é um fator chave em muitas das piores patologias do envelhecimento. A transformação no estado senescente não aciona repentinamente a secreção de SA-beta-gal no corpo principal da célula simplesmente do nada: na verdade, parece que há sempre uma pequena quantidade de SA-beta-gal mesmo em células saudáveis, como pode ser detectado com técnicas que avaliam a concentração *da enzima em si* na célula — mas a concentração é tão baixa que sua *atividade* mal pode ser detectada (se é que pode) pelos métodos que o laboratório de Campisi inicialmente usou, que são desfavoráveis ao funcionamento da enzima.[49,50,51]

Entretanto, à medida que a célula passa por repetidos ciclos de replicação — portanto chegando cada vez mais perto da senescência — seus níveis de SA-beta-gal aumentam.[52] Provavelmente isto ocorre porque a célula começa a produzir a enzima excessivamente em resposta ao estresse do envelhecimento — em especial, à necessidade de mais lisossomos à medida que eles se tornam cada vez menos efetivos em fazer seu trabalho (e também à medida que a velocidade de divisão celular — e portanto a taxa de diluição de lixo — diminui e o trabalho se torna, portanto, intrinsecamente mais difícil). Em um determinado ponto, o *nível* fica tão alto que a *atividade* desta enzima é detectável mesmo sob condições não ideais.

A atividade da SA-beta-gal é detectada particularmente em níveis anormalmente altos em células tiradas de tecidos em que as células estão sob estresse, por causa de doenças inflamatórias que fomentam a proliferação celular (como a hepatite C crônica, placas ateroscleróticas e úlceras venosas). O mais interessante é que descobriu-se que os níveis da enzima crescem muito em células que estão passando por uma "crise",[53,54] que é um período no qual células que de alguma forma escaparam da senescência ainda estão realizando divisão celular e sofrendo a erosão de seus telômeros. Estas células geralmente ficam simplesmente sem energia, mas ocasionalmente podem sofrer uma mutação que remove a tranca de seus genes de telomerase, tornando sua transformação completa em células malignas quase inevitável.

O que está surgindo, portanto, é um quadro no qual a SA-beta-gal é uma enzima que aparece em altos níveis nos corpos principais das células que estão sofrendo algum tipo de estresse que pode acabar ameaçando suas vizinhas. Isso pode significar que ao usar-se altos níveis de SA-beta-gal como um identificador para a destruição de células senescentes, estaríamos simultaneamente eliminando de forma útil alguns "alvos não prioritários".

Entretanto, poderemos ser capazes de estabelecer um sistema de checagem múltipla para nos ajudar a selecionar as células mais genuinamente senescentes enquanto deixamos as mais inocentes (mas com aparência suspeita) intactas. Isso porque, além da SA-beta-gal, as células senescentes também produzem níveis anormalmente altos de outras moléculas envolvidas na resposta programada da senescência. Células senescentes da pele de babuínos, por exemplo, contêm uma forma ativada da proteína *ATM quinase*, que responde aos danos no DNA ativando diversos genes supressores de tumor, incluindo o famoso *p53*. As células senescentes também exibem altos níveis de p53, assim como da proteína de ligação (53BP1) pela qual seu gene interage com a ATM quinase, e de p21, um regulador de senescência que trabalha sob o comando do p53.[55] Algumas células senescentes também contêm altos níveis de p16, o outro principal regulador do processo. Os níveis desta proteína, por razões ainda desconhecidas, também aumentam lentamente com a idade em células não senescentes, tornando-a um marcador não confiável para senescência quando tomada isoladamente; mas ela — como essas outras características

— poderia ainda assim ser usada potencialmente como parte de um mecanismo de checagem múltipla, com diversas proteínas sendo usadas para distinguir células genuinamente senescentes daquelas que expressam somente uma dessas proteínas por alguma outra razão.[56]

Este capítulo teve como foco o acúmulo de células tóxicas com a idade e a biotecnologia que já pode ser antevista para que possamos ser capazes de nos limpar dessas células como parte de nossa plataforma de rejuvenescimento de nossos corpos — restaurando o sistema imunológico, reduzindo o caos metabólico e protegendo nossas células do perigo de serem incitadas a virar câncer. No próximo capítulo, vamos analisar o problema inverso: a *perda* de células com a idade, e os obstáculos científicos — e, tão importante quanto, políticos — que enfrentamos para alcançar a capacidade de renovar nossos tecidos com substitutos frescos e novos.

OceanofPDF.com

11

Trocando células velhas por novas

Ao longo de nossas vidas, gradualmente perdemos células vitais para a manutenção contínua da nossa saúde. Muitas doenças fatais do envelhecimento — como o mal de Parkinson — são causadas pela perda de populações de células responsáveis por alguma função crucial no corpo. Felizmente, as terapias baseadas nas pesquisas sobre células-tronco oferecem a possibilidade de recriar nossas células em falta, sendo estas novas células tão boas quanto as originais; quanto a esse tema, os obstáculos políticos são tão relevantes quanto as dificuldades científicas ainda existentes.

Após o esforço enorme que tinha sido realizado para organizar a conferência, foi um momento incrivelmente gratificante ver o homem que estava revolucionando a biologia na área de células-tronco subir ao palco na frente de uma plateia cheia de colegas.

Era a segunda conferência que eu realizava em Cambridge focada no progresso científico rumo à reversão do envelhecimento humano, de forma que eu estava sob pressão para superar o sucesso da primeira. Faço parte da diretoria da Associação Internacional de Gerontologia Biomédica (IABG) — uma das poucas sociedades biogerontológicas do mundo com um objetivo explícito de buscar o desenvolvimento de soluções biomédicas para o envelhecimento — e alguns anos antes eu tinha me voluntariado para encabeçar sua décima conferência. Eu sabia na época no que estava me metendo. A sociedade iria prover muito pouca assistência logística além da facilidade para se entrar em contato com as pessoas relevantes, de forma que eu teria pouca ajuda além do suporte (moral e de outros tipos) de minha

querida esposa Adelaide, e isso era perfeitamente adequado para mim. Com a autoridade formal de uma sociedade que já estava na ala progressista da comunidade da biogerontologia, eu queria fazer os limites avançarem um pouco mais, e ser deixado somente com meus próprios recursos significava que eu não teria que discutir minhas prioridades com um comitê.

Apesar dos objetivos da sociedade, as conferências anteriores da IABG haviam tido a tendência de ser dominadas pelo mesmo tipo de apresentação que eu via em todas as conferências de biogerontologia às quais eu havia ido (e tento ir à maioria delas): ciência básica, medicina geriátrica, e trabalhos com modelos animais que os pesquisadores esperam que possam algum dia ser transformados em uma pílula que *desacelere* o envelhecimento em humanos. Eu assumi o trabalho imenso e exaustivo de realizar esta conferência porque me daria a oportunidade de dar destaque a trabalhos que poderiam contribuir para um conjunto de intervenções projetadas para *reverter* o envelhecimento.

O IABG 10 — o congresso que seria, em retrospecto, o primeiro de uma série de conferências SENS — foi um sucesso enorme. Sei que sou suspeito para dizer isso, mas não estou exagerando: o entusiasmo com o qual meus colegas me agradeceram por minha dedicação ao final da semana foi geral e inequivocamente genuíno. Os participantes ficaram surpresos e animados com o que tinham ouvido, não só pelo próprio mérito das pesquisas apresentadas, mas porque eram algo completamente novo para eles. Isso era esperado: enquanto que uma típica conferência biogerontológica convida um quadro de palestrantes quase inteiramente provindos da comunidade biogerontológica, eu tinha introduzido um forte elemento interdisciplinar, trazendo pesquisadores que trabalhavam com câncer, diabetes, células-tronco e muitas outras áreas, cujo trabalho eu pensava ser essencial para o desenvolvimento de uma biomedicina antienvelhecimento eficaz, mas que eram quase completamente desconhecidos dos pesquisadores propensos a se prender dentro da seção "biogerontologia".

Ao mesmo tempo, esses palestrantes tiveram a oportunidade de se misturar com pesquisadores em cujos laboratórios os processos degenerativos do envelhecimento estavam, se não sendo revertidos, certamente sendo dramaticamente atrasados em ratos e outros organismos modelo. Esse era o

tipo de trabalho que em geral dificilmente impressionaria os biogerontologistas, que estavam imersos em um campo no qual isso tinha estado ocorrendo desde os primeiros experimentos com restrição calórica quase sete décadas antes, mas ele deslumbrou os oncologistas experimentais e os engenheiros de tecidos que eu tinha trazido para mostrar aos biogerontologistas o que tinham estado perdendo.

O IABG 10 foi tão bem-sucedido quanto ao alcance de minhas metas acadêmicas, e os pedidos dos meus colegas para que eu realizasse uma segunda conferência foram tão obviamente sinceros, que me senti confiante de que poderia aproveitar seu impulso para torná-lo *na prática* o congresso inaugural de uma série contínua de conferências acadêmicas sobre as questões científicas das SENS em Cambridge. Desse ponto em diante, porém, eu sabia que os esforços teriam que ser inteiramente meus: eu não poderia contar com o apoio (nem permitir a interferência, por menor que tivesse sido) da IABG nem de nenhuma outra sociedade. Embora o trabalho de organizar este tipo de evento fosse desafiador, eu sabia que valeria a pena.

Por outro lado, eu também sabia que tinha estabelecido um padrão bastante alto na primeira conferência, e que alguns dos meus colegas ficariam menos inclinados a comparecer a uma conferência que não fosse organizada sob a tutela de uma sociedade biogerontológica reconhecida. Isso tinha um peso ainda maior porque era eu o organizador, já que uma campanha silenciosa contra minhas credenciais como cientista tinha sido iniciada logo após a primeira conferência por alguns de meus rivais gerontológicos genuinamente bem-intencionados mas conservadores. Então, se eu quisesse que as pessoas fossem à SENS2, e que a série tivesse continuidade, a qualidade da "escalação" da conferência teria que ser de primeira, independentemente da oposição. Eu teria que alcançar um nível ambiciosamente alto — e eu queria superá-lo.

As células-mestras: não aceite substitutos

Eu sabia que novamente iria querer dedicar uma sessão inteira às *células-tronco embrionárias* — as "células-mestras" primordiais a partir das quais

nossas células maduras se originam, e que desempenham um papel fundamental em nosso desenvolvimento rumo a tornar-nos organismos complexos multicelulares a partir da simples bola de células que é o embrião inicial. Graças à trágica confusão da ciência das células-tronco embrionárias com as disputas éticas, legais e religiosas sobre o status do embrião no debate sobre o aborto, as células-tronco embrionárias são o único ponto da plataforma das SENS com o qual vocês com certeza estão familiarizados. Certamente já ouviram que, com o tipo certo de estímulo bioquímico, as células-tronco embrionárias podem ser levadas a se tornar qualquer tipo de célula do corpo: nervosa, muscular, cardíaca, renal ou qualquer outra.

Essas células resultantes "diferenciadas" podem então ser usadas para reparar ou substituir células e tecidos que foram perdidos em diversas doenças debilitadoras e frequentemente quase impossíveis de se tratar (com essa perda sendo uma característica patológica central dessas doenças), incluindo muitos dos piores flagelos do envelhecimento. As células-tronco embrionárias serão necessárias para desenvolver curas completas para o mal de Parkinson, lesões na medula espinhal, diabetes juvenil, esclerose lateral amiotrófica ("doença de Lou Gehrig"), danos causados por ataques cardíacos, alguns cânceres e outras enfermidades devastadoras — incluindo o próprio envelhecimento. De fato, pela definição de envelhecimento puramente pragmática de engenharia, que esclarece muito quanto ao que precisa ser feito para manter nosso corpo indefinidamente jovem, a perda efetiva de células é *em si* um tipo de dano do envelhecimento. Isso a torna um alvo central das SENS.

Entretanto, como a cobertura da mídia sobre o assunto foca-se nos intensos debates políticos em vez do aspecto *médico* real e promissor do enorme potencial das células-tronco embrionárias quanto a aplicações na medicina, vocês podem ainda não ter clareza sobre as principais diferenças, quanto à biologia básica e ao potencial terapêutico, entre as células-tronco embrionárias e as células-tronco *adultas*. Há também importantes diferenças entre células-tronco embrionárias derivadas de embriões que foram estocados em clínicas de fertilidade e aquelas que podem ser feitas sob medida para cada paciente a partir de suas próprias células maduras através da fusão dessas células com óvulos (uma técnica

chamada *transferência nuclear de células somáticas*, TNCS, à qual retornaremos). Por esta razão, gastarei um pouco de tempo esclarecendo essas questões.

Células-tronco embrionárias verdadeiras são encontradas somente em embriões em um estágio muito inicial chamados *blastocistos*, que são as bolas de células muito primitivas que se formam dentro de somente alguns dias depois do esperma encontrar-se com o óvulo. O embrião só permanece por muito pouco tempo neste estágio de desenvolvimento; ele já está muito mais desenvolvido quando é implantado no útero. É a partir do blastocisto que cada célula no organismo maduro se forma, mas o blastocisto em si não tem nenhuma dessas células diferenciadas: nenhum neurônio, nenhuma célula cardíaca, nenhuma *célula beta* que produz insulina e por aí vai. Assim, para o embrião se transformar em um organismo com a estrutura complexa de um ser humano, suas células precisam ter a capacidade de se transformar em cada uma dessas células maduras — uma habilidade chamada *pluripotência*.

Células-tronco adultas, por outro lado, têm habilidades muito mais limitadas, e há um motivo razoável para isso. Essas células surgem nos estágios finais do desenvolvimento, e são mantidas em tecidos específicos durante a vida como reservatórios para reabastecer o suprimento de células. Portanto, elas possuem somente o repertório limitado de destinos possíveis que são relevantes para seu papel nesse tecido específico. Assim, células-tronco do sangue podem se tornar hemácias transportadoras de oxigênio ou qualquer uma das muitas células do sistema imunológico carregadas pelo sangue, mas (apesar do que já foi dito — veja mais à frente neste capítulo) elas não conseguem formar neurônios ou células do músculo cardíaco: se assim requisitada, uma célula-tronco do sangue sem dúvida responderia indignadamente: "este não é o meu trabalho". Elas estão lá para cumprir um papel específico no corpo, e cumpri-lo adequadamente, mas não para ser uma reserva para curar todos os danos em todos os lugares. Esta capacidade mais limitada de flexibilidade (ou "plasticidade") de desenvolvimento é chamada de *multipotência*.[1]

Na verdade, há muitas áreas do corpo para as quais não há células-tronco adultas destinadas para uso em reparos — e, como podem imaginar, elas

incluem as áreas que sofrem mais com a perda de células durante o envelhecimento. Esta é a situação, por exemplo, de grande parte do cérebro. Por muitos anos, acreditou-se que o cérebro inteiro perdia células durante o curso do envelhecimento normal e que não havia uma maneira do corpo repor essas perdas. Esse dogma foi derrubado alguns anos atrás, em grande parte devido ao trabalho de Fred Gage e seus colegas do Instituto Salk (EUA), que demonstraram que o cérebro de fato tem células-tronco capazes de renovar *algumas* partes de si mesmo. Isso levou a uma guinada, no imaginário popular, rumo à impressão de que o cérebro inteiro tem a capacidade inata — através de suas células-tronco adultas — de manter *todo* o cérebro jovem e funcional.

Entretanto, na realidade, esta impressão também está incorreta. Somente um pequeno número de áreas do cérebro produz células-tronco capazes de se desenvolver para formar novos neurônios: uma subseção do *hipocampo* chamada *zona subgranular* do *giro dentado*, e uma parte da *zona subventricular*, onde neurônios são criados para suprir o *bulbo olfatório* (a área do cérebro que processa o sentido do olfato). Há evidências de que algumas dessas células de fato tentam reparar áreas do cérebro danificadas por doenças relacionadas ao envelhecimento, mas há poucas evidências de que sejam de muita ajuda. Após um derrame, por exemplo, algumas das células-tronco formadas na zona subgranular mudam seus hábitos normais e migram para o local danificado, mas mais de 80% delas morre no espaço de algumas semanas, e as células restantes substituem somente cerca de *0,2%* das células destruídas no incidente.[2]

Por que mantemos a capacidade de substituir neurônios em algumas áreas do cérebro e não em outras, como no córtex cerebral, onde nossas memórias de longo prazo são armazenadas, ou no lóbulo frontal, onde está concentrada nossa capacidade de fazer planos para o futuro e segui-los? Muito provavelmente, porque o bulbo olfatório e o giro dentado são os únicos lugares onde a evolução encontrou a necessidade de um fluxo regular de novas células *dentro do "período de garantia biológica" do cérebro*. Essas duas áreas têm funções de curto prazo que requerem a renovação regular de suas populações de células. Não há uma população incorporada de células-tronco adultas para se lidar com a perda de células induzida pela devastação do envelhecimento e das doenças neurológicas

relacionadas ao envelhecimento como o mal de Alzheimer e o mal de Parkinson. Como já terão percebido se ainda se lembrarem do Capítulo 3, isso ocorre porque, ainda que essas doenças tenham sua origem em danos moleculares que ocorrem ao longo da vida, esses danos não alcançam um patamar no qual o funcionamento é prejudicado suficientemente para afetar a adaptação darwiniana em uma duração de vida humana curta de ordem paleolítica.

Um outro exemplo de um tecido no qual as células morrem mas não são naturalmente repostas é o timo, um órgão central do sistema imunológico que age no sentido de "amadurecer" células precursoras para que virem células T. Sua regeneração usando-se células-tronco está em um estágio inicial de desenvolvimento, de forma que ainda não há muito para lhes contar, mas existe uma prova de conceito em uma doença congênita rara mas muito severa — vejam o quadro "Reconstruindo o timo". Descrevi o sistema imunológico de forma geral, e as células T em particular, com algum detalhamento no Capítulo 10, de forma que vocês podem querer consultar este capítulo ao lerem o quadro.

RECONSTRUINDO O TIMO

Pode-se perceber o quão promissor é o uso de células-tronco para tratar a involução do timo ao observar-se avanços recentes no tratamento de bebês com a *síndrome de DiGeorge* — uma doença genética cujas vítimas nascem com uma variedade de defeitos, incluindo ter a glândula do timo subdesenvolvida ou, em alguns casos, completamente ausente, neste caso sendo chamada de "síndrome de DiGeorge completa". Até recentemente, a síndrome de DiGeorge completa era em geral uma sentença de morte de muito curto prazo: sem a capacidade de produzir células T, esses bebês morreriam de infecções que são triviais para o resto de nós dentro de alguns meses após deixarem o ventre da mãe.

A forma óbvia de se resolver o problema de um timo ausente é o transplante, mas isso é algo bastante complexo: para realizar-se este procedimento, o tecido necessita um suprimento muito bom de sangue e

alta saturação de oxigênio, o que é difícil de se alcançar sem a penetração natural de minúsculos vasos sanguíneos. Há muito tempo também existem problemas quanto à rejeição e à doença do enxerto contra o hospedeiro: como que perversamente, às vezes algumas das células da medula óssea da criança se transformam "espontaneamente" em células T desreguladas que não reconhecem os antígenos da própria criança nem os do doador do tecido de timo. Isso leva a um ataque feroz aos dois alvos, geralmente matando a criança; além disso, frequentemente as células T do *doador* se voltam contra os tecidos estrangeiros do *receptor* do transplante em um ataque recíproco igualmente mortal.

Recentemente, cirurgiões e imunologistas da Universidade Duke (EUA) desenvolveram um protocolo usando fatias bem finas de tecido que garantem a máxima transferência de oxigênio e que são enxertadas na coxa da criança para lhe dar um suprimento de sangue generoso e de fácil acesso, junto com um novo fármaco imunossupressor que tem como alvo específico as células T. Esta intervenção ainda é experimental, mas está se tornando progressivamente melhor através da introdução de mais inovações e agora parece ser relativamente bem-sucedida. Em um relatório de 2004, a equipe de Duke constatou que cinco dos seis pacientes que receberam a nova terapia ainda estavam vivos de 15 a 30 meses depois, o que significava uma grande melhora na taxa de sobrevivência.

Se em vez de usar transplantes de tecido estrangeiro, pudéssemos pegar as próprias células-tronco da criança, estimulá-las a se tornarem células do timo e enxertá-las, eliminaríamos a necessidade da arriscada supressão imunológica. Depois, se pudéssemos encorajar essas células a crescerem em uma armação na qual pudéssemos construir uma estrutura complexa de órgão, incluindo um suprimento adequado de sangue, poderíamos abandonar a substituição altamente insatisfatória de um órgão por uma fatia extremamente fina de tecido, e em seu lugar realizaríamos um "transplante" verdadeiro de órgão. Podemos nunca ser realmente capazes de fazer isso quanto à síndrome de DiGeorge, pela simples razão de que não temos tempo o suficiente, mas se um implante de tecido estrangeiro pode gerar células T viáveis e prolongar a sobrevivência de bebês que nasceram sem o timo, só posso ver como sendo promissor implantar *células da própria pessoa* — ensinando-as a se tornar células T e, se necessário, estimulando-

as e estruturando-as para que se tornem um tecido mais complexo — em um órgão existente mas atrofiado, de forma a restaurá-lo para que volte a ter seu funcionamento jovial.

Similarmente, no coração existem células que alguns pesquisadores chamaram de "células cardíacas progenitoras" (ou usaram algum nome similar); porém, embora essas células possam *in vitro* ser estimuladas a exibir *algumas* características moleculares típicas de células-tronco, ainda não foi demonstrado que podem formar células cardíacas no corpo. De fato, algumas células-tronco muito parecidas encontradas em outro lugar do corpo (*células-tronco mesenquimatosas*) têm essas mesmas características mas com certeza não conseguem se tornar células cardíacas. Independentemente do que no fim das contas seja a realidade quanto ao assunto, o que sabemos de fato é que nem essas nem quaisquer outras células do corpo se voluntariam para curar os danos enormes causados no músculo cardíaco pela privação de oxigênio ocorrida durante um ataque cardíaco — como qualquer cardiologista ou sobrevivente de ataque cardíaco pode tristemente atestar. Novamente, a razão para isto reside nas análises estatísticas impessoais realizadas pela seleção natural após gerações de aleatoriedade genética em um ambiente ancestral: ataques cardíacos não matam pessoas entre os 20 e os 29 anos de idade, de forma que pelos cálculos da evolução, não vale a pena investir em um sistema de reparo que quase nunca será usado antes de seu dono ser morto por alguma outra coisa.

Nos primeiros dias do debate político sobre células-tronco embrionárias, alguns laboratórios muito respeitados emitiram relatórios sobre uma flexibilidade semelhante à de células-tronco embrionárias em células-tronco adultas (descrevendo células formadoras de sangue transformando-se espontaneamente em células hepáticas e cerebrais, e talvez mais promissoramente, relatando que essas células foram injetadas no coração de ratos nos quais se provocaram ataques cardíacos artificiais, tendo como resultado a formação de novos tecidos de músculo cardíaco e a restauração da funcionalidade do órgão). Esses relatórios foram encarados tão seriamente que diversos grupos começaram testes clínicos iniciais em

humanos, nos quais células-tronco derivadas da medula óssea de vítimas de ataque cardíaco foram injetadas em seu tecido cardíaco devastado.

Entretanto, laboratórios independentes não foram capazes de confirmar estas alegações. Em vez disso, o que pode estar ocorrendo é que as células estão de fato sendo incorporadas aos tecidos em questão, mas estão fazendo isso *fundindo-se* com as células existentes.[3,4,5,6,7,8,9,10] Pode haver algum benefício limitado nesse processo: a fusão pode dar apoio às células sobreviventes nos tecidos danificados, seja pela secreção de fatores de crescimento necessários durante o reparo, seja pelo auxílio ao crescimento de novos vasos sanguíneos no tecido.[11] Porém, embora esses efeitos possam ajudar a manter um coração em desintegração batendo por um *pouquinho* mais de tempo, eles não podem substituir a real *reconstrução* do tecido cardíaco, seja em vítimas de ataques cardíacos, seja em humanos idosos cujos corações queremos rejuvenescer.

Na verdade, recentemente o *New England Journal of Medicine* publicou os resultados dos primeiros testes clínicos de células-tronco de medula óssea, como um tratamento para vítimas humanas de ataques cardíacos, que foram amplos o suficiente para fornecer informações significativas sobre resultados clínicos reais nos pacientes (em vez de simplesmente coletar dados de segurança e relatórios iniciais sobre a experiência de médicos e pacientes). Um dos testes[12] não encontrou benefício algum, e os outros dois[13,14] relataram o que o editorial de resumo do *Journal* descreveu como "uma melhora pequena, [estatisticamente] significativa, mas clinicamente incerta"[15] nos pacientes tratados, em comparação com os que receberam injeções de placebo. Eles não reportaram nenhuma evidência quanto ao assunto das células de fato estarem se transformando em células de músculo cardíaco, mas os estudos em animais mencionados acima já frustraram as esperanças anteriores de um efeito desse tipo.

Contrastemos esses efeitos fracos com os resultados de um estudo com animais usando células-tronco embrionárias para tratar um ataque cardíaco induzido. Dezoito ovelhas foram objeto de tal ataque, e então foram deixadas definhando por duas semanas. Durante este período, os cientistas colheram células-tronco embrionárias e estimularam-nas a começar a fazer a transição para se tornarem células-tronco de músculo cardíaco. Antes de

que as células-tronco embrionárias tivessem completado sua jornada de desenvolvimento, os pesquisadores implantaram estas células no coração de metade do grupo, enquanto que, para fins comparativos, os nove animais restantes foram deixados para deslizarem ainda mais rumo à deterioração.

Onde os benefícios das células-tronco adultas tinham sido duvidosos, a influência em termos de cura das células-tronco embrionárias foi inegável (vejam a **Figura 1**). As células estabilizaram-se nos corações danificados e demonstrou-se que se transformaram em células cardíacas maduras, com os animais se recuperando drasticamente. Duas semanas após seus parceiros comparativos terem recebido o tratamento com células-tronco embrionárias, os corações do grupo controle tinham perdido mais um décimo de sua capacidade de bombeamento de sangue. Contrastantemente, os animais que tinham recebido as células-tronco destinadas a se tornarem cardíacas tiveram uma *melhora* de 6,6% em sua capacidade de bombeamento.

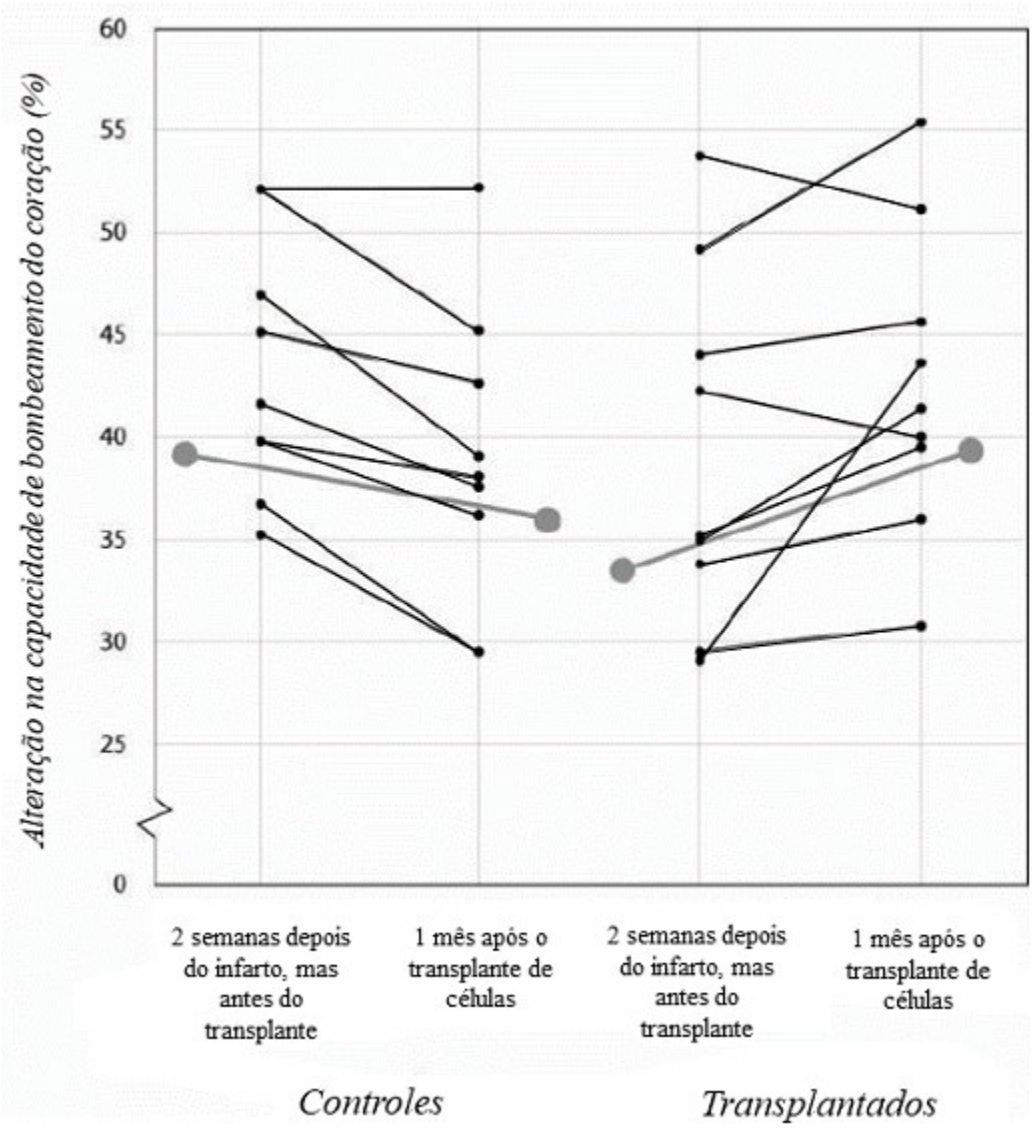


Figura 1. Restauração da capacidade de bombeamento do coração por células-tronco embrionárias. Controle vs receptores de células-tronco embrionárias. Redesenhado.[16]

E se vocês se aprofundarem nos detalhes do estudo, encontrarão ainda mais razões para estarem otimistas quanto ao potencial das células-tronco embrionárias como uma terapia para o coração. Em primeiro lugar, os cientistas deste estudo esperaram até que passassem duas semanas *após* os animais terem sofrido seus ataques cardíacos para fazer algo em relação ao dano em seus corações, e foi durante este período que ocorreu a maior parte da deterioração da capacidade de bombeamento cardíaco dos animais. Uma intervenção mais antecipada, com células-tronco ou até mesmo com uma

assistência mais tradicional, poderia ter evitado muito deste declínio, potencialmente levando a resultados muito melhores após o tratamento com células-tronco embrionárias.

Em segundo lugar, as células-tronco embrionárias que foram usadas neste estudo nem eram derivadas de ovelhas, mas de *ratos* — um ponto importante ao qual retornaremos depois. Embora as células claramente tenham feito seu papel — amadurecendo até se tornarem células cardíacas, unindo-se ao tecido nativo e restaurando significativamente a funcionalidade do coração dos animais — ainda assim parece razoável pensar que o uso de células que fossem de fato da mesma espécie teria levado a uma melhor adequação metabólica e funcional, e portanto, a melhores resultados.

E, em terceiro lugar, a melhora média no grupo tratado com células-tronco embrionárias na verdade esconde uma variação muito positiva na resposta a este tratamento *dentro* do grupo. Como havia a possibilidade de seu sistema imunológico rejeitar as células-tronco embrionárias derivadas de ratos e isso estragar o experimento, cinco dos nove animais tratados receberam fármacos imunossupressores. Os fármacos acabaram revelando-se desnecessários: os pesquisadores retiraram fatias do coração de todos os animais após o estudo terminar, e não havia evidências de inflamação ou ataque de células imunológicas no coração dos animais que receberam células-tronco embrionárias, independentemente de terem ou não sido administrados a eles fármacos imunossupressores.

Esta notícia é positiva por si só, mas há outras notícias ainda melhores. A recuperação reportada de 6,6% da capacidade de bombeamento do coração em animais tratados com células-tronco embrionárias foi um resultado global, incluindo os animais que receberam e os que não receberam fármacos imunossupressores. Quando os pesquisadores analisaram os resultados levando em conta quais animais tinham recebido esses fármacos e quais não, descobriram que os animais imunossuprimidos haviam tido, na verdade, uma resposta *mais fraca* ao tratamento com células-tronco embrionárias do que os que ficaram com seu sistema imunológico inalterado. As ovelhas no grupo tratado somente com células-tronco embrionárias tiveram 25% mais tecido de cicatriz de seus ataques cardíacos

originais curado do que os animais tratados com os fármacos, e seu coração recuperou mais do dobro de capacidade de bombeamento: um ganho de cerca de 9% contra só 4% (comparados esses ganhos, é bom notar novamente, com *uma perda adicional* de 9,9% de funcionalidade nos animais que não receberam as células-tronco embrionárias — vejam a **Figura 2**). Assim, ao avaliar-se as perspectivas para o uso em humanos de células-tronco embrionárias, devemos observar os resultados mais intensos disponíveis da abordagem com uso somente de células-tronco embrionárias, em vez dos resultados mais fracos obtidos ao juntar-se esses animais com os que receberam imunossupressores.

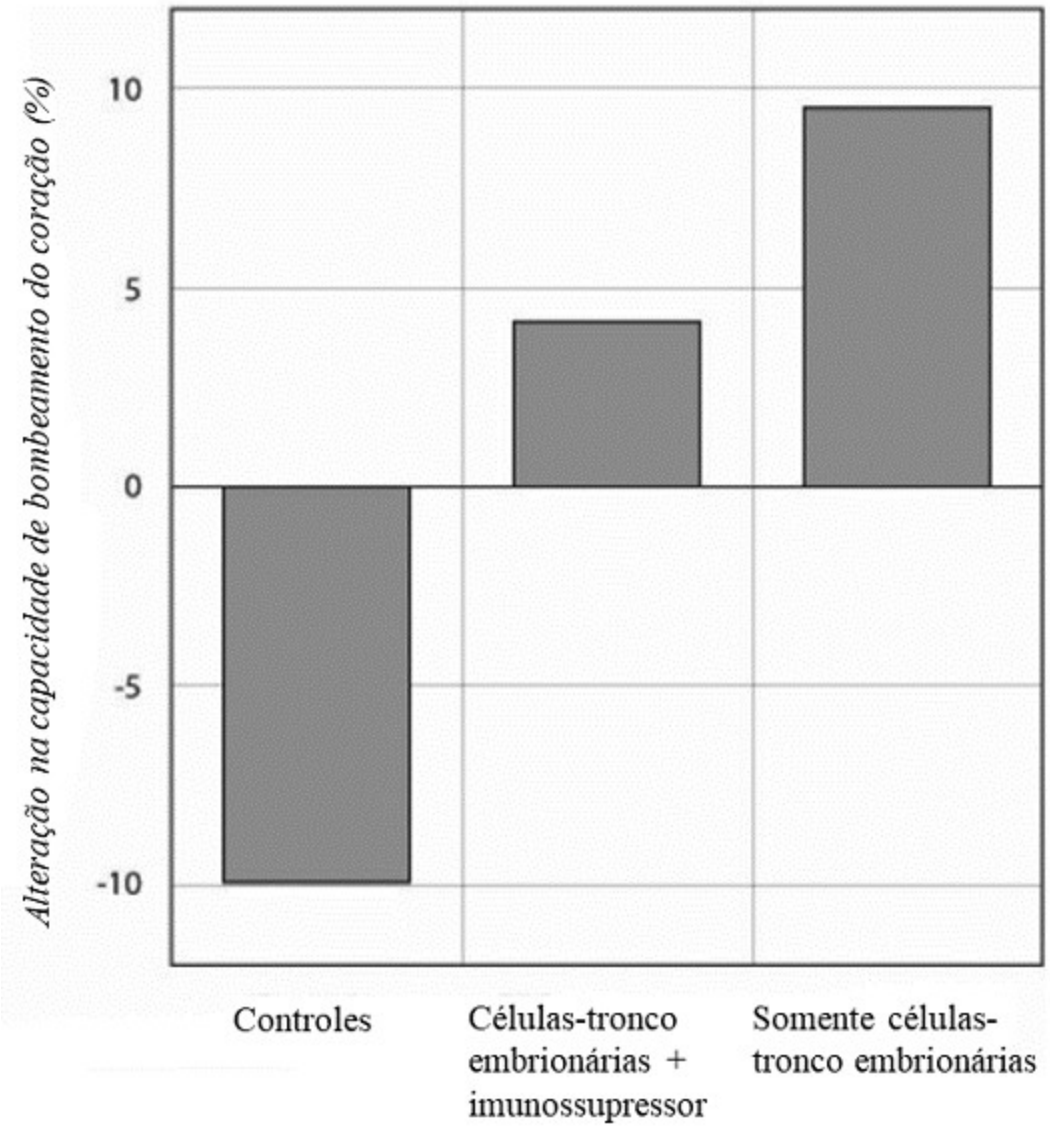


Figura 2. Restauração da capacidade de bombeamento do coração por células-tronco embrionárias. Controles, células-tronco embrionárias mais fármacos imunossupressores, e apenas células-tronco embrionárias. Redesenhado.[16]

Após este estudo ser publicado, foi reportada a primeira comparação direta entre terapias com células-tronco embrionárias e terapias com células-tronco adultas para danos cardíacos similares aos que ocorrem durante um ataque cardíaco; os resultados mostraram uma clara superioridade do tratamento com células-tronco embrionárias, que se transformaram em células de músculo cardíaco, alcançaram uma incorporação de longo prazo no tecido cardíaco dos animais, e melhoraram a função cardíaca desses animais, enquanto que as células-tronco da medula óssea não tiveram nenhum efeito significativo.[17]

E este é só o início das perspectivas biomédicas promissoras dessas células incrivelmente versáteis. Células-tronco embrionárias têm sido usadas para curar modelos animais de algumas das doenças mais temíveis que os seres humanos podem sofrer, como a diabetes juvenil,[18] lesões na medula espinhal,[19,20] esclerose múltipla,[21] paralisia cerebral,[22] derrame,[23,24] mal de Parkinson,[25] uma forma de paralisia causada por um vírus que induz um modelo animal padrão da esclerose lateral amiotrófica,[26] e — muito recentemente — a degeneração macular (a forma de cegueira causada pela perda de células sensíveis à luz no centro da retina).[27] Todas essas são doenças em que o suprimento de células-tronco nativas *adultas* de uma pessoa nem consegue começar a repor a perda celular causada pela doença em questão.

Evidentemente, nenhuma dessas terapias chegou até a clínica médica — ainda. Porém, há todas as razões para se pensar que levarão a melhorias drásticas em nossa capacidade de tratar esses pacientes. O saldo de evidências preliminares de testes em humanos usando-se células *fetais* ou células derivadas de *tumores* de células-tronco (que não são células-tronco embrionárias verdadeiras) no tratamento do mal de Parkinson e de vítimas de derrame, por exemplo, já mostra muitos resultados promissores, de modo que só se pode esperar que melhorem com o uso de células-tronco verdadeiras. Além disso, recentemente um estudo usando células-tronco

embrionárias em um modelo de Parkinson em macacos confirmou a capacidade dessas células de transformar-se nos tipos de neurônios necessários, de enxertar-se na área correta do cérebro e de aliviar muitos dos sintomas da doença.[28] Essas são notícias muito animadoras.

Por que precisamos delas

Como as perspectivas para o destino final das células-tronco embrionárias como tipos celulares diferenciados são extremamente abertas, e por sua capacidade de se proliferar indefinidamente (diferentemente das células-tronco adultas, cuja capacidade de replicação tende a ser mais limitada), o consenso científico reconhece o maior potencial terapêutico das células-tronco embrionárias em comparação com o das células-tronco adultas. Há certamente usos terapêuticos para as células-tronco adultas; na verdade, as únicas terapias baseadas em células-tronco *atualmente sendo praticadas na clínica médica* são procedimentos como transplantes de medula óssea, que usam células-tronco adultas vindas de um doador ou do corpo do próprio paciente. Porém, as declarações frequentemente repetidas por grupos lobistas de conservadores sociais de que as células-tronco adultas podem tratar efetivamente "70 doenças" ou "mais de 65 doenças" foram corretamente qualificadas como "claramente falsas" e a informação no sítio de internet de um proeminente grupo desse tipo foi chamada de "pura baboseira" no editorial que mencionei anteriormente do normalmente diplomático *New England Journal of Medicine*.

No presente momento, somente células-tronco embrionárias têm o potencial — tanto em termos da *gama* de células necessárias quanto em termos diretamente da *quantidade* de células necessárias para criar grandes enxertos de tecido e em alguns casos até órgãos inteiros — que será necessário para criar corpos jovens a partir dos corpos velhos. E precisaremos delas. Além das células perdidas em ataques cardíacos e doenças neurodegenerativas, a verdade é que estamos perdendo células — e a funcionalidade que essas células fornecem — de nossos tecidos continuamente. O mal de Parkinson, por exemplo, é o resultado da perda de neurônios no cérebro que produzem *dopamina*, um mensageiro químico envolvido no controle preciso dos músculos. Recebe-se um diagnóstico

clínico quando já se perdeu metade desses neurônios, afetando o controle suficientemente para que partes do corpo comecem a tremer ritmicamente de forma involuntária e o rosto se torne uma máscara com uma expressão fixa neutra ou até hostil. Mas *todos nós* estamos perdendo neurônios produtores de dopamina todos os dias devido ao envelhecimento; as pessoas com o mal de Parkinson só perdem esses neurônios mais rapidamente, chegando antes ao patamar clínico. Sem a capacidade de repor essas células, todos nós acabaremos desenvolvendo a doença (se, como diz o bordão, alguma outra coisa não nos matar antes).

E isto está ocorrendo por todo o corpo, e não somente pelos tipos de razões metabólicas intrínsecas que são mais precisamente chamadas de "envelhecimento". Estamos permanentemente perdendo células por causa de danos moleculares causados por produtos secundários reativos do metabolismo normal, e mesmo depois de que desfizermos esses danos usando as biotecnologias que já podem ser antevistas da plataforma SENS, ainda assim precisaríamos reverter essas perdas para poder criar humanos indefinidamente jovens. Além disso, também perdemos células por outros motivos. Regularmente, todos destruímos algumas células naturalmente insubstituíveis devido a leves batidas na cabeça, a momentos de privação de oxigênio e à *apoptose* ("morte celular programada") imposta às células pelo corpo quando ele sente que estão causando mais danos do que benefícios.

A questão de se estas últimas perdas mencionadas são parte do "envelhecimento" é algo discutível, mas felizmente essa não é uma questão que precisemos resolver para dar continuidade à restauração de corpos velhos e disfuncionais para que tenham a saúde e a funcionalidade completas da juventude. Repor essas células faltantes vai desempenhar um papel essencial na biomedicina antienvelhecimento, independentemente das causas de seu desgaste ou da sua relação com o "envelhecimento" em termos abstratos. A perda progressiva de células representa um distanciamento do ideal saudável da juventude e, portanto, um engenheiro antienvelhecimento deve trabalhar com o intuito de resolver este problema, assim como qualquer engenheiro trabalharia para restaurar um maquinário de forma a que voltasse ao estado no qual funciona melhor.

Jogando fora a chave do armário de remédios

Humanos adultos têm células-tronco adultas, não embrionárias: novamente é bom lembrar que células-tronco embrionárias verdadeiras só existem em blastocistos. Assim, obter um suprimento de células-tronco embrionárias para ser usado como medicina celular envolve adquirir de alguma forma essas células a partir de embriões em estágio inicial. Felizmente, há um suprimento bastante generoso — e até agora quase inexplorado — dessas células que já está sendo produzido por uma indústria existente: a fertilização *in vitro* em clínicas de fertilidade.

A probabilidade de qualquer embrião de fertilização *in vitro* ser implantado com sucesso e se manter por uma gravidez completa como resultado do procedimento é ainda relativamente baixa, de modo que as clínicas de fertilidade rotineiramente criam vários embriões a partir do esperma e dos óvulos fornecidos por pais em potencial ou doadores. Desta forma, eles têm um suprimento de embriões disponível para diversas tentativas, sem requerer-se que as mulheres passem por diversas rodadas do tratamento hormonal caro, muito desconfortável e moderadamente perigoso necessário para se extrair os óvulos. Tipicamente, oito desses embriões são deixados para trás depois de cada rodada de fertilização *in vitro*, o que leva ao resultado de 400.000 embriões extras congelados em armazenamento nas clínicas de fertilidade dos Estados Unidos contando somente a partir de 2002. Pelo menos 16.000 desses *não são reivindicados* por nenhum doador, outros 45.000 têm um status similarmente obscuro,[29] e praticamente nenhum dos restantes irá em algum momento de fato ser usado em procedimentos de fertilização. Esses embriões são por fim descartados, ou ficam suficientemente deteriorados a ponto de deixarem de ter qualquer chance de formar um bebê.

Isso é o que torna o debate sobre o uso de embriões de clínicas de fertilidade tão frustrante para médicos e cientistas. Esses embriões estão destinados a ser destruídos *independentemente do que fizermos com eles*: não há *nenhuma* chance de que a vasta maioria deles seja implantada em um ventre e passe pelo desenvolvimento necessário para virar um bebê. Os

oponentes da pesquisa e da terapia com células-tronco embrionárias propuseram evitar seu descarte através de sua implantação em voluntárias que levariam adiante a gravidez para posterior adoção, mas mesmo neste cenário não há uma perspectiva realista nem de que 1% desses embriões deixe de ser encaminhado ao lixo. Depois de criados, o destino desses blastocistos que não são de fato implantados em uma mulher está selado; a única questão é se aos cientistas será permitido usar suas células para pesquisa e tratamentos curativos.

Na verdade, a inserção dessas células no meio do debate sobre o aborto é ainda mais artificial do que parece. Os blastocistos estão em um estágio tão primitivo do desenvolvimento embrionário que ainda não tomaram a "decisão" bioquímica de se tornar um ser humano distinto. Isso é parte da razão pela qual eles ainda têm total flexibilidade para se tornar qualquer tipo de célula do corpo humano — e também da razão pela qual a confusão da tecnologia de células-tronco com o debate sobre o aborto é tão eticamente insensata. Neste estágio inicial, por exemplo, um embrião ainda poderia se dividir em duas populações de células separadas, *cada uma* podendo se tornar uma *pessoa separada e única*. Inclusive, isso é exatamente o que acontece quando gêmeos idênticos se formam. Como essa bola de células ainda pode se tornar uma, duas, ou até mais *pessoas diferentes*, claramente a massa de células unificada que precede essa separação não têm a identidade, a essência ou a alma própria de um único ser humano individual. E embora ainda possamos ter um temor justificado pela(s) vida(s) *em potencial* presa(s) nestas células, isso não deve nublar nossa visão ética em relação a enxergar este potencial *do ponto de vista moral* no mesmo patamar que as vidas *reais* de pacientes que necessitam essas células como um tratamento médico, especialmente quando estas células são como células de pele em placas de petri.

A solução de Nicodemos

Embora as células-tronco embrionárias derivadas de embriões deixados para trás pela fertilização *in vitro* sejam algo poderoso, elas têm uma desvantagem *em potencial* que paira sobre seu uso médico. Células derivadas desses embriões serão, por definição, imunologicamente

estranhas para as próprias células do paciente, o que as torna um alvo para ataque do sistema imunológico. Assim, os mesmos tipos de problemas que atualmente existem no transplante convencional de órgãos — os horrores da rejeição, a doença enxerto contra hospedeiro, e os perigos de viver com um sistema imunológico desativado artificialmente com fármacos para preservar o transplante — podem também estar presentes em transplantes de células-tronco embrionárias.

Até o momento, as evidências sugerem que seremos capazes de lidar satisfatoriamente com essa questão com pouco esforço em muitos casos. Muito de nossa segurança em relação a isso deriva-se de experiências recentes no uso real de células-tronco embrionárias em tratamentos experimentais para diversas doenças. A maioria desses estudos simplesmente *assumiu* que a rejeição seria um problema, levando a medidas preventivas para evitá-la (o uso de animais com sistemas imunológicos defeituosos ou a administração de fármacos imunossupressores). Porém, mais recentemente, alguns estudos foram realizados usando células-tronco embrionárias *sem* tomar-se essas medidas, e os resultados sugerem que talvez não haja nada para se preocupar em pelo menos alguns casos. No estudo de ovelhas com ataques cardíacos que mencionei anteriormente e em diversos estudos com roedores,[30,31] células-tronco embrionárias tiradas até mesmo de outras *espécies* incorporaram-se aos tecidos nativos dos "pacientes" e proporcionaram benefícios regenerativos substanciais sem problemas de rejeição.

Esses resultados podem significar que o estado de desenvolvimento das células-tronco embrionárias é *tão* inicial e preliminar que elas podem nem se distinguir o suficiente com antígenos para criar um problema quanto à barreira entre as espécies — e menos ainda quanto à barreira entre indivíduos humanos. Além disso, estudos recentes indicam que as células-tronco embrionárias produzem suas próprias moléculas imunossupressoras de sinalização muito localizadas que seletivamente as protegem de ataques imunológicos, e até mesmo induzem qualquer célula T assassina que estiver atacando a se autodestruir (apoptose).[32] Como esses mecanismos envolvem contato direto entre as células, ou a secreção e o uso de fatores de forma muito próxima às células em si, este sistema de proteção imunológica local

não tem os efeitos colaterais sistêmicos verificados no uso de fármacos imunossupressores.

Além disso, em algumas aplicações específicas o risco de rejeição será baixo estruturalmente, porque os tecidos onde serão entregues as células serão substancialmente protegidos do sistema imunológico. Grande parte do sistema nervoso, por exemplo, é amplamente inacessível a um ataque imunológico (que é o motivo pelo qual o vírus que causa a hérpes zoster pode se esconder ali por anos depois de ter sido eliminado do resto do corpo).

Também podemos diminuir o risco de rejeição fornecendo aos pacientes células-tronco embrionárias de isolados ("linhagens") que sejam compatíveis com todos os principais antígenos envolvidos, que é algo que poderemos prontamente fazer em muitos casos se pudermos escolher nossas linhagens de células-tronco dentre os embriões que atualmente estão marcados para destruição. Calculou-se que um conjunto com apenas 150 embriões para doação aleatoriamente selecionados a partir do estoque existente poderia fazer isso perfeitamente para um a cada cinco pacientes, além de conter uma compatibilidade provavelmente utilizável para quase dois a cada cinco pacientes e uma compatibilidade pequena para quase 85% dos pacientes em potencial — e se formos capazes de escolher combinações imunológicas específicas a partir do excedente em vez de escolher embriões aleatoriamente, apenas *dez* embriões para doação proporcionariam compatibilidade grau A para quase 40% dos pacientes e boa compatibilidade para mais de dois terços deles.[33]

Porém, não podemos ainda descartar a possibilidade de que a rejeição possa representar um obstáculo para o uso efetivo de células-tronco embrionárias na medicina em humanos em relação ao envelhecimento e a doenças. Assim sendo, a boa notícia é que *já* existe tecnologia para nos permitir gerar células-tronco embrionárias que são *perfeitamente compatíveis imunologicamente* com animais tão complexos quanto vacas e macacos, e diversas equipes científicas afirmam estar à beira de ser capazes de fazer o mesmo para humanos. Já mencionei essa tecnologia: a *transferência nuclear de células somáticas* (TNCS). Na TNCS, os médicos primeiramente pegam uma célula madura do corpo do paciente (uma

"célula somática") coletada por exemplo da parte de dentro da bochecha, e então *revertem seu relógio interno*, libertando-a das restrições de uma complexidade madura e diferenciada e transformando-a em uma célula-tronco embrionária específica para o paciente.

Este milagre biológico é realizado através de uma técnica incrivelmente simples. A metamorfose ocorre em um óvulo, fornecido por uma doadora. O núcleo desta célula é removido para dar lugar àquele da célula do paciente. Com um impulso bioquímico ou um choque elétrico, ambos se unem, e o óvulo começa a se dividir como se tivesse sido fertilizado, iniciando a produção de células-tronco embrionárias criadas a partir das instruções genéticas do próprio paciente, levando a uma compatibilidade imunológica perfeita (vejam a **Figura 3**). As células podem então ser usadas com objetivos médicos da mesma forma que qualquer célula-tronco embrionária seria, mas sem qualquer medo de rejeição.

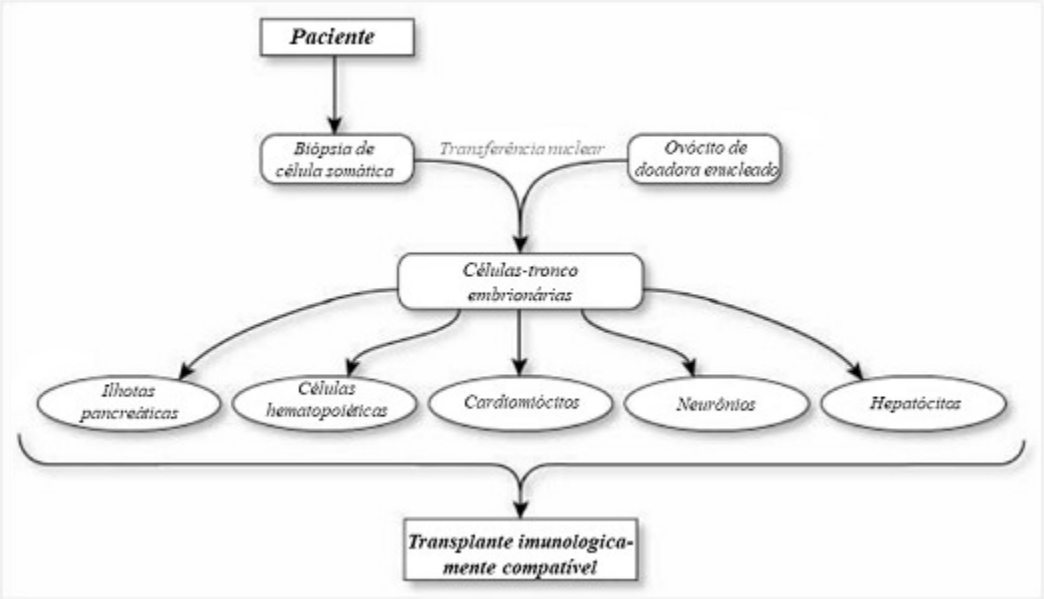


Figura 3. Como a TNCS ("clonagem terapêutica") funciona.

Na verdade, vocês podem já ter ouvido falar desta pesquisa biomédica avançada sob um nome mais popular para a mídia: *clonagem terapêutica*. Embora este termo seja perfeitamente correto cientificamente, ele tem gerado uma quantidade enorme de confusão sobre a natureza e o propósito da TNCS, jogando gasolina política no fogo das discussões nas câmaras

legislativas e na internet sobre as células-tronco. Deixem-me tentar extinguir essas chamas.

Para um cientista, a palavra "clone" significa simplesmente um grupo de genes, células ou organismos que são idênticos uns aos outros em termos de DNA porque são derivados de um único ancestral. Nós usamos esta palavra no sentido estritamente científico na "expansão *clonal*" de células T, e nos "anticorpos mono*clonais*" que são atualmente usados para tratar alguns cânceres e provavelmente serão usados como parte de nosso conjunto de soluções de engenharia para o envelhecimento. Usos similares da palavra ocorrem quando cientistas falam de "clones" de bactérias comuns que têm um gene que as transforma em minúsculas fábricas biológicas de produção de insulina para diabéticos, ou inclusive quando jardineiros falam sobre um "clone" de pés de morango.

Entretanto, usar a palavra "clones" em conversas inclusive com pessoas com alto nível educacional que não trabalham em alguma das disciplinas ligadas à biologia e à biomedicina evoca a imagem de um mar de seres-robôs indistinguíveis e parecidos com zumbis, escravizados por tecnocratas ou criados para outros propósitos sinistros. O fato desta confusão estar corrompendo o debate sobre esta técnica potencialmente essencial para salvar vidas pode ser observado claramente em um discurso feito no parlamento canadense em 27 de fevereiro de 2003 durante os debates sobre a legislação canadense para regular as pesquisas com células-tronco. O Sr. James Lunney, um parlamentar do Partido Conservador pelo distrito de Nanaimo-Alberni da Ilha de Vancouver, começou dizendo que "se pegássemos uma célula [do presidente do parlamento], extraíssemos o núcleo e o colocássemos em um óvulo, poderia-se estimulá-lo eletricamente e deixá-lo crescer". Até aí, tudo bem. Mas então o Sr. Lunney enveredou por um discurso desinformado grotesco mas bastante comum: "O chamado clone terapêutico consistiria em pegar o modelo imaturo do Sr. Presidente [do parlamento] e extrair um órgão, se ele precisasse de um, matando o clone no processo. Essa é a chamada transferência celular nuclear somática ou clonagem terapêutica." Confusões similarmente absurdas foram perpetradas no parlamento dos EUA e em outros lugares durante os debates sobre células-tronco.

A TNCS não envolve de jeito nenhum fazer clones de pessoas. Ela envolve fazer blastocistos — bolas de células que, como vimos, ainda nem implementaram as medidas necessárias para decidir se irão se tornar uma, duas ou mais pessoas. É verdade que esses blastocistos *poderiam* em princípio ser usados para fazer bebês se fossem implantados em uma mulher da mesma maneira que se faz com blastocistos produzidos através de fertilização *in vitro*, mas isso é uma *possibilidade*, não um fato. Quando blastocistos são criados pela TNCS para propósitos terapêuticos, nenhum óvulo é fertilizado por esperma; nenhuma identidade de DNA nova e única é criada; nenhum embrião é implantado em um útero; nenhuma gravidez ocorre. A TNCS biomédica cria vida celular, mas não vida humana: células renovadas, não novas pessoas. Com certeza elas não têm órgãos que possamos usar — incluindo, o que é bastante importante, nenhum cérebro, nem mesmo a fase inicial de células nervosas. "Mata-se" tanto um blastocisto produzido pela TNCS quando usamos suas células-tronco quanto "matam-se" células de pele que estão se replicando quando jogamos fora a cuba em que estão ao final de um experimento. Fundamentalmente, a TNCS seria a base de terapias para curar as pessoas com *suas próprias células*, cujo potencial de seus primeiros momentos de existência teria sido restaurado através do poder do óvulo humano estimulado.

Como derivam do DNA do próprio paciente, as células da TNCS são exatamente equivalentes, geneticamente, às células de seu próprio corpo, e são tratadas como "parte do corpo" pelo sistema imunológico.[34] Independentemente do que surgir da pesquisa mais avançada com células-tronco embrionárias derivadas do excedente de embriões deixados para trás pela fertilização *in vitro*, as células da TNCS oferecem praticamente uma garantia de se libertar da ameaça da rejeição, da doença do enxerto contra o hospedeiro, e do uso por toda a vida de fármacos imunossupressores tóxicos.

Em pesquisas preliminares pré-clínicas, os novos poderes regenerativos de células derivadas da TNCS já se mostraram promissores. Em modelos animais, tratamentos com o uso da TNCS já foram utilizados para curar muitas das doenças devastadoras para as quais ainda precisa-se encontrar tratamentos para humanos, como o mal de Parkinson,[35] danos causados por ataques cardíacos,[36] e o equivalente animal da síndrome do "bebê bolha"

(síndrome da deficiência imunológica combinada severa, SCID) — recuperando não só os recém-desmamados, mas organismos adultos plenamente desenvolvidos que haviam sofrido com a doença por toda a vida.[37] Como vimos, as células-tronco embrionárias obtidas a partir de blastocistos mais convencionalmente gerados alcançaram alguns resultados igualmente maravilhosos — mas alguns desses estudos sugerem que, mesmo quando a rejeição não ocorre, a TNCS pode ainda assim ter algumas vantagens. E de fato, os resultados tendem a *minimizar* o potencial terapêutico da TNCS, porque nestes estudos os cientistas na verdade não derivaram as células de cada animal individualmente de forma a conseguir uma compatibilidade perfeita (como seria feito com pacientes humanos), mas usaram uma linhagem celular para tratar uma colônia inteira de parentes próximos.

No estudo sobre o mal de Parkinson, por exemplo, os pesquisadores induziram células derivadas da TNCS a produzir neurônios que são adequados para uso em diversas áreas do sistema nervoso central (prosencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo e medula espinhal) e que são responsáveis por uma ampla variedade de funções. Alguns deles eram do tipo que produz o neurotransmissor *dopamina*, que está envolvido no controle motor preciso; como mencionei, é a perda dessas células que causa o mal de Parkinson. Outros eram células cujas funções centrais envolvem outro neurotransmissor chamado *colina*, e cuja perda é característica do mal de Alzheimer. Eles também foram capazes de derivar células que secretam outros neurotransmissores no cérebro (*serotonina* e *GABA*), que conduzem sinais de controle de movimento da medula espinhal até os músculos (e cuja degeneração é um fator central nas doenças dos neurônios motores), e que agem como células de "suporte" para neurônios adequadamente nutrindo-os e protegendo-os. Isso representou uma gama muito mais ampla de células maduras em comparação com o que tinha sido derivado de forma bem-sucedida em protocolos anteriores usando-se células-tronco embrionárias convencionais.

A equipe então testou estas células em roedores com Parkinson (cujas células produtoras de dopamina tinham sido reduzidas a menos de um terço de sua quantidade saudável por uma toxina), comparando seus efeitos com células-tronco embrionárias derivadas pelo caminho convencional.

Neurônios produtores de dopamina derivados de ambos os protocolos formaram enxertos sólidos e estáveis e melhoraram o comportamento de seus receptores, e não houve sinal de rejeição em nenhum dos tipos de células-tronco embrionárias. Porém, embora as células derivadas da TNCS viessem de parentes do animal receptor em vez do seu próprio corpo individual, essas células tiveram um melhor desempenho que as células-tronco embrionárias convencionais, formando enxertos maiores em seu cérebro, com o dobro da quantidade de células nervosas transplantadas sobrevivendo por oito semanas após o transplante, e com os locais de enxerto finais contendo cerca de 50% mais neurônios produtores de dopamina.

E aparentemente também podem ter sido um pouco mais efetivas quanto à restauração de funcionamento. Como todos os danos tinham sido infligidos em um dos lados do cérebro, estimular quimicamente as células produtoras de dopamina restantes no cérebro causou um desequilíbrio motor, com o maior número de células intactas de um lado do cérebro enviando sinais mais fortes para as pernas que elas controlavam do que as células do lado mais danificado. O resultado foi que os animais começaram a guinar para um lado, de forma semelhante ao que ocorre quando se empurra um carrinho de supermercado que tem uma roda quebrada em um dos lados. Esse "comportamento rotacional" é um teste crucial do funcionamento da parte danificada do cérebro. Tratar estes animais com células produtoras de dopamina derivadas de células-tronco embrionárias convencionais ou criadas por TNCS reduziu essa movimentação anômala em mais de 70%, com indícios de que as células derivadas da TNCS foram mais efetivas (vejam a **Figura 4**).

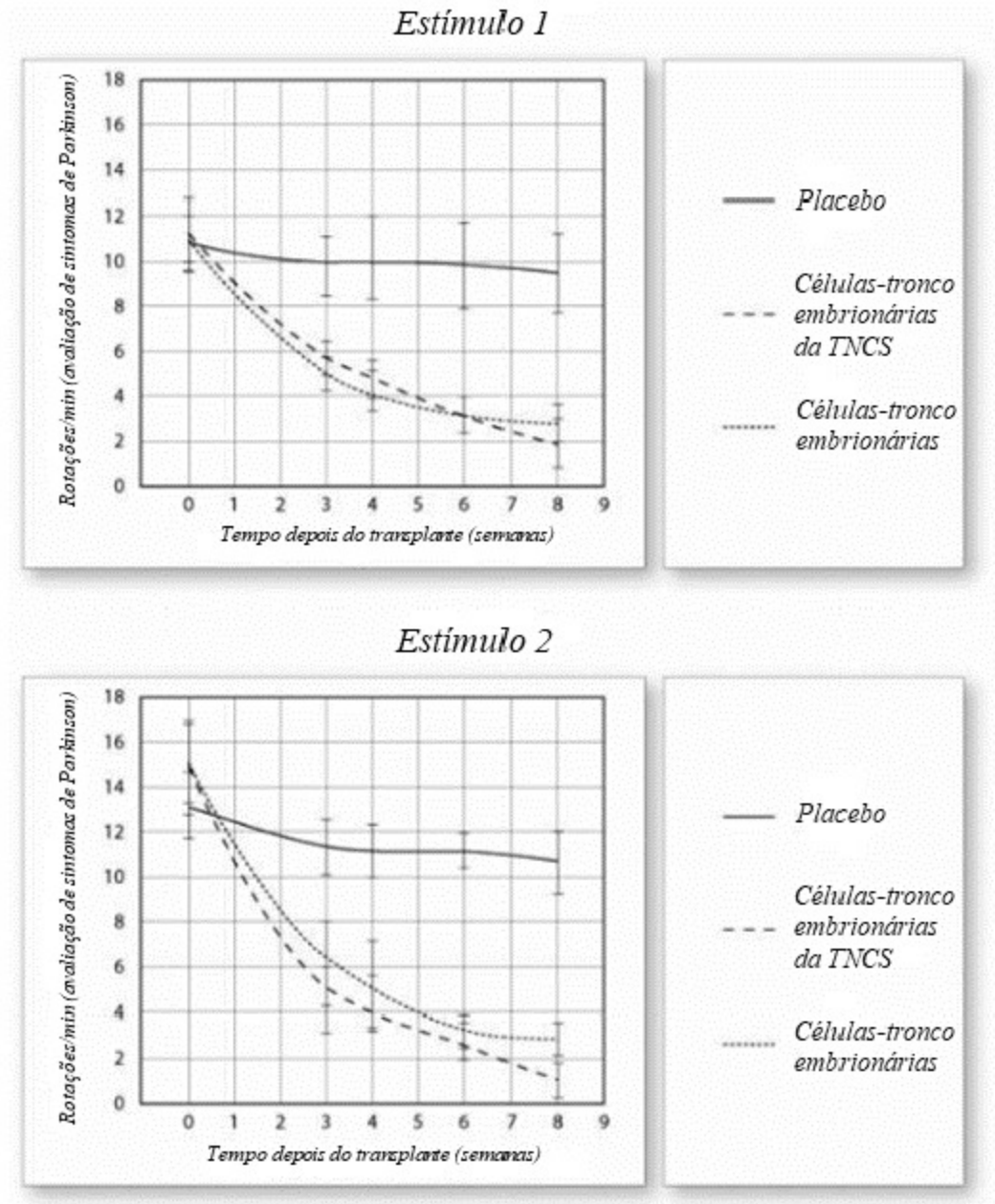


Figura 4. Células-tronco embrionárias, e em especial células derivadas da TNCS, restauraram a movimentação normal em um modelo do mal de Parkinson.

Como a variedade de neurônios e células de suporte produzida por estes protocolos foi muito ampla, os pesquisadores que realizaram o estudo acreditam que sua técnica poderia também ser usada para tratar a esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes (nas quais a bainha de mielina, que é essencial para o funcionamento dos neurônios, é danificada ou

destruída), a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig), e outras doenças do neurônio motor.

Ainda há obstáculos técnicos que precisam ser vencidos no desenvolvimento da TNCS, mas as objeções teóricas contra seu uso final na medicina humana estão sendo superadas. Houve preocupação quanto às mitocôndrias dessas células, pelo seguinte motivo: a TNCS é realizada substituindo-se o DNA de um óvulo pelo DNA de um paciente, mas isso ainda deixa as usinas de energia do próprio óvulo fornecendo o ímpeto para se manter as coisas em funcionamento. Muitos pesquisadores, portanto, preocuparam-se com a possibilidade das células resultantes serem disfuncionais devido à falta de compatibilidade entre essas mitocôndrias (criadas originalmente a partir do DNA nuclear e mitocondrial do *óvulo da doadora*) e a célula final, ou de que o corpo do paciente rejeitasse as células por causa dos componentes imunossensíveis das mitocôndrias transplantadas. Entretanto, até o momento não parece provável que esta incompatibilidade mitocondrial seja um problema. Além do fato de que essas células têm sido incorporadas com sucesso no corpo de animais sem nenhum sinal de rejeição nos estudos realizados até o momento, um estudo muito cuidadoso analisou essa questão da rejeição detalhadamente, incluindo proteínas específicas que são usadas para monitorar "estrangeirismos" mitocondriais, e constatou que as células foram aceitas como completamente nativas de acordo com todos os sistemas de medição atualmente disponíveis.

Similarmente, há preocupação quanto à "epigenética" das células derivadas da TNCS (a "estrutura" em volta dos genes no código de DNA, a qual regula a expressão desses genes) ser anormal, levando ao câncer e a disfunções. Entretanto, novamente, embora isso tenha sido um problema ao usar-se embriões criados com a técnica de transferência nuclear para fazer-se *animais* clonados, essa questão ainda não pareceu evitar que *células-tronco* derivadas da TNCS funcionem corretamente quando transplantadas como um tratamento em animais. E de fato, no começo de 2006, cientistas do Instituto Whitehead de Pesquisa Bioquímica em Cambridge, Massachusetts (EUA), reportaram que as células-tronco derivadas da TNCS têm padrões *idêntico*s de transcrição e produção de proteínas que as células-tronco embrionárias criadas por fertilização semelhante à fertilização *in*

vitro convencional, sendo que quaisquer diferenças são atribuíveis às diferenças genéticas entre os animais que doaram as células, e não ao tipo de célula envolvida.[38] Além disso, parece que o próprio processo de gerar células-tronco a partir de blastocistos de TNCS necessariamente impõe um tipo de processo de "sobrevivência dos mais aptos" próprio, com as células inadequadas do ponto de vista epigenético colapsando devido a sua própria disfuncionalidade; isto pode explicar em grande parte por que tem sido tão difícil conseguir uma produtividade alta para estas células a partir de um determinado bastocisto. Isso pode levar a problemas para alguém cujo objetivo seja na verdade realizar a transferência nuclear para clonar uma pessoa (um ponto que em si deveria acalmar as pessoas preocupadas com esse uso da técnica), mas aparentemente os problemas epigenéticos somente tornarão mais difícil o uso da TNCS na medicina, não impossibilitando seu uso seguro e efetivo.

Uma outra questão em aberto é onde vamos conseguir todos os óvulos de que precisaremos para usar a TNCS amplamente como uma terapia antienvelhecimento. O suprimento é limitado pelo número de mulheres dispostas a doar seus óvulos, e os tratamentos hormonais e a cirurgia moderadamente invasiva necessários provavelmente continuarão a manter baixa por algum tempo a quantidade de mulheres doadoras. Muitas pessoas também levantaram preocupações éticas quanto a oferecer dinheiro ou outros benefícios para conseguir mais doadoras, especialmente em relação a um procedimento que não está isento de riscos.

Mesmo isto, entretanto, pode na verdade ser superado por meios técnicos em vez de sociopolíticos. Uma opção seria obter os óvulos de outras espécies. Uma abordagem do tipo enfrentaria dificuldades *técnicas*: em especial, o fato de que as mitocôndrias presentes nesses óvulos não seriam simplesmente de uma *pessoa* diferente, mas de uma *espécie* diferente, o que poderia tornar as células incapazes de criar e manter o fornecimento de energia. Com a minha base em biologia mitocondrial, recentemente propus uma solução para este problema caso ele surja.[39] Minha solução faz com que as mitocôndrias das células-tronco embrionárias sejam derivadas da pessoa receptora das células, da mesma forma que ocorre com o núcleo, o que também acaba por evitar o problema mitocondrial "intraespécie" que mencionei anteriormente.

Uma outra alternativa poderia ser a produção em massa de óvulos criados por bioengenharia a partir de tipos de células mais comuns, como células da pele. Pesquisadores canadenses recentemente reportaram[40] o uso de células de pele de fetos de porcos para produzir células que, de acordo com padrões de expressão gênica, estrutura celular e algumas capacidades funcionais, parecem-se muito com óvulos. Ainda precisa ser avaliado se essas células têm ou não a gama completa de funções de um óvulo, mas elas (ou uma versão mais desenvolvida delas) poderiam ter a mesma capacidade de reverter o relógio de células somáticas maduras que os óvulos convencionais têm. Isso significaria ser possível criar através da bioengenharia uma fonte de óvulos quase ilimitada: tecidos de pele de fetos humanos, que contêm 19 bilhões dessas células por polegada quadrada. Quantidades tão grandes nos permitiriam evitar o aprisionamento nos campos de batalha das guerras culturais, se pudermos simplesmente chegar a um acordo quanto ao uso de tecidos de bebês natimortos em vez de abortados.

Embriões congelados, ciência congelada

Isso me traz de volta à minha segunda conferência científica SENS. Naquela época, ainda podia-se sentir o cheiro de ozônio no ar do segundo de um par de raios científicos vindos de um grupo anteriormente desconhecido de pesquisadores coreanos da Universidade Nacional de Seul, liderado pelo veterinário Hwang Woo-Suk. Alguns anos depois da ovelha Dolly, Hwang havia afirmado ter clonado uma vaca, e mais recentemente um cachorro, mas ficou famoso quando anunciou, no inverno de 2004, que tinha alcançado a primeira derivação do mundo de células-tronco embrionárias humanas completamente desenvolvidas usando a TNCS. Este anúncio impulsionou-o à fama internacional, mas era só o começo: pouco mais de um ano depois, nos meses anteriores à SENS2, ele reportou uma melhora drástica da técnica. Em seu primeiro relatório, Hwang só tinha sido capaz de derivar uma única linhagem celular de células-tronco a partir de 242 óvulos que tinham sido doados — e esta linhagem tinha sido obtida a partir de um óvulo fundido com o DNA tirado da própria doadora do óvulo, o que tinha um uso biomédico muito limitado. Agora, Hwang estava

dizendo que tinha criado 11 linhagens humanas usando apenas 185 óvulos, e isso usando DNA tirado de pessoas completamente diferentes, incluindo pacientes em potencial dos dois sexos e de diversas idades.

Todo mundo do campo, assim como a imprensa popular, aclamou este resultado como um avanço fenomenal, e eu estava longe de ser o único que via seu potencial para tratar não só doenças relacionadas ao envelhecimento, mas também danos do envelhecimento no sentido mais amplo. Com certeza eu tentaria trazer alguém para apresentar não só os resultados de Hwang — com os quais a maioria dos participantes estaria pelo menos um pouco familiarizada devido à enorme cobertura da imprensa — mas também o significado que teriam para os cientistas que trabalhavam na área.

O resultado de Hwang claramente teria um enorme efeito estimulador na pesquisa com células-tronco. Por causa do clima político no qual tinha ocorrido, o impacto do anúncio foi muito maior do que poderia ser explicado simplesmente pelo avanço técnico (mesmo que fosse muito relevante) de tornar realmente possível fazer-se células-tronco customizadas para pacientes em recuperação. A pesquisa com células-tronco tinha sido obstruída por anos pela polêmica decisão do presidente George W. Bush (EUA), no verão de 2001, de limitar o financiamento governamental para a pesquisa com células-tronco somente a trabalhos realizados com o uso de linhagens criadas antes da manhã em que ele anunciou esta política.

Esta decisão reverteu uma política aceita no governo Clinton, mas que ainda não tinha sido implementada, que teria usado os fundos dos NIH (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) na pesquisa com células-tronco embrionárias usando linhagens derivadas de clínicas de fertilização *in vitro* ou de trabalhos originalmente realizados com financiamento privado. Esta decisão não veio da ciência, mas do turbilhão político do debate sobre o aborto, e da posição antiaborto do presidente Bush e de parte essencial de seu eleitorado constituída pela direita cristã. E embora não seja correto chamar este decreto executivo de um "banimento" da pesquisa com células-tronco embrionárias, ele representou um enorme banho de água fria no campo inteiro — e não só por causa dos efeitos diretos de cortar o

financiamento para pesquisas realizadas com quase todas as linhagens de células-tronco embrionárias disponíveis.

O problema mais óbvio foi a barreira colocada para o financiamento direto do governo federal dos EUA para os trabalhos com células-tronco embrionárias. O governo controla o dinheiro relativo a uma parte impressionantemente grande da pesquisa básica em ciência dos EUA e até mesmo do mundo, com US$ 20 bilhões de financiamento relacionado a pesquisa vindo somente dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA todo ano. Bush e seus aliados políticos argumentariam que sua política fornece aos cientistas muitas oportunidades de trabalhar com células-tronco por causa da disponibilidade das linhagens aprovadas, mas esta alegação ignora o estado real das linhagens em questão.

A Casa Branca originalmente anunciou que sua política permitiria aos cientistas trabalhar com 78 linhagens robustas de células-tronco, mas quando os senadores colocaram a questão para o diretor dos NIH, Elias Zerhouni, ele admitiu que somente 19 dessas linhagens eram de fato viáveis, estando na prática disponíveis (ou seja, não estando presas por restrições de propriedade intelectual e outras limitações similares), e prontas para uso em trabalhos com células-tronco. Em 2004, este número ainda não era maior do que 21. Em pesquisas preliminares apresentadas na Academia Nacional de Ciência dos EUA em 12 de outubro de 2004, constatou-se que 14 dessas linhagens testadas por Carol Ware da Universidade de Washington (EUA) não cresciam mais adequadamente e eram difíceis de separar por causa da forma antiquada pela qual as linhagens de células-tronco embrionárias eram derivadas e cultivadas na época. Uma linhagem do tipo foi inclusive retirada do uso científico por causa desta conclusão.[41]

Um estoque de só duas dezenas de linhagens também tem o problema de não representar adequadamente a diversidade genética da humanidade, de forma que é difícil verificar se uma determinada descoberta é algo específico daquela linhagem ou, por exemplo, de pessoas de uma determinada etnia. Um estoque de centenas de linhagens de células-tronco embrionárias viáveis é provavelmente o mínimo necessário para um progresso saudável neste campo da ciência. Na verdade, a situação atual é

ainda pior: por causa de sua idade, essas linhagens estão acumulando mutações que poderiam distorcer os resultados da pesquisa realizada com elas porque nem representam mais as células-tronco dos doadores originais. Isso também significa que não podemos estudar as células-tronco de pessoas com doenças específicas, ou como fármacos experimentais afetam os processos das doenças — estudos estes que deveriam ser feitos com TNCS, o que nos permitiria retirar as células de pessoas que já se saberia sofrerem de uma determinada doença e reverter seus relógios para o primeiro momento de suas existências primitivas como blastocistos. Os pesquisadores poderiam então observar as células à medida que se diferenciassem nas células mais afetadas pela doença e depois as alterações tardias que ocorressem quando seu metabolismo anormal cruzasse com os processos do envelhecimento que ocorrem mesmo nas células de pessoas saudáveis.

E essas células não são somente de uso muito limitado para a pesquisa básica: todos que trabalham na área reconhecem que essas células também nunca serão utilizáveis em terapias reais. Todas as linhagens que estão aprovadas e disponíveis são inúteis para propósitos clínicos porque sua cultura foi originalmente criada usando-se *células alimentadoras* vindas de ratos (elas são células de suporte necessárias para secretar fatores e prover suporte estrutural que é essencial para manter o estado inicial e não especializado das células-tronco embrionárias). O contato com essas células de ratos afetou de forma problemática as células-tronco embrionárias de diversas formas: um estudo[42] descobriu que sua superfície celular continha um açúcar que o sistema imunológico do corpo reconhece como externo e ataca, e é amplamente esperado (embora ainda não esteja comprovado) que também possam conter proteínas celulares de ratos e até vírus.

Foi somente nos últimos anos que os cientistas desenvolveram novas técnicas que primeiro permitiram que linhagens de células-tronco embrionárias humanas fossem propagadas a partir de células alimentadoras *humanas*, e mais recentemente que células-tronco embrionárias fossem geradas sem uso nenhum de células alimentadoras.[43] E, novamente, é possível, para dizer o mínimo, que somente células-tronco embrionárias feitas sob medida, produzidas especialmente para o paciente através da TNCS, venham a resolver completamente o problema potencial da rejeição.

Assim, somente linhagens de células-tronco embrionárias derivadas muito depois do limite estabelecido de 2001 podem ser de fato usadas como tratamentos para doenças e para a reparação completa de danos do envelhecimento no futuro.

Os efeitos desta política também vão muito mais além dos laboratórios onde há pessoas que estão de fato trabalhando com as linhagens aprovadas. Para começar, a restrição para fornecer dinheiro para o trabalho não aprovado com células-tronco é tão agressivamente implementada que os NIH têm que tirar dinheiro disponibilizado para bolsas e projetos até de pesquisas *completamente desvinculadas* de células-tronco embrionárias, caso este dinheiro seja usado em instalações e equipamentos também utilizados para trabalhos com as linhagens de células-tronco embrionárias "banidas". Vocês poderiam, por exemplo, estar testando um fármaco contra câncer em ratos e ter seu financiamento cancelado se alguma outra pessoa do campus estivesse compartilhando com você o uso do equipamento de arranjo de expressão gênica e estivesse usando-o para trabalhos com células-tronco embrionárias que usam linhagens não aprovadas pela decisão de agosto de 2001. Isto torna extremamente difícil para qualquer pessoa realizar trabalhos com células-tronco embrionárias sem ser com as linhagens autorizadas na maioria dos campi universitários, ou basicamente em todos os centros de pesquisa governamentais. Laboratórios nos quais o trabalho autorizado ocorre devem dispendiosamente duplicar e rastrear os equipamentos, até mesmo colando adesivos coloridos em placas de petri e outras vidrarias, e precisam em geral trabalhar de maneiras que prejudicam a efetividade.

A medida também cria enormes obstáculos até para pesquisas financiadas pelo setor privado — pesquisas que, teoricamente, não são o alvo da política de Bush. Os cientistas das empresas privadas são anteriormente treinados nas universidades, e quando essas universidades não podem realizar trabalhos com células-tronco embrionárias, por causa de uma junção de falta de dinheiro federal com repressão a trabalhos que não envolvem células-tronco embrionárias mas usam equipamentos compartilhados com trabalhos em linhagens "proibidas", os jovens pesquisadores não são treinados nas técnicas de trabalho das células-tronco e não têm nem de longe a oportunidade de realizar pesquisas originais que

ajudariam a desenvolver o campo. Isto, evidentemente, significa que esses pesquisadores não têm condições de serem contratados por firmas privadas mesmo se estas tiverem os recursos para contratá-los.

E naturalmente, a incerteza política em torno do trabalho com células-tronco faz com que os investidores em potencial fiquem relutantes em colocar dinheiro em empresas focadas no desenvolvimento de curas baseadas em células-tronco embrionárias. Naquela época, parecia até possível que os Estados Unidos seguissem o modelo de outros países ao não só tornar aspectos desta pesquisa — como a TNCS — inadequados para financiamento governamental, mas também considerá-los de fato atos criminosos. Investidores aguentam a maioria dos riscos, mas não o risco político, e, portanto, eles abandonaram por vários anos as pesquisas com células-tronco embrionárias financiadas pelo setor privado.

Por um curto espaço de tempo pareceu provável que essa política do governo Bush fosse ser rapidamente derrubada por pressão política. Mesmo uma seleção bastante conservadora de pesquisas de opinião mostra que a maioria das pessoas dos Estados Unidos e de outros lugares é a favor de uma política bastante aberta quanto ao acesso científico a células-tronco embrionárias. Mesmo em pesquisas de opinião nas quais a pergunta é feita de forma direta sem mencionar-se os benefícios em potencial para os humanos, a maioria das pessoas diz que apoia a derivação de células-tronco do excedente de embriões das clínicas de fertilidade para pesquisas científicas.[44] Quando a pergunta menciona o potencial para tratamento em humanos, esta proporção sobe para cerca de 70%. E a maioria das pessoas apoia até mesmo as pesquisas com TNCS — um fato que me enche de otimismo sobre a aceitação futura de outras terapias antienvelhecimento.

Portanto, naquele calor do mês de agosto, com a controvérsia se espalhando e a popularidade do presidente Bush balançando em solo movediço, parecia possível que a opinião pública se mobilizasse contra a medida restritiva e, dentro de um prazo razoavelmente curto, os cientistas fossem liberados para trabalhar com células-tronco embrionárias de uma ampla variedade de fontes.

Então, os aviões atingiram o World Trade Center.

Em um mês, tudo mudou. A pesquisa com células-tronco embrionárias, que estava no centro das discussões nacionais em agosto, desapareceu da mente de quase todas as pessoas nos meses finais de 2001, sendo substituída pelo medo imediato do terrorismo. Com a pressão e a atenção do público geral dissipadas, aqueles cujas organizações, recursos e investimento ideológico eram fortes o suficiente para continuar a impulsionar sua posição sobre o assunto mesmo na sombra das ruínas das Torres Gêmeas repentinamente se tornaram as únicas vozes que pressionavam os legisladores — e, neste caso, por causa da fusão da ciência com o debate sobre o aborto, isso significava em sua quase totalidade forças *contrárias* à pesquisa com células-tronco embrionárias. Grupos antiaborto, que são bem organizados e financiados, pressionaram os políticos em Washington mais fortemente do que nunca, sem haver a tradicional força oposta do público em geral ou de seus oponentes usuais, pois os grupos pró-escolha e a favor das liberdades civis não estavam particularmente interessados na ciência das células-tronco, e além disso os militantes pelas liberdades civis já estavam ocupados demais defendendo a preservação de direitos constitucionais em face à ameaça do terrorismo. E embora grupos de defesa de pacientes tenham se oposto aos bloqueios nas pesquisas, esses grupos estavam ainda nascendo na época, e careciam do apoio de empresas farmacêuticas que frequentemente os mantém, pois neste caso as empresas não tinham nenhum interesse específico ligado à promoção da causa desses grupos.

Sentindo-se especialmente reverente em relação a um presidente em tempos de guerra subitamente popular, recebendo muita desinformação desequilibrada dos ativistas antiaborto da direita religiosa que compunham a base de apoio do presidente (e que tinham desempenhado um papel significativo em sua própria conquista do poder), e tendo sua liderança dominada por deputados com uma visão de mundo já de por si social-conservadora, o parlamento controlado pelo Partido Republicano aumentou substancialmente o nível de ameaça contra a ciência de células-tronco. Projetos de lei introduzidos paralelamente por Sam Brownback no Senado (S 245) e Dave Weldon e Bart Stupak na Câmara dos Deputados (HR 234) tinham como objetivo banir todas as formas de "clonagem humana" — incluindo a TNCS realizada inteiramente para propósitos científicos ou médicos.

Essas medidas não só impediriam o financiamento federal para a criação de blastocistos usando a TNCS, mas *criminalizariam* essa criação — impondo de fato penas de prisão para os cientistas que realizassem o trabalho. Elas também mandariam para a prisão os cientistas que fizessem qualquer pesquisa científica usando linhagens de células-tronco embrionárias derivadas da TNCS; nos textos originais desses projetos de lei, chegava-se a ameaçar com prisão tanto médicos quanto pacientes se administrassem ou aceitassem tratamentos curativos que usassem células-tronco derivadas da TNCS. A linguagem utilizada até sugeria que pessoas que saíssem do país para receber tratamentos com células-tronco provindas da TNCS poderiam ser penalizadas por isso ao retornarem aos Estados Unidos.

Porém, nos meses seguintes, à medida que o público lentamente começou a voltar a prestar atenção ao que estava acontecendo a sua volta, as forças ativistas a favor da pesquisa científica e dos pacientes começaram uma contraofensiva. Elas foram auxiliadas em muito pela voz de pacientes famosos que sofriam (ou tinham pessoas próximas sofrendo) de doenças cujo tratamento provavelmente se beneficiaria da TNCS, incluindo Michael J. Fox (mal de Parkinson), Kevin Kline (cujo filho tem diabetes juvenil), Christopher Reeve (lesão na medula espinhal), e, a mais poderosa dessas vozes, Nancy Reagan (cujo marido, o ex-presidente, morreu de mal de Alzheimer). Uma coalizão bipartidária que apoiava um maior acesso a células-tronco embrionárias — e em muitos casos a legalização completa da TNCS biomédica — começou a se formar, incluindo republicanos com uma posição proeminentemente antiaborto como Orrin Hatch, Strom Thurmond, Arlen Specter, John McCain, e por fim o então líder da maioria no Senado Bill Frist, além de aparentemente até o próprio secretário de Saúde e Serviços Humanos de Bush, Tommy Thompson. Enquanto isso, organizações científicas importantes (incluindo a Academia Nacional de Ciências, a Associação Médica Estadunidense, a Associação de Faculdades de Medicina Estadunidenses e até os próprios Institutos Nacionais de Saúde), assim como diversas instituições de caridade relativas a doenças específicas (como a Fundação de Pesquisa da Diabetes Juvenil, a Associação Estadunidense para Pesquisa de Câncer, a Fundação Lance Armstrong e a Associação Estadunidense de Diabetes) manifestaram apoio à pesquisa usando novas linhagens de células-tronco embrionárias e ao avanço do trabalho com a TNCS.

A coalizão de Hatch propôs uma legislação que legalizava a TNCS para pesquisas científicas e médicas, ao mesmo tempo que bania o uso da técnica como uma forma de clonar *pessoas*. Ela também propôs uma legislação para permitir o acesso ao excedente de embriões de clínicas de fertilidade como uma fonte de células-tronco. Lentamente, cada vez mais legisladores de ambos os lados do espectro político apoiaram o lado do debate a favor da pesquisa. Pelos vários anos seguintes, as duas forças lutaram até chegar a um impasse, com os dois projetos de lei sendo repetidamente propostos e derrotados. Isso criou um limbo legal e científico que em última instância favorecia a posição do campo contra a pesquisa: os poucos cientistas que trabalhavam com a TNCS não foram presos mas permaneceram sem acesso a financiamento, investidores privados em potencial continuaram a esperar que se resolvesse a questão da incerteza política e as restrições do presidente à pesquisa com células-tronco embrionárias continuaram a existir.

Um falso amanhecer

Então repentinamente, em 2005, veio o anúncio de Hwang sobre técnicas com relativamente alta produtividade para criar células-tronco embrionárias sob medida individualmente. A notícia agiu como uma jamanta, destruindo barreiras políticas e científicas. Do ponto de vista técnico, a capacidade de se fazer células-tronco embrionárias viáveis e customizadas sob medida para cada paciente era um avanço científico gigantesco. Politicamente, essa notícia não só reenergizou as forças a favor da pesquisa, mas também gerou uma nova fonte de pressão nos políticos. Os defensores das células-tronco há muito argumentavam que se o governo continuasse restringindo a pesquisa com células-tronco embrionárias, a ciência seria feita em outros lugares: os Estados Unidos simplesmente sofreriam de fuga de cérebros, à medida que cientistas estadunidenses se mudassem para ambientes mais hospitaleiros para a realização de seu trabalho vital e estudantes de pós-graduação estrangeiros (já irritados com as novas restrições de segurança) recusassem convites de universidades estadunidenses. Agora, a profecia começava a se cumprir. O governo coreano estava pronto para apoiar o trabalho de sua nova estrela científica com recursos significativos, países

tão distantes uns dos outros como o Reino Unido, Israel, Suécia e Cingapura começavam a se estabelecer como polos bem financiados para a pesquisa com células-tronco embrionárias, e relatos de cientistas importantes fazendo as malas para ir embora dos EUA começavam a aparecer na mídia.

As forças da competição começaram a fazer sua mágica habitual. Estados dos EUA, com medo de ficarem para trás, começaram individualmente a fazer projetos de lei para financiar a pesquisa com células-tronco dentro de suas próprias fronteiras. Políticos da esfera federal que não estavam tão fortemente comprometidos ideologicamente com a posição contrária às células-tronco embrionárias — incluindo muitos republicanos orientados ao livre mercado — tornaram-se cada vez mais dispostos a se opor à posição dos ideólogos antipesquisa. Alguns anos antes, 58 senadores — a maioria deles democratas, mas com um apoio substancial de republicanos importantes — tinham assinado uma carta pedindo a Bush que revogasse sua política; pouco depois de um mês do anúncio de Hwang, 206 deputados juntaram-se à ação.

Eu sabia que destacar esses avanços, e as oportunidades que proporcionavam aos pesquisadores, seria uma ótima maneira de realizar de forma mais aprofundada a missão da minha conferência no sentido de promover a pesquisa biomédica antienvelhecimento. Tirando o próprio Hwang, a melhor pessoa para apresentar essas oportunidades era Gerald Schatten, um pesquisador de células-tronco da Universidade de Pittsburgh (EUA) que tinha estado trabalhando com Hwang pelos últimos dois anos, tinha usado suas técnicas veterinárias para clonar um macaco, e havia participado do artigo científico que anunciou as novas linhagens por TNCS na *Science*. Pedi a ele que apresentasse seus resultados e explicasse como se poderia ter acesso a células-tronco embrionárias específicas para pacientes através da equipe de Hwang na Universidade Nacional de Seul (Coreia do Sul): seria criado um "polo mundial de células-tronco" que geraria células pela TNCS sob demanda usando as instalações estabelecidas por Hwang e seus técnicos experientes.

Fiquei muito feliz quando Schatten aceitou meu convite — mas fiquei certamente extasiado quando, não muito depois, ele escreveu um outro e-

mail dizendo que gostaria de trazer um amigo com ele. O próprio Hwang tinha expressado interesse em fazer uma apresentação na SENS2, segundo Schatten; ele sabia que era em cima da hora, mas perguntava se eu deixaria que Hwang compartilhasse a meia hora que lhe era destinada na conferência. Evidentemente, em vez disso ofereci reservar a Hwang sua própria apresentação de meia hora como um expositor especial na sessão de células-tronco e medicina regenerativa. Eu estava disposto a fazer isso mesmo se para tanto fosse necessário jogar fora minha programação original e começar do zero, pedindo perdão aos palestrantes ao mudar seus horários tão tardiamente no planejamento de uma programação de conferência muito cheia; porém, felizmente não tive que fazer isso, já que um outro palestrante recentemente tinha sido forçado a deixar de participar. Com quase nenhuma alteração, Hwang foi confirmado.

Então foi assim que, com grande prazer da minha parte e uma aguçada atenção de centenas de meus colegas, Hwang subiu à plataforma para dar sua palestra no Fitzpatrick Lecture Hall de Cambridge.

Evidentemente, como sabem muito bem, a menos que tenham passado grande parte do inverno de 2005 para 2006 em uma caverna no meio do nada, foi tudo uma farsa. Alguns meses depois de eletrificar minha audiência científica em setembro, Hwang revelou-se uma fraude.

Magos maus *e* homens maus

Primeiro houve questionamentos éticos sobre a fonte dos óvulos de Hwang; depois, questionamentos sobre a viabilidade de quatro das sete linhagens de células-tronco embrionárias que ele tinha submetido à *Science*. E então, repórteres que estavam analisando as fotografias apresentadas com os dados de Hwang começaram a notar similaridades suspeitas entre linhagens celulares supostamente distintas. Hwang não deu importância a esses questionamentos dizendo serem o resultado de uma confusão da equipe de produção da *Science* sobre quais das numerosas fotos que ele tinha enviado deveriam ser usadas como figuras no artigo.

Os indícios contra Hwang rapidamente se avolumaram. Cientistas que revisaram os dados do artigo notaram similaridades suspeitas nos perfis genéticos das células de várias linhagens. Em seguida, Schatten pediu que seu nome fosse retroativamente removido da autoria do artigo por causa de "alegações vindas de alguém envolvido nos experimentos de que certos elementos do relatório podem ter sido inventados". E em 15 de dezembro, esse colaborador veio a público com a declaração categórica de que *nove* das onze linhagens de Hwang eram falsas, compartilhando DNA *idêntico* umas com as outras, e afirmou que o próprio Hwang tinha reconhecido a fraude.

Quando surgia cada um dos questionamentos, Hwang protestava alegando inocência, dependendo do caso culpando erros, contaminação e a incompetência de outras pessoas — chegando até a afirmar que um antigo colaborador tinha "trocado" algumas de suas linhagens. Entretanto, oito dias após seu antigo colaborador denunciar a fraude, ele pediu sua demissão da Universidade Nacional de Seul — que não foi aceita com a justificativa dele ser naquele momento alvo de uma investigação interna. Ele foi suspenso em fevereiro, demitido em março e indiciado em maio por fraude, desvio de dinheiro e violação da legislação bioética.

As consequências dessa revelação foram sentidas em muitos níveis. Houve, é claro, uma indignação enorme com a fraude, e um grande desapontamento pelo fato dos avanços científicos de Hwang terem se revelado uma farsa. E foi um fiasco político, explorado pelos militantes contra células-tronco embrionárias no sentido de difamar-se todo o campo.

Além disso, a fraude de Hwang também atrasou o progresso do campo inteiro por pelo menos um ano — que é uma eternidade em termos científicos. As restrições de Bush para a pesquisa de células-tronco embrionárias, amplificadas pela ameaça que pairava de criminalização da TNCS pelo parlamento estadunidense, tinham impedido quase todas as equipes de pesquisa de aperfeiçoar a transferência nuclear para pacientes humanos. As declarações de Hwang tinham reduzido ainda mais o incentivo para alocar-se recursos para atingir esta meta: ninguém queria reinventar a roda que já estava girando na Coreia, e as empresas privadas não teriam mais uma vantagem competitiva por terem sido as primeiras a criar células-

tronco embrionárias personalizadas para pacientes, usando métodos próprios que poderiam ser mantidos exclusivos como segredos industriais ou através do processo de patenteamento.

Uma empresa privada, a Advanced Cell Technology (ACT), tinha corajosamente continuado com o trabalho, gerando muitos resultados científicos de alta qualidade com células-tronco embrionárias e TNCS (embora seja preciso admitir que muito disso foi exagerado pela mídia) — e isso apesar de passar constantemente de uma crise financeira a outra por causa da inquietação dos investidores com o ambiente legal da pesquisa. No final de 2001, ela fez o famoso anúncio do primeiro blastocisto humano "clonado",[45] embora o DNA que fora transferido para dentro do óvulo tivesse vindo do próprio corpo da doadora (na verdade, de células que normalmente encobrem o próprio óvulo) e o blastocisto resultante não tenha conseguido se desenvolver mais além de uma bola de seis células. Ela passou grande parte dos dois anos seguintes aperfeiçoando esta técnica, fazendo muitas publicações (a maioria das quais em pesquisas realizadas com vacas) que traçavam seu progresso em direção a descobrir as razões para a baixa produção de blastocistos viáveis nas técnicas de TNCS, e trabalhando continuamente para aperfeiçoar a técnica para o uso biomédico humano.

No final de 2003, afirma o diretor científico da ACT, Robert Lanza, a empresa estava muito próxima de resolver os problemas ainda restantes de sua técnica, e poderia em pouco tempo ter gerado a primeira célula-tronco viável personalizada para pacientes ou para pesquisas sobre doenças específicas. Com o anúncio das 11 linhagens celulares de Hwang, entretanto, os investidores começaram a deixar de apostar no que parecia ser um "cavalo perdedor" na corrida — um golpe que virou um nocaute por simultaneamente a ACT ter tido o contratempo de perder sua maior fonte de óvulos humanos. As células foram congeladas, e o trabalho da ACT com TNCS humana, desativado.

Igualmente enfurecedor é o caso da Professora Alison Murdoch e do Dr. Miodrag Stojkovic, do Newcastle Centre for Life, uma clínica de fertilidade e centro de pesquisa em Newcastle-upon-Tyne no Reino Unido. Esses pesquisadores conseguiram criar os primeiros blastocistos humanos por

TNCS usando o DNA tirado de células de uma pessoa *que não era* a doadora do óvulo.[46] Assim como as células da ACT, estes blastocistos não eram completamente viáveis, mas no ambiente mais favorável a pesquisas do Reino Unido, o grupo tinha recebido a aprovação formal dos órgãos reguladores para seguir com seu trabalho usando células-tronco derivadas da TNCS, o que possibilitava ao grupo aperfeiçoar a técnica. Mas sua publicação veio logo após a de Hwang, e comparada com seu sucesso explosivo, a criação de somente três células fundidas que de fato começavam a se dividir, e não linhagens de células-tronco reais, parecia não ter relevância para o progresso do campo. Eles também desativaram prontamente sua pesquisa na técnica — uma decisão que Murdoch diz que lhes custou pelo menos um ano.

Foi a mesma história em todos os lugares. Equipes de pesquisa de TNCS na Suécia, e também em três universidades estadunidenses que tinham conseguido fundos privados ou estatais suficientes para criar centros de pesquisa de células-tronco com elaboradas barreiras de blindagem financeira que os separavam de pesquisas financiadas pelo governo federal em outros lugares dos mesmos campi, desistiram completamente de seus projetos ou paralisaram-nos enquanto esperavam para ver se os planos da equipe coreana tornariam seus esforços redundantes.

Mas se o tiro de Hwang, ouvido por todo o mundo, acabou sendo no máximo um tiro que saiu pela culatra, ainda assim ele serviu para acordar muitas pessoas. Por todo o mundo, e especialmente nos Estados Unidos, os pesquisadores começaram novamente a pensar seriamente sobre o que poderiam fazer assim que tivessem acesso ao conhecimento da equipe coreana. A perspectiva era de ter células-tronco com a flexibilidade milagrosa do blastocisto, mas perfeitamente compatíveis com pacientes sofrendo dos piores pesadelos do envelhecimento: mal de Parkinson, derrame, coração enfraquecido e com cicatrizes, olhos cegados pela morte de células sensíveis à luz asfixiadas por seus próprios resíduos, membros atrofiando-se devido aos impulsos elétricos pararem de fluir por suas células nervosas, ou células musculares quebrando-se uma a uma sob a força de sua própria deterioração molecular. Os laboratórios começaram a considerar propostas de financiamento. Jovens estudantes de ciência voltaram-se para a pesquisa de células-tronco como uma perspectiva de

carreira animadora. O amanhecer era falso — mas mesmo assim seus raios de luz acordaram as forças adormecidas da ciência.

Hoje em dia, após o colapso do castelo de cartas de Hwang, e desafiando a obstinação politicamente impulsionada e moralmente mal orientada do governo Bush, o campo está passando por um renascimento. Murdoch e a ACT reiniciaram seus programas. Equipes ao redor de todo o mundo estão intensamente buscando desenvolver técnicas de TNCS bem-sucedidas e as pesquisas e curas que elas permitirão. Trabalho de ponta está sendo realizado no Centro de Medicina Regenerativa da Universidade de Edimburgo, na Escócia (assumindo pesquisas clínicas do trabalho veterinário que criou a ovelha Dolly); no Instituto Karolinska, na Suécia; na Segunda Universidade Médica de Xangai, na China; e em diversos centros financiados pelo setor privado nos Estados Unidos, incluindo o Instituto de Células-Tronco de Harvard, a Universidade da Califórnia em São Francisco, e o Instituto de Biologia e Medicina de Células-Tronco da UCLA.

O clima em termos de legislação também está mudando. Além de China, Reino Unido e Suécia, a TNCS já é explicitamente legal em Cingapura, Bélgica, Japão, Espanha e Israel. E continua legal nos Estados Unidos, apesar dos esforços do senador Brownback e de seus aliados: o projeto de lei Brownback-Weldon fracassou duas vezes em ser aprovado pelo parlamento, embora tenha sido reintroduzido em tramitação em 2005 como S 658/HR1357, a Lei de Proibição de Clonagem Humana de 2005. E o que é mais animador: a Lei de Aprimoramento da Pesquisa de Células-Tronco bipartidária de Orrin Hatch, que teria permitido a pesquisa com células-tronco embrionárias usando linhagens celulares derivadas do excedente de embriões da fertilização *in vitro*, foi aprovada em ambas as câmaras do parlamento, e só não entrou em vigor devido a um veto presidencial — o primeiro dos (até então) seis anos de governo do Sr. Bush. O projeto de lei a favor da TNCS de Hatch também está de volta ao jogo no parlamento, embora nenhuma votação sobre ele pareça estar a ponto de ocorrer.

Enquanto isso, estados dos EUA estão individualmente se mobilizando, fazendo o possível para driblar os vácuos de financiamento e regulação a nível federal. A pesquisa com TNCS foi legalizada na Califórnia,

Connecticut, Nova Jersey, Rhode Island, Illinois e Massachusetts, e embora diversos outros estados também tenham especificamente proibido todo o trabalho com TNCS, muitos mais estão permitindo o trabalho realizado com o excedente de blastocistos da fertilização *in vitro*. Um plebiscito em Missouri que propunha proteger constitucionalmente a possibilidade dos cientistas conduzirem pesquisas com células-tronco embrionárias e TNCS, e a possibilidade dos pacientes terem acesso a curas baseadas nessas técnicas disponíveis em outros lugares da nação, foi aprovado por pequena margem em novembro de 2006.

Os estados também estão conseguindo os fundos necessários para que o trabalho ocorra em seus próprios setores de biotecnologia. A mais famosa dessas iniciativas é a Proposta 71 da Califórnia, um plebiscito que criou o Instituto de Medicina Regenerativa da Califórnia e deu-lhe um orçamento financiado por títulos de US$ 3 bilhões para financiar trabalhos com células-tronco embrionárias incluindo a pesquisa com TNCS (mas não se limitando a ela). O desembolso real desses fundos tem sido até agora atravancado por ações legais contra a pesquisa e algumas questões legítimas sobre supervisão e ética, mas as decisões judiciais têm sido quase uniformemente favoráveis, e o governador Arnold Schwarzenegger recentemente interveio com um empréstimo-ponte para que os dólares destinados à instituição começassem a fluir rumo ao desenvolvimento de curas baseadas em TNCS e em outras células-tronco embrionárias.

E se a Califórnia é o caso mais famoso, está longe de ser o único — ou mesmo o primeiro. Esta honra é de Nova Jersey, que no começo de 2004 tornou-se o primeiro estado a separar fundos estatais para a pesquisa de células-tronco embrionárias. Desde dezembro de 2005, Nova Jersey já proporcionou um total de US$ 5 milhões em subvenções dadas a 17 instituições de pesquisa para a pesquisa de células-tronco de embriões e de outras fontes, e criou o Instituto de Células-Tronco de Nova Jersey que custou US$ 23 milhões. Iniciativas similares estão começando a surgir em Connecticut, Illinois, Maryland, Massachusetts (apesar de uma tentativa fracassada de veto do governador) e no estado de Washington.

Enquanto isso, trabalhos *têm* sido realizados no setor privado, apesar da falta de apoio, da regulamentação adversa e de um clima de incerteza que

manda todos os investidores embora, com exceção dos mais resistentes, em busca de outras oportunidades. A ACT é um exemplo destacado; outro é a Geron Corporation, uma empresa de biotecnologia mais famosa por seu trabalho na "enzima da juventude", a telomerase (a qual está agora tentando manipular para desativar cânceres *desligando* as fontes de telomerase — vejam o Capítulo 12 para ver muito mais detalhes sobre isso). A Geron aperfeiçoou métodos para fazer crescer células-tronco embrionárias humanas sem células alimentadoras, e está testando seis diferentes linhagens em animais; gerando grande expectativa, ela espera estar pronta para começar os primeiros estágios dos testes em humanos usando células-tronco neuronais para lesões na medula espinhal na primavera de 2007.

Alguns cientistas também estão buscando maneiras puramente *técnicas* de libertar a ciência do falso dilema moral em torno do uso de blastocistos para a pesquisa e a cura de doenças humanas. Há diversos métodos propostos para se criar células-tronco embrionárias de blastocistos sem eliminar-se o potencial dessas bolas de células de se tornarem vidas humanas em algum momento. Um é a *partenogênese*, um nome provindo do termo técnico para um "nascimento virgem". Nesta técnica, os genes em um óvulo (que naturalmente contém somente *metade* de um conjunto total, já que são conformados para ser completados por aqueles no espermatozoide na fertilização) são duplicados, gerando assim um conjunto completo de instruções de DNA; isto permite que o óvulo se comporte o suficiente como um blastocisto para produzir células-tronco embrionárias para a doadora do óvulo, sem que o óvulo seja de fato fertilizado. Uma outra abordagem é pegar células-tronco de embriões de clínicas de fertilização *in vitro* que têm defeitos que impedem que cheguem a formar um feto, ou de fato *induzir* esses defeitos no DNA de um paciente antes de fazer um blastocisto com ele usando a TNCS, de forma a eliminar até mesmo seu *potencial* de formar uma vida humana. Recentemente, a ACT introduziu mais uma opção: usar células-tronco derivadas de uma *única célula* tirada do blastocisto, deixando-se o resto delas do jeito que estavam, representando um embrião potencialmente viável (como às vezes já é feito para testes genéticos de embriões de fertilização *in vitro* antes da implantação).[47] Também há uma quarta opção, que é estimular células-tronco adultas a que se comportem mais como células-tronco embrionárias, usando fatores de crescimento e

outros mensageiros químicos, em vez de usar o inerente poder de renovação do óvulo para fazer a mesma coisa.[48]

Não tenho dúvidas de que este trabalho seja valioso — mas principalmente porque nos dará mais informações sobre a biologia das células-tronco. As lições aprendidas nos permitirão manipular células-tronco embrionárias e TNCSs mais habilmente quando o ambiente legal finalmente liberar os "cavalos de corrida" científicos, impacientes para viabilizar a concretização do potencial dessas células. As técnicas específicas envolvidas provavelmente não serão (e certamente não *deveriam* ser) necessárias para criar tratamentos curativos para pacientes com doenças "oficiais" ou para regenerar corpos humanos privados pelo processo do envelhecimento de sua capacidade de curar a si mesmos. Sua aparente necessidade é puramente uma construção política, sem relação com a realidade científica ou com a necessidade humanitária subjacente. A necessidade *real* é libertar os cientistas de interferências equivocadas na missão de transformar o enorme potencial das células-tronco embrionárias — incluindo células específicas para pacientes, criadas pela fusão das células de um paciente com um óvulo — em terapias para os doentes e os velhos.

Felizmente, esta é uma área onde quase todos os meus colegas basicamente já concordam comigo — e não só da biogerontologia, mas de todo o mundo da ciência biológica básica e médica. Os cientistas que avaliam o uso de recursos nos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA ficariam muito felizes em desembolsar fundos para pesquisas promissoras com células-tronco embrionárias e TNCS por todo o país, se não estivessem impedidos pelas ordens executivas de seu presidente. *Todos* que não estão cegados por um sentimento descolocado de responsabilidade moral em relação a uma bola de células reconhecem a necessidade de se fazer pesquisas com células-tronco embrionárias guiadas por uma ética e uma regulamentação responsáveis, e não de se criar restrições artificiais a partir da confusão, do medo e do aproveitamento da oportunidade política.

Certamente há obstáculos científicos que devem ser superados antes das células-tronco embrionárias poderem ser usadas diretamente como tratamentos médicos. Temos que desenvolver técnicas muito mais confiáveis para obter células-tronco, para transformá-las nos tipos de

células de que precisamos, e para fazê-las desempenhar a mesma ampla gama de papéis que desempenham as células correspondentes que crescem sob a orientação de programas sofisticados de desenvolvimento dentro de nosso corpo. O campo nascente da medicina regenerativa já está fazendo progressos surpreendentes mesmo usando células e tecidos criados a partir das células adultas de pacientes: engenheiros de tecidos estão avançando de células a órgãos, semeando células em uma estrutura biodegradável que as orienta para formar um tecido projetado estruturalmente apropriado, que então se desfaz, deixando pronto o tecido funcional.[49] Pacientes humanos receberam uretras funcionais que duraram sete anos, feitas a partir de um tecido estrutural sem células tirado de cadáveres e semeado com as células do paciente. Bexigas funcionais foram criadas e transplantadas em cachorros da raça beagle, e coelhos receberam, e usaram com sucesso, tecido erétil peniano criado em laboratório. E no trabalho mais ambicioso até o momento, vacas receberam rins simples criados através da TNCS, com DNA tirado de sua orelha. As células rejuvenescidas foram cultivadas, e cresceram até encher todos os espaços de uma complexa estrutura biodegradável de rim, sendo que o órgão resultante foi implantado. Os rins artificiais foram funcionais, filtrando o sangue e produzindo um fluido muito similar quimicamente à urina normal.

Mas o impedimento fundamental para o sonho de que novas células reconstituam corpos desgastados pelos anos ou por doenças é político — de forma que sua solução também deve sê-lo.

Agindo agora pela ciência e a medicina

Quase todas as pessoas que supostamente estarão lendo este livro são cidadãos de países democráticos. Alguns vivem em países que já deram aos seus cientistas o sinal verde para buscarem tratamentos curativos com células-tronco embrionárias dentro de cuidadosos quadros éticos e regulatórios. Se este é o caso, parabéns. Vocês podem ajudar a aumentar a velocidade da corrida rumo a curas influenciando seus políticos no sentido de que aumentem o financiamento para esta pesquisa.

Porém, provavelmente a maior porcentagem individual de leitores do livro estará nos Estados Unidos — o país que ainda faz as maiores contribuições para o progresso científico mundial, onde jovens cientistas ainda se aglomeram para buscar o avanço da capacidade humana, e onde o financiamento do governo e do setor privado poderia, se liberado das barreiras, ter o maior impacto no campo. É preciso tirar os freios da capacidade de financiamento dos Institutos Nacionais de Saúde, e permitir-lhes que pisem no acelerador — com força.

A voz dos leitores deste livro pode ajudar o progresso científico de uma forma que nem os próprios cientistas podem igualar. Escrevam cartas, participem de grupos de *lobby*, informem-se sobre os problemas locais e sobre os posicionamentos de seus representantes no parlamento; e então *votem* em políticos que apoiem a pesquisa científica e que sejam favoráveis à realização de plebiscitos para permitir a pesquisa com células-tronco. Informações básicas excelentes e ferramentas para ajudá-los a apoiar a implementação de legislação favorável estão disponíveis no site da *Coalizão para o Avanço da Pesquisa Médica* (CAMR) em http://www.CAMRadvocacy.org. Vocês podem fazer com que chegue mais rápido o dia em que os estudos com animais se tornem curas clínicas, e o dia em que, por fim, os velhos se tornem jovens, com seus corpos renovados por suas próprias células e tecidos rejuvenescidos. Os cientistas precisam de sua ajuda agora para levar os tratamentos médicos do laboratório para dentro das vidas dos pacientes que estão sofrendo. Quando vocês e seus entes queridos precisarem da ajuda *deles*, vocês ficarão felizes em saber que fizeram tudo o que podiam para apoiar seu trabalho de salvar vidas.

OceanofPDF.com

12

Mutações nucleares e a derrota total do câncer

Com exceção da pequena quantidade em nossas mitocôndrias, todo o nosso DNA está alojado no núcleo de nossas células. Assim como no DNA mitocondrial, danos se acumulam nele durante nossa vida, e isso pode teoricamente levar a inúmeros problemas de saúde. Entretanto, acredito que na prática somente um desses problemas — o câncer — vem à tona dentro do que atualmente consideramos um tempo de vida normal. Assim, se conseguíssemos de fato vencer o câncer completamente, as mutações nucleares seriam inofensivas. O componente mais audacioso das SENS é exatamente isso — uma forma de derrotar totalmente o câncer.

Em alguns lugares dos capítulos anteriores, especialmente no Capítulo 10, aticei sua curiosidade em relação aos telômeros e à telomerase. Sei que vocês têm essa curiosidade porque quando alguém me pergunta o que faço e digo que trabalho no combate ao envelhecimento, a resposta mais comum (tirando o levemente previsível "Anda logo!") é "Ah, telômeros". E de fato, os telômeros e a telomerase desempenham um papel muito importante nas SENS, mas não o papel que a maioria de vocês está provavelmente imaginando.

Como ressaltei ao longo desses capítulos, a abordagem "de engenharia" para combater o envelhecimento é fundamentalmente diferente do pensamento convencional sobre o envelhecimento e sobre o que podemos fazer a respeito dele, pois foca-se nos *danos reais* que o organismo em

processo de envelhecimento acumula, em vez dos *processos metabólicos* que fazem esses danos se acumularem.

Esta definição operacional do envelhecimento torna o problema tratável. Na abordagem convencional "gerontológica", é incontável o número de potenciais fatores contribuintes para o processo de envelhecimento, e conseguir controlar todos eles é uma tarefa assustadoramente paralisante. Ela requer a compreensão detalhada de um número enorme de caminhos metabólicos complexos, sendo que interferir em qualquer um deles não só é difícil mas também está fadado a causar efeitos colaterais indesejados ao perturbar-se seu funcionamento normal.

A engenharia antienvelhecimento liberta-nos amplamente desses problemas; deixamos o metabolismo continuar a realizar seu trabalho necessário mas bagunçado, e encontramos formas de desfazer ou tornar inofensivos os relativamente poucos tipos de mudanças fixas — danos moleculares, em outras palavras — que ocorrem na estrutura real do organismo em processo de envelhecimento como *resultado* desses processos. Ficamos com um conjunto de apenas sete classes de danos para se lidar — classes para as quais as soluções podem ser antevistas, e cujo reparo é improvável que cause *por si só* quaisquer efeitos colaterais negativos. Tudo aquilo que queremos remover são danos inicialmente inertes, mas que depois de um certo ponto tornam-se patogênicos (causadores de patologias) — ou seja, aspectos do corpo envelhecido sem os quais o organismo jovem funciona bem.

Entretanto, há um buraco aparentemente colossal nesta lógica, que é a questão dos danos ao código de DNA localizado no núcleo da célula (diferentemente do DNA que fica nas mitocôndrias, do qual tratei lá atrás, nos Capítulos 5 e 6). Enquanto que o DNA mitocondrial é responsável somente pela produção das fábricas de energia nas quais fica alojado, o DNA nuclear é o livro de instruções mestre a partir do qual nossa estrutura biológica completa é construída e mantida ao longo do tempo. As proteínas[1] que ele codifica não só formam elementos estruturais essenciais do nosso corpo — desde o cristalino dos olhos até os músculos de bombeamento do coração e os quilômetros e quilômetros de artérias que levam o sangue até nossas células — mas também incluem máquinas

enzimáticas minúsculas que realizam inúmeras tarefas, desde destoxificar toxinas até construir membranas lipídicas e carregar sinais químicos de uma célula a outra. Ao danificar-se o DNA, corrompe-se o código de nosso programa genético, ou deixa-se ilegíveis instruções genéticas perfeitamente preparadas para o maquinário que as transcreve nas ordens que são enviadas para as "fábricas" de proteínas do corpo.

E seus genes de fato sofrem danos que se acumulam com o tempo. O DNA no núcleo está sujeito a ataques contínuos a sua estrutura. O DNA nuclear de cada célula recebe cerca de um milhão de "golpes" nocivos todos os dias, causados por inúmeros fatores, desde radiação ultravioleta e toxinas do ambiente até os radicais livres que são subproduto dos processos metabólicos celulares. E mesmo o DNA novo em folha não é necessariamente imaculado: quando a célula se replica, os erros perpetrados pelo maquinário que copia a informação genética da célula frequentemente provocam defeitos de produção com diversos graus de severidade.

Muitos desses danos são rapidamente consertados pelo elaborado sistema de controle de qualidade da célula para o DNA, mas alguns deles são irreparáveis por sua própria natureza. Alguns outros danos são *potencialmente* reparáveis, mas se tornam irreparáveis se a célula se dividir antes do reparo ser feito. Essas mudanças permanentes são *mutações*, e embora mutações ocorridas em outros lugares que não o esperma e o óvulo (e seus progenitores) não sejam passadas adiante para os descendentes do organismo, elas serão perpetuadas na célula na qual ocorrerem e em quaisquer "descendentes" *dela*.

Além dos danos ao DNA nuclear em si, há também os danos às chamadas estruturas *epigenéticas* de nossos cromossomos — a "armação" que está ancorada ao DNA. As estruturas epigenéticas contribuem com informações importantes ao determinarem quais genes estarão ativos em uma célula e quais estarão inativos, permitindo que o mesmo DNA geral seja usado para criar células tão diferentes quanto células do fígado, do coração e dos rins. Por causa disso, modicações na armação epigenética do DNA de uma célula acabam tendo a mesma gama de efeitos *funcionais* na célula que as modicações nos próprios genes: ao ativar genes que deveriam estar desativados (ou vice-versa), ou aumentar ou diminuir a intensidade de sua

atividade, essas "epimutações" mudam o conjunto de proteínas produzido pela célula. Como são operacionalmente equivalentes em termos de seu impacto no funcionamento celular, vou me permitir um pouco de desleixo terminológico para evitar elaborar as ideias com um palavreado desnecessariamente complexo. A partir de agora, usarei "mutações" em geral para me referir a esses *dois* tipos de danos genéticos — mutações verdadeiras e epimutações.

Como ocorrem de forma ocasional e aleatória, e são permanentes, as mutações se acumulam com a idade — e, portanto, podem ser qualificadas como "danos do envelhecimento" pela definição aceita pela engenharia antienvelhecimento. A implicação, então, é que teremos que consertá-las ou torná-las inofensivas se quisermos impedir que o corpo entre em um declínio progressivo em direção à patologia com o passar do tempo.

Está quebrado *mas* não podemos consertar

Tendo lido até este ponto do livro, vocês podem estar supondo que eu vá propor um conserto em relação às mutações similar àqueles que sugeri para AGEs com ligações cruzadas, células indesejadas ou lisossomos: simplesmente livrar-se do lixo. Porém, um momento de reflexão leva a perceber que isto não pode ser feito. Genes danificados podem ser disfuncionais, mas não podemos arcar com os custos de simplesmente ficar sem eles: uma célula com qualquer coisa que não um gene *funcional*, ainda assim está danificada. E isso representa um desafio intimidador — tão intimidador, na verdade, que por um tempo perdi as esperanças quanto a sua solução, e temi que as mutações seriam como rochas destruidoras de navios para qualquer arca que pudéssemos construir para sobreviver ao dilúvio do metabolismo e emergir em um futuro sem envelhecimento.

Então — vocês podem estar pensando — s*e não podemos arcar com os custos de* destruir *os genes defeituosos, não podemos* repará-los *em vez disso?* Infelizmente, isso é praticamente impossível tecnicamente no futuro próximo, pela simples razão de haver um número enorme de genes diferentes no DNA nuclear. O núcleo humano tem duas cópias de quase todos os nossos genes; o tamanho somado de uma cópia (o "genoma

haploide") é de cerca de três bilhões de "letras" de DNA. Exatamente quanto disso são realmente instruções para a construção e a regulação do corpo ainda é objeto de debate, mas certamente há muitos lugares diferentes onde o dano a uma "letra" poderia causar um erro de soletração em uma "palavra", levando a uma perda de informação que poderia danificar o funcionamento da célula. Isso significa uma enorme quantidade de danos em potencial que supostamente precisaríamos consertar.

O problema é como fazer isso para tantos genes *diferentes*. Qualquer mecanismo que usássemos para consertar um gene danificado teria que de alguma forma "saber" como distinguir um gene intacto de um danificado. É verdade que o corpo já faz isso ao comparar o DNA danificado com sua fita complementar na dupla hélice (ou, às vezes, comparando com o *cromossomo homólogo*, ou seja, a outra cópia de trecho relevante de DNA — lembrem-se de que acabei de dizer-lhes que a maioria dos genes está presente em duas cópias em cada célula), mas não está claro se isso nos ajuda muito. É difícil ver como poderíamos melhorar nossa capacidade existente inata de reparar o DNA, que em humanos já é incrivelmente efetiva.

Poderíamos, em princípio, resolver este problema se nosso sistema de reparo de DNA dependesse de um "livro de instruções" independente da informação genética dentro da célula. Mas isso requereria uma ferramenta de nível molecular que carregasse *em si mesma* uma cópia mestre para cada gene (e há várias dezenas de milhares deles, cada um com tipicamente mil ou mais letras de DNA de comprimento). É plausível que uma nanotecnologia avançada possa de alguma forma ser capaz de fornecer esse nível de detalhamento para máquinas que, então, poderiam realizar os reparos,[2] mas somente em um futuro muito distante; estamos muito longe desse nível de competência hoje em dia.

Na verdade, este resumo *subestima* a dificuldade do trabalho que enfrentaríamos se nossa solução para as mutações fosse consertá-las uma a uma. Vocês provavelmente estão imaginando que essas mutações genéticas de dupla cópia são quebras limpas e claras através das duas fitas da hélice de DNA — e algumas vezes o são. Mas às vezes o DNA é inicialmente danificado, ou "consertado" erroneamente pelo corpo, de uma maneira que

deixa dois erros *distintos* em cada uma das fitas, separados por cerca de uma dúzia, ou aproximadamente isso, de letras de DNA. Isso deixa buracos cujo reparo, mesmo com um "livro de instruções" adequado, envolveria primeiro consertar o dano nos dois lados independentemente e depois realinhar as duas fitas e conectá-las novamente.

Isso realmente vinha me deixando desnorteado em julho de 2000, na conferência onde a abordagem de engenharia para desenvolver a biomedicina antienvelhecimento primeiramente cristalizou-se na minha mente. Se não podemos simplesmente jogar fora o DNA danificado, e não há uma forma clara de consertar todas as formas possíveis de danos permanentes ao DNA que se acumulam com a idade, não estaríamos então presos em uma situação em que há um mecanismo do envelhecimento sobre o qual não podemos fazer nada, e que irá portanto nos matar mesmo se repararmos ou tornarmos inofensivos todos os outros danos moleculares e celulares que contribuem para o envelhecimento? Primeiramente, basicamente ignorei o problema, confiando em que outras abordagens para lidar com o câncer seriam suficientes, mas fui ficando cada vez mais incerto de que o seriam.

Quem está com medo das mutações grandes e malvadas?

Ao longo dos capítulos anteriores, expliquei como um tipo específico de alteração molecular ou celular ("dano") provavelmente contribui para a patologia do envelhecimento. Mas na maioria dos casos, não está totalmente claro até que ponto um determinado tipo de alteração de fato contribui para a deterioração do funcionamento, o aumento do risco de doenças e o aumento exponencial das taxas de mortalidade que caracterizam o envelhecimento biológico. Em todos os casos que analisamos até o momento, entretanto, a resposta a esta pergunta na verdade não importa. Os danos do envelhecimento, por definição, não fazem parte de um corpo jovem e saudável, de forma que remover ou tornar inofensivos esses danos certamente não nos faria mal nenhum, e pelo que sabemos até o momento, é quase certo que nos traria benefícios significativos.

Neste caso, entretanto, eu não conseguia enxergar uma forma clara de reparar nem de tornar inofensivas as mutações no DNA nuclear. Então, tive que dar um passo atrás e fazer uma pergunta mais fundamental: *do ponto de vista prático, temos de fato que preocupar-nos com danos ao DNA nuclear?*

Só o fato de fazer-se esta pergunta parece algo um pouco louco para alguns de meus colegas. Como o DNA nuclear é tão claramente essencial para a estrutura e o funcionamento das células, parece algo indiscutível que as mutações sejam um fator contribuinte para o envelhecimento. Este conceito foi primeiramente proposto formalmente no final dos anos 1950, antes mesmo de que entendêssemos realmente o que os genes *são*, e tornou-se quase universalmente aceito pelos cientistas e pelo público em geral.

Entretanto, independentemente de quão intuitiva possa parecer inicialmente, esta noção nunca foi justificada com evidências diretas (e nem mesmo com boas evidências indiretas, ou seja, correlativas). A única forma de descartar o envolvimento de algum processo no envelhecimento é acelerá-lo e não observar nenhum efeito na duração da vida ou quanto a patologias relacionadas ao envelhecimento.[3] Isso foi realizado para as mutações nucleares, mas não o suficientemente bem como para ser conclusivo. Em ratos, deletar um gene que normalmente conserta danos causados por radicais livres em genes antes de que tenham a chance de se tornarem *mutações* fixas reais aumenta muito a quantidade constante de danos no DNA nuclear. Ainda assim, esses animais não parecem sofrer de patologias como resultado, e têm um tempo de vida normal.[4] Entretanto, não podemos tirar grandes conclusões deste resultado porque a taxa de mutações só ficou um pouco maior. Similarmente, um estudo foi recentemente realizado usando quatro linhagens de ratos mutantes, cada uma com um gene de reparo de DNA *diferente* silenciado. Em uma dessas linhagens, as mutações se acumularam mais do que em ratos normais — e ainda assim, os efeitos no tempo de vida não foram claros.[5]

Um teste muito bom e igualmente direto para se demonstrar que algo *é* um processo chave contribuinte para o envelhecimento é desacelerar ou interromper este processo e observar um efeito direto antienvelhecimento: um aumento nos "limites naturais" do tempo de vida do organismo e a

preservação da funcionalidade jovial ao longo do tempo. Evidentemente, ninguém até hoje fez isso com as mutações nucleares, nem de fato com qualquer outra coisa. Infelizmente para fins de clareza científica, todas as intervenções antienvelhecimento bem-sucedidas que atualmente conhecemos em mamíferos mudam *muitas* coisas no organismo, desde enzimas antioxidantes, para manutenção de proteínas, até a atividade do sistema de descarte de lixo da célula. Isso nos impede de isolar qualquer *uma* dessas mudanças como a causa dominante do efeito antienvelhecimento, e assim também de isolar qualquer tipo específico de dano como sendo o contribuinte dominante para o envelhecimento. Animais sujeitos à restrição calórica, por exemplo, perdem uma quantidade significativa de massa óssea, mas ninguém pensa que esta perda é responsável pelo efeito antienvelhecimento da restrição calórica.

Entretanto, uma boa aproximação de um teste desse tipo foi publicada alguns anos atrás, na forma de ratos aos quais se tinha proporcionado genes que lhes permitiam produzir quantidades extras de uma enzima antioxidante (catalase), especificamente direcionada a diferentes partes de seu corpo.[6,7] Mencionei estes ratos em capítulos anteriores, mas vale a pena recapitular este estudo. A catalase destoxifica uma molécula oxidante abundante (peróxido de hidrogênio), de modo que pode potencialmente proteger o que está próximo a ela de pelo menos uma forma de dano. Colocar catalase nas mitocôndrias desses animais — o que reduziu significativamente o desenvolvimento de mutações de deleção no DNA mitocondrial — reduziu sua vulnerabilidade a diversas doenças relacionadas ao envelhecimento, e prolongou o tempo de vida *máximo* desses animais em cerca de 20%, sendo este o primeiro caso inequívoco de uma intervenção genética antioxidante com um efeito nesta medição essencial do envelhecimento em mamíferos. Porém, dar a esses organismos catalase direcionada ao núcleo — o que reduziu as mutações nucleares — não forneceu *nenhum* benefício em termos de expectativa de vida.

Um outro tipo de evidência que é frequentemente levantada para apoiar a ideia de que danos genéticos nucleares são fatores contribuintes para o envelhecimento é a existência dos chamados modelos de "envelhecimento acelerado" cujos sintomas emergem a partir de taxas aceleradas de acúmulo

de mutações nucleares. Esses modelos são animais com várias mutações inatas ou que sofreram agressões de fontes externas (como bombardeio com substâncias tóxicas ou radiação de raios X), que elevam o acúmulo de danos no DNA nuclear à medida que envelhecem por aumentar a taxa pela qual eles se formam ou por silenciar o maquinário que os repara. Isso inclui doenças humanas como a síndrome de Huntchinson-Gilford ("progéria") e a síndrome de Werner.

As vítimas dessas doenças, sendo elas bípedes ou quadrúpedes, frequentemente parecem-se em diversos aspectos com os idosos, sofrendo de patologias que podem ser assustadoramente semelhantes àquelas vistas quando os animais envelhecem, desde doenças ósseas e insuficiência cardíaca até pelos envelhecidos e catarata. Mas o fato dos *sintomas* de uma patologia anormal parecerem-se muito com os sintomas do envelhecimento "normal" não prova que os *mecanismos* dessa doença sejam a base dos mecanismos do envelhecimento, da mesma forma que um gramado molhado não prova que os mesmos mecanismos determinam os padrões de chuva e os sistemas regadores. Quase tudo que interfere com o equilíbrio normal do corpo mas demora um tempo para causar a morte se parece com um "envelhecimento prematuro"; a questão é se há alguma relação entre uma determinada alteração e o envelhecimento no resto de nós. O biólogo evolutivo Michael Rose, um geneticista da Universidade da Califórnia que criou drosófilas de lento envelhecimento e longa vida, apresenta este ponto sucintamente: "Muita gente pode matar algo antes, ao interferir com diversos mecanismos, mas para mim isso é como matar ratos com martelos: isso não demonstra que os martelos estão relacionados com o envelhecimento".

Como não temos esse tipo de evidência direta, normalmente dependemos de tipos de evidências mais indiretos e correlativos para determinar o envolvimento de um fenômeno no envelhecimento. Um é comparar a velocidade de acúmulo de algum tipo de dano em animais que envelhecem com velocidades diferentes (ou seja, do ponto de vista operacional: os "realmente velhos" de quais espécies finalmente sucumbem à morte "natural", após primeiramente perderem progressivamente a funcionalidade jovial, em diferentes idades cronológicas). Embora todos os animais acumulem mutações nucleares, a velocidade com a qual animais de vida

mais longa sofrem danos por radicais livres no DNA nuclear não está bem correlacionada com seus tempos de vida máximos (diferentemente da mesma velocidade em relação ao DNA *mitocondrial*, que se correlaciona com os tempos de vida).

É frustrante, não? Mas a boa notícia é que, pelo menos na minha opinião, as evidências disponíveis nos permitem concluir com certa confiabilidade que danos inespecíficos ao DNA nuclear *não* contribuem significativamente para o envelhecimento. Fiz um breve resumo sobre a argumentação que leva a esta conclusão no Capítulo 4; agora veremos a história inteira.

O que dá força à ideia de que as mutações nucleares são uma causa do envelhecimento é o fato de que as mutações que herdamos de nossos pais são grandes fatores de risco para uma ampla gama de doenças, incluindo doenças relacionadas ao envelhecimento como o câncer, ataques cardíacos e o mal de Alzheimer. O mesmo é, algumas vezes, verdadeiro para mutações que ocorrem em um ponto muito prematuro de nosso desenvolvimento, quando há tão poucas células na pequena bola que se transformará em um corpo humano que um dano no DNA nuclear de somente uma dessas células pode infectar quase nosso corpo inteiro com essa mesma falha.

Porém, a situação é bastante diferente após nascermos, que é quando *novas* mutações ocorrem e se acumulam com o passar do tempo, e assim, onde temos que focar quanto a um possível efeito das mutações nucleares como uma forma de *dano do envelhecimento* (em vez de uma fonte de *vulnerabilidade* inata a doenças do envelhecimento). Isso porque mutações somente se espalham de uma célula para outra quando o DNA da segunda célula é de fato derivado do DNA da primeira, como acontece quando (e somente quando) uma célula se divide e passa uma cópia de seu DNA para sua prole. Assim, enquanto que mutações *hereditárias* infectam todas as células de nosso corpo maduro (porque todas as nossas células maduras derivam de um único óvulo fertilizado mutante), mutações *relacionadas ao envelhecimento* ocorrem em nosso corpo maduro *em uma célula por vez*, como resultado de eventos aleatórios como a radiação que entra em um avião a uma grande altitude ou toxinas produzidas por esporos invisíveis de mofo na comida. Quaisquer mutações desse tipo só podem afetar a célula na qual ocorrem, além de seus descendentes.

Este fato limita em muito o potencial de mutações relacionadas ao envelhecimento tornarem-se prevalentes o suficiente em nossos tecidos a ponto de afetar o funcionamento. Muitas de nossas células — incluindo as que se localizam em tecidos onde o impacto do envelhecimento é mais claro, como o cérebro e o coração — não se dividem *de forma alguma* depois que amadurecemos, e portanto quaisquer mutações nessas células não têm continuidade. E mesmo em células que *de fato* se dividem — as células da pele, por exemplo, ou as células da parte de dentro do intestino — a taxa de divisão celular depois que amadurecemos é contrabalançada pela curta vida dos descendentes das células, de forma que as mutações de uma célula individual estão presentes em somente algumas células do corpo em qualquer momento específico e assim têm pouca chance de "tomar" o tecido no qual a mutação ocorre.

Além disso, mesmo antes de termos dados exatos sobre o tema, sabíamos que mutações de completo "silenciamento" seriam relativamente raras. Para começar, a maioria das mutações no DNA cria erros nas proteínas codificadas que, quando de fato afetam essas proteínas, somente as tornam *menos* efetivas, e não *completamente* disfuncionais. Mas mesmo em casos onde um gene é danificado tão intensamente que não pode ser usado como base para a fabricação da proteína, ou em que o produto que geraria seria inútil — ou até mesmo tóxico — *ainda assim* geralmente nenhum efeito nocivo ocorrerá, porque o dano será em um gene que *nem sequer estará sendo usado* naquela célula! Células individuais adquirem sua função especializada — células cardíacas, hepáticas, renais, da pele — ao desativarem a maior parte de seu DNA, deixando ativos somente aqueles genes que necessitam para realizar sua função específica. Em uma célula típica, somente cerca de um décimo do conjunto completo de genes de uma pessoa está ativo. Portanto, cerca de 90% dos genes em uma célula podem ser danificados de forma irreparável sem afetar-se em nada o funcionamento da célula.

E a situação é ainda melhor. Mesmo que a evolução seja econômica demais para permitir que as células fiquem desperdiçando seus recursos ao produzir proteínas que não são importantes para o funcionamento celular, a célula ainda assim pode sofrer a perda de muitas proteínas e continuar seguindo

em frente "mancando" sem prejudicar o corpo, e até contribuindo em algum grau na economia interna. Lembrem-se de que muitas pessoas nascem com essas mutações que afetam *todas as células* de seu corpo, incluindo todas as células onde aquela proteína é normalmente necessária para que realizem seus trabalhos, e essas pessoas ainda assim vivem por décadas. A mesma mutação ocorrendo somente em uma pequena *fração* das células de uma pessoa pode nem ser notada em um tempo de vida normal, sendo compensada pelo fato de que o resto das células é completamente funcional.

Mutações: poucas mas não dispersas

E de fato, o número real de mutações que se acumulam com a idade parece ser bastante baixo — baixo demais para ter efeitos sérios no envelhecimento do tecido no qual aparecem. Sabemos disso em grande parte graças ao trabalho de uma equipe encabeçada pelo professor de fisiologia Jan Vijg, hoje em dia do Instituto Buck de Pesquisa do Envelhecimento. O grupo de Vijg criou uma forma muito engenhosa de obter uma amostra representativa tanto da *quantidade* de mutações que se acumulam em diferentes tecidos com a idade, quanto do *tipo* geral de danos que ocorre.

O que o grupo de Vijg descobriu foi surpreendente para seus próprios integrantes e para muitos outros pesquisadores. Eles descobriram, primeiramente, que não havia nem de perto o suficiente das relativamente pequenas *mutações pontuais* (mutações de "uma letra" nas "palavras" ou "frases" de DNA) para realisticamente haver um impacto significativo no funcionamento geral do tecido ou no envelhecimento do organismo como um todo.

Além disso, de forma mais relevante, descobriram que o número de mutações em uma célula típica nem sequer aumenta entre o começo e o final da vida adulta em nosso tecido mais importante (o cérebro), e que a carga total de mutações só aumenta até algo entre o dobro e o triplo em *qualquer* tecido, mesmo ao chegar-se à velhice.[8,9] Isso pode parecer muito, até que se recorde de quantos genes existem na célula e quão poucas mutações estão presentes nas pessoas jovens. Duplicar ou triplicar um

pequeno número de mutações iniciais ainda deixa a célula com somente um pequeno número delas; e quando se considera quão poucas dessas mutações estão ocorrendo em genes de fato usados pela célula na qual ocorrem, quão poucas desse subgrupo de fato *desativam* (em vez de simplesmente inibir) uma função crítica da célula em questão, e quão pouco de uma atividade específica em uma célula específica pode de fato afetar o funcionamento geral de um tecido, um órgão, ou um animal inteiro, fica claro que um aumento nesse grau na verdade é mais como um inconveniente do que propriamente um golpe devastador no organismo em processo de envelhecimento.

Porém, Vijg imediatamente percebeu que isso não era um nocaute completo na ideia do envolvimento das mutações nucleares no envelhecimento, pois algumas mutações identificadas por seu grupo podiam causar efeitos muito mais severos do que a desativação de um único gene. Algumas delas, por exemplo, poderiam ter a forma de *deleções* — a remoção completa de grandes faixas de DNA, aniquilando-se muitos genes de uma vez só apesar do evento ser, em termos estritamente técnicos, um único evento de mutação. As deleções podem ocorrer quando duas quebras muito distantes ocorrem ao mesmo tempo no mesmo cromossomo, e os dados de Vijg mostraram que uma proporção significativa das mutações que se acumulam com a idade de fato envolve esses tipos de quebras, o que a princípio sugere que no aumento modesto do número total de mutações que ocorre com a idade está incluído um número significativo de deleções. Isso causaria um impacto muito maior do que sugeriria uma simples contagem da quantidade de mutações.

Entretanto, felizmente, ocorre que na maioria dos casos em que uma célula sofre duas quebras distintas no DNA, isso não leva de fato a deleções.[10] Metade deles são na verdade casos de fraturas ocorrendo em *dois cromossomos separados*, que não estão fisicamente conectados um ao outro e assim não constituem uma deleção — como se fossem cortados dois pedaços separados de barbante em suas respectivas metades e fossem trocados os pares dos pedaços, em vez de se fazer dois cortes no mesmo material e se descartar a porção entre os dois cortes. E mesmo nos demais casos, onde as duas quebras ocorrem no mesmo cromossomo, muitos dos incidentes são igualmente inofensivos, levando a mutações chamadas

inversões que realocam partes dos cromossomos mas geralmente deixam-nos intactos e funcionais.

Por esta e outras razões, poucos dos eventos que aparentam à primeira vista ser deleções parecem realmente propensos a causar um efeito muito maior na integridade genética real do que simples mutações pontuais.

Ao analisar as epimutações, as evidências disponíveis até o momento me fazem chegar à mesma conclusão. O tipo mais estudado de epimutação são alterações de *metilação* — uma alteração química nos genes que os impede de serem expressos. De fato descobriu-se que ratos[11] e humanos[12] de meia-idade têm mais alterações nos seus padrões de metilação do que organismos imaturos, mas não está claro que esta tendência continue a se intensificar à medida que o organismo envelhece (o que seria necessário para ser considerada uma forma verdadeira e estável de dano molecular do envelhecimento). Em vez disso, ao passarem os organismos da idade adulta à velhice, a alteração de epimutação de metilação pode parar de acelerar e inclusive até desacelerar. Isso poderia significar, por exemplo, que as alterações observadas de metilação ocorrem no começo da vida do organismo, mas que sua frequência é mantida subsequentemente em níveis toleráveis através de mecanismos de reparo ou até mesmo pela eliminação de células inaceitavelmente anômalas, em vez de se acumular com a idade da mesma forma que os AGEs com ligações cruzadas ou as mutações mitocondriais se acumulam. Tão importante quanto, da nossa perspectiva de possíveis criadores de intervenções, não há evidências de que as alterações observadas de metilação causem nenhum problema funcional real ao longo de toda a vida.

Ao juntar-se tudo isso, conclui-se que parece haver um aumento especialmente pequeno nas mutações que ocorrem em células que estão envelhecendo — e daquelas que ocorrem, novamente é bom notar, muito poucas de fato afetarão a funcionalidade da célula.

Os tempos (não os genes) estão mudando

Os estudos de Vijg daquele período, e os de alguns de seus predecessores, avaliaram o impacto das mutações no envelhecimento medindo a frequência real com a qual os genes são estruturalmente alterados durante o envelhecimento. Mas há um outro tipo de evidência à qual frequentemente se recorre para apoiar-se o papel das mutações no envelhecimento: estudos de expressão gênica. A partir do final da década de 1990, os cientistas tiveram à disposição uma nova tecnologia informalmente conhecida como "chips de genes" para estudar a *atividade*, em vez da estrutura, de quase todos os genes nas células de tecidos. Isso permitiu que fossem realizados estudos comparativos entre animais mais envelhecidos e mais jovens — incluindo humanos.[13]

Os resultados mostraram claramente que há alterações bastante substanciais na expressão gênica nas células de animais em processo de envelhecimento. Este resultado frequentemente foi interpretado incorretamente como uma prova da importância das mutações no envelhecimento, porque assumia-se que as alterações de expressão gênica eram o resultado de mutações nos próprios genes. Esta ideia recebeu algum aparente apoio a partir de evidências de que as alterações na expressão gênica ocorrem junto com a manifestação de marcadores de danos por radicais livres "pré-mutagênicos" nos genes — danos que ainda podem ser reparados na sua atual forma, mas que podem progredir e se tornar mutações completas se não forem reparados corretamente.

Porém, há uma explicação muito mais simples para estas alterações, que é simplesmente que a expressão gênica *de fato* muda — não só com o envelhecimento, mas o tempo todo. Nossas células estão em um estado de adaptação dinâmica contínua ao ambiente à sua volta, alterando a expressão gênica em resposta a novas condições o tempo todo. Toda vez que o corpo precisa responder ao ambiente, a expressão dos genes envolvidos nessas respostas é alterada.

Assim, com as células e os tecidos adquirindo danos do envelhecimento que afetam sua funcionalidade normal e jovial, o corpo se adapta às circunstâncias modificadas da melhor forma que pode. À medida que o estresse oxidativo cresce com o acúmulo de células que foram tomadas por mitocôndrias mutantes, as células aumentam a atividade dos genes que

produzem antioxidantes protetores e fatores de "choque de calor" que ajudam a reparar alguns dos danos decorrentes nas proteínas. Quando o aumento do estresse oxidativo leva as artérias a ficarem infiltradas com LDL danificado por radicais livres, as células no entorno produzem mais fatores inflamatórios para atrair macrófagos para eliminar os resíduos tóxicos. Quando o coração endurece ao ficar repleto de proteínas com ligações cruzadas, o corpo produz mais enzimas de "remodelamento" que ajudam a degradar o tecido velho na esperança de abrir caminho para um material de reposição novo e intacto.

Além disso, mudanças no ambiente celular causadas pelo envelhecimento também podem interferir na expressão gênica normal. Em alguns casos, efeitos desse tipo são facilmente observados: o estresse oxidativo inibe diretamente a expressão de alguns genes, por exemplo. Mas também há alguns outros efeitos mais sutis ocorrendo. Por exemplo, vocês devem se lembrar de que radicais livres, além de serem produzidos como simples efeitos colaterais dos processos metabólicos, também são produzidos *intencionalmente* como moléculas de sinalização em diversos sistemas dentro e fora das células. Quando os níveis de radicais livres crescem nas células de organismos em processo de envelhecimento, o estresse oxidativo excessivo distorce esses mesmos caminhos de sinalização, introduzindo "ruído" neles. Isso pode por sua vez resultar em alterações metabólicas e de expressão gênica inapropriadas quando a célula responde erroneamente a mensagens mal-entendidas, abafadas ou falsas do (ou sobrepostas ao) sistema.

E por aí vai. O ponto é que as alterações relacionadas ao envelhecimento na expressão gênica observadas em estudos de tecidos não são uma *causa* do envelhecimento, mas uma *resposta* adaptativa (e algumas vezes mal-adaptativa) a ele. Alterações na expressão gênica de células que são objeto de ataques de radicais livres podem ocorrer não porque o ataque danificou os genes cujos níveis de expressão são alterados, mas porque um aumento no estresse oxidativo faz com que a célula modifique seu metabolismo para poder seguir em frente em face deste problema.

Agora vocês podem estar pensando que neste ponto estou me precipitando. Até agora, expliquei como alterações na expressão gênica *podem* ser uma

resposta compensatória ao envelhecimento em vez de uma causa do envelhecimento — mas certamente não demonstrei que essas alterações *são*, em sua grande maioria, respostas e não causas. Mas é fácil perceber que devem ser respostas, porque são *coordenadas*. A única razão pela qual os estudos que estou citando foram capazes de detectar uma alteração na expressão de um determinado gene é que ela estava ocorrendo em *grande parte* das células dentro do tecido em análise. Mutações e epimutações, ao contrário, afetariam um gene em uma célula e um gene diferente em outra célula.

Essa alteração coordenada da expressão gênica em resposta ao envelhecimento é demonstrada mais claramente em estudos de chips de genes que comparam animais com envelhecimento normal com aqueles submetidos à restrição calórica,[14,15,16] que é, lembrando novamente, a única intervenção atualmente disponível que desacelera o envelhecimento em mamíferos, com exceção da manipulação genética. Esses estudos mostram que a maior quantidade de alterações da expressão gênica ocorridas com o envelhecimento acontecem nas instruções para proteínas antioxidantes, inflamatórias, remodeladoras e de choque de calor — exatamente as que são necessárias para responder aos danos causados pelo envelhecimento. Eles também mostraram que a restrição calórica não só desacelera, mas *reverte* muitas dessas alterações quando é implementada numa fase avançada da vida. Isso mostra que as alterações na expressão gênica não podem ser o resultado de mutações, porque apesar da restrição calórica poder desacelerar o acúmulo de mutações e outros danos do envelhecimento, ela não pode desfazer danos que já tenham sido infligidos. Em vez disso, ela reduz as fontes de danos que estão levando a alterações na expressão gênica, reduzindo a produção de radicais livres nas mitocôndrias, diminuindo o acúmulo de células com mitocôndrias mutantes, baixando a glicose no sangue de forma a evitar as ligações cruzadas de glicação e assim por diante. Ao modificar-se o ambiente pró-envelhecimento das células, elas reduzem as adaptações de expressão gênica a esse ambiente.

Esse tipo de lógica levou algumas pessoas, entre as quais a equipe de Vijg é novamente proeminente, a conduzir estudos muito mais complexos para avaliar a variação da expressão gênica *de uma célula para outra* em

animais velhos em comparação com animais jovens. Descobriu-se que esta variação aumenta muito com a idade.[17] Em face disso, essa variabilidade aumentada não parece propensa a ser o resultado dos tipos de adaptação que são responsáveis pelo padrão dominante de alterações da expressão gênica relacionadas ao envelhecimento sobre os quais estávamos falando agora há pouco, porque as condições que os criam — e as respostas adaptativas necessárias para manter o funcionamento sob sua influência — são mais ou menos as mesmas em uma célula e outra em um determinado tecido.

Entretanto, há muitas alternativas para se explorar antes de já saltarmos à conclusão de que este aumento na diferença de expressão gênica entre uma determinada célula em processo de envelhecimento e suas vizinhas seja o resultado de *mutações* (ou epimutações). Ele pode ocorrer devido a algum outro fator de estresse relacionado ao envelhecimento, por exemplo. A equipe de Vijg descobriu que podia reproduzir o aumento da variabilidade expondo as células em cultura ao estresse oxidativo — e novamente, o estresse oxidativo prejudica a capacidade das células de retransmitir sinais dentro de si mesmas. Tais perturbações poderiam levar ao fracasso em responder a sinais vindos do ambiente da célula — seja de moléculas de sinalização locais de suas vizinhas, seja de sinais mais propriamente de "divulgação" como hormônios e outros fatores. O efeito disso naturalmente variaria de uma célula para outra, porque ele resulta do ruído na sinalização intracelular e intercelular, mas se o estresse oxidativo fosse removido, a variabilidade poderia retornar ao seu nível original.

A variabilidade entre células vizinhas pode também resultar de *outros* tipos de danos que se acumularam, aleatoriamente, em diferentes graus entre uma célula e outra: perda de telômero em uma célula, altos níveis de AGEs em outra, e a presença de mutações mitocondriais (sem mutações nucleares) em uma terceira célula. Intuitivamente, percebe-se que as alterações de expressão gênica necessárias para aumentar a degradação de proteínas repletas de AGEs na superfície de células de músculo cardíaco seriam bastante diferentes daquelas ocorrendo em resposta a lixo acumulado dentro delas. Quando células vizinhas sofrem diferentes níveis de diferentes tipos de danos moleculares, elas criam diferentes respostas adaptativas de expressão gênica, tanto para contrabalançar os efeitos do dano em seus processos metabólicos contínuos quanto para, em muitos casos, tentar

repará-lo. Tais efeitos foram observados a nível celular em nematódeos,[18] e estudos preliminares sugerem que fatores similares podem ter influência em aumentos da variabilidade da expressão gênica em ratos, e também em humanos.[19]

Além disso, tais danos podem enviar ondas de impacto para fora da célula na qual ocorrem, o que causará alterações na expressão gênica de células próximas ao tentarem lidar com este impacto. Considerem a senescência celular, que analisei no Capítulo 10. A ativação do programa de senescência certamente mudará a expressão dos genes na célula senescente em comparação com suas vizinhas, mas também mudará o perfil de expressão dessas vizinhas por elas responderem à torrente de fatores de crescimento, sinais inflamatórios e proteínas de remodelamento que ela produz. Células mais próximas à célula senescente serão mais afetadas do que as células mais distantes.

É importante notar que essas alterações diferenciariam as vizinhas de uma célula senescente *tanto* dessa célula "culpada" original *quanto* das outras células que não são diretamente afetadas por sua secreção de compostos. Dando o exemplo mais óbvio, fatores de crescimento secretados por uma célula senescente ativarão programas de replicação em células próximas. Esses programas, executados por alterações na expressão gênica, foram permanentemente desligados na própria célula senescente, e estão inativos em células longe o suficiente da célula senescente para evitar sua influência.

O mesmo aconteceria em relação a células que tivessem sofrido qualquer um entre diversos outros problemas. E esse tipo de variação pode fluir no sentido oposto também. Ou seja, além de haver células *danificadas* causando estragos em suas vizinhas ao exportar suas próprias desgraças internas, células *saudáveis* podem se comunicar com as danificadas de forma a mantê-las funcionando mais normalmente. O caso deste tipo mais bem estudado é o câncer.[20,21] Uma única célula pode conter mutações que a princípio levariam a um comportamento maligno, mas ainda assim ser mantida sob controle por suas vizinhas, que podem para isso realizar uma série de atividades, desde inibir sua proliferação (a chamada *inibição por contato*) até induzir a apoptose. Assim como com todas as outras mudanças

adaptativas, a necessária produção de substâncias para impor este controle requer alterações na expressão gênica que diferenciarão as células que estiverem trabalhando para manter sua vizinha antissocial sob controle tanto da célula que se tornaria câncer quanto das células não cancerosas em outros lugares do tecido.

Portanto, mesmo o fato de haver diferenças maiores na atividade de genes entre células vizinhas nos tecidos de animais velhos (ao se comparar com os dos animais jovens) não necessariamente coloca a culpa nas mutações nucleares. Além disso, muito da variabilidade observada é algo *bom*, constituindo os distintos esforços (mesmo que em última instância possam ser em vão) de cada célula para preservar sua integridade sob a carga específica dos danos do envelhecimento que cada uma delas enfrenta.

Se, então, as alterações de expressão gênica relacionadas ao envelhecimento não surgem de um aumento significativo de mutações nucleares, mas na verdade são o resultado de outros tipos de danos (e de tentativas, bem-sucedidas ou não, das células seguirem em frente normalmente em face deles), a resposta adequada de engenharia é deixar as mutações nucleares em paz, e focar nossa atenção no culpado *real* pela desregulação genética relacionada ao envelhecimento: os danos do envelhecimento que forçam nossas células a se debater em tentativas cada vez mais desesperadas, desorganizadas e aterrorizadas de "manter a cabeça acima do nível da água" no processo de envelhecimento. Uma vez que nossas células não estiverem mais sofrendo com o massacre de problemas que vão desde mutações mitocondriais até ligações cruzadas de AGEs e acúmulo de gordura visceral, espera-se que seus perfis de expressão gênica se normalizem, porque tanto elas quanto seu ambiente estarão normalizados — de volta a um estado jovial de funcionalidade.

Ironicamente, pode ser precisamente depois de termos eliminado todas essas fontes de danos que as mutações no DNA nuclear podem, em algum momento, começar a contribuir para a morte relacionada ao envelhecimento. As evidências mostram somente que as células acumulam relativamente poucas mutações no DNA nuclear, e que essas mutações têm um efeito relativamente pequeno no sentido de impedir o funcionamento celular *dentro de um tempo de vida normal*. Mas o que aconteceria se este

tempo de vida fosse prolongado em séculos, com a mesma quantidade de danos metabólicos ocorrendo em nosso DNA, e com nossos maquinários de replicação e reparo de DNA sendo não mais perfeitos do que são hoje? Pode muito bem acontecer que efeitos sutis demais para chegarem a um estágio patológico em aproximadamente nove décadas possam se acumular até se tornarem uma ameaça real em um prazo maior.

Entretanto, não precisamos nos preocupar com isso *agora*. Como expliquei no Capítulo 9 em relação aos AGEs com ligações cruzadas, um dos alicerces da abordagem de engenharia para o desenvolvimento da biotecnologia antienvelhecimento é que não precisamos consertar todos os possíveis tipos de danos de uma só vez — somente precisamos fazer um trabalho suficientemente bom no sentido de eliminar aquelas agressões que contribuem significativamente para a fragilidade relacionada ao envelhecimento dentro da atual expectativa de vida. Assim que conseguirmos isso, nossos corpos permanecerão joviais durante os anos nos quais estão hoje em dia sofrendo um lento declínio rumo à deterioração. Algumas formas de danos moleculares que não estão nos causando problemas agora começarão então a alcançar o patamar após o qual começará um declínio funcional significativo.

Neste ponto será necessário que a próxima geração de terapias SENS seja introduzida, para reparar esses danos que só então se tornarão patológicos (e em alguns casos que só terão sido identificados recentemente) segundo os mesmos critérios. Felizmente, nossas vidas prolongadas nos darão tempo para observar esses danos se acumulando em nossos corpos, e no daqueles animais de vida mais curta cuja vida tenha sido prolongada em laboratório, tendo assim sua juventude renovada, com o mesmo tratamento — e com o passar do tempo, criaremos ferramentas cada vez melhores para identificar esses novos danos e desenvolver armas para combatê-los. O ponto chave é passar pelas barreiras que nos retêm *hoje*, e depois estarmos prontos para quebrar as novas barreiras quando estas se aproximarem. De acordo com todas as evidências disponíveis, as mutações nucleares não são ainda um obstáculo desse tipo — mas podem muito bem ser um no futuro.

A exceção que confirma a regra

Até agora neste capítulo, expliquei que uma das razões para não nos preocuparmos muito com as mutações no DNA nuclear é que mesmo as que são de fato nocivas às células geralmente o são em baixa intensidade, e mesmo quando o são em alta intensidade, os danos que infligem são em sua maior parte restritos a uma ou algumas células, de forma que qualquer desleixo que suas disfunções causem pode ser compensado por outras células do tecido. Mas existe, evidentemente, uma exceção extremamente importante a esta regra: o câncer. O câncer é notoriamente uma doença relacionada às mutações no DNA nuclear (embora, como vimos, geralmente seja necessário mais do que *somente* mutações para transformar uma célula anormal em um câncer completo). E a incidência de câncer claramente aumenta com a idade.

Em breve exporei como penso que podemos realmente vencer o câncer. Porém, primeiro vou explicar por que o câncer é o motivo pelo qual existem nossas aparentemente "desnecessárias" fortes defesas contra o acúmulo de mutações nucleares.

Primeiramente, vamos lembrar que um dos motivos do câncer ser um adversário tão formidável é que inúmeras mutações diferentes podem contribuir para o processo do câncer. Uma pane em qualquer um dos muitos sistemas que protegem o corpo contra o câncer — como mutações que levem à formação de uma proteína "supressora de tumor" de senescência ou apoptose defeituosa, à produção excessiva de um receptor celular para sinais de crescimento ou à reativação de um gene suprimido que codifica a telomerase — pode ser um passo essencial no caminho longo e sinuoso que leva uma célula saudável a se tornar uma renegada.

Como ocorre com todas as outras causas de morte relacionadas ao envelhecimento, o nível de proteção que se formou evolutivamente contra mutações potencialmente causadoras de câncer é limitado pelo custo de criar-se e manter-se o maquinário necessário para alcançar-se esta proteção. Por um lado, não faz sentido "colocar todos os ovos" de um organismo na "cesta" de ser tão resistente contra os processos do envelhecimento de forma que ele possa continuar jovem e saudável por 200 anos se há grandes chances de que irá morrer de frio, fome ou doenças ou se tornar o almoço de algum outro organismo em sua terceira década; esses recursos seriam

melhor gastos em pelagem mais quente, garras mais afiadas ou simplesmente um período de gestação mais curto. Mas por outro lado, o animal *de fato* precisa continuar internamente intacto pelo tempo que razoavelmente espera-se que sobreviva a essas ameaças do ambiente externo, porque cada ano de juventude é mais uma oportunidade de espalhar os genes. Se estiverem em dúvida quanto a isso, voltem e releiam o Capítulo 3.

Com essas prioridades opostas, a seleção natural se esforçará para criar maquinários que forneçam proteção contra mutações potencialmente cancerosas rigorosamente o suficiente para manter o câncer afastado pelo menos durante o tempo que o organismo tiver uma boa chance de superar invernos, guerras e ataques de predadores. Entretanto, exatamente por causa da natureza da ameaça do câncer — o fato de tantas mutações *diferentes* poderem contribuir para o câncer — o corpo não pode arcar com os custos de "escolher a dedo" os genes que irá proteger. A única defesa eficaz contra o câncer é proteger a integridade de *todos os genes que possuímos*.

Então este é o motivo pelo qual novas mutações nucleares relacionadas ao envelhecimento são tão raras — e por que possuímos um sistema tão elaborado para supervisionar o reparo da síntese de DNA que protege todos os nossos genes, apesar do fato da grande maioria das mutações ter efeitos negligenciáveis na economia geral do corpo. Para proteger o organismo adequadamente contra o câncer, a evolução consegue o melhor custo-benefício a partir de um sistema no qual *cada um* dos genes recebe o tipo de proteção antimutação de alto nível que poderia-se pensar que estaria reservada para alguns poucos genes privilegiados, específicos para funções essenciais e prevenção de câncer.[22,23]

O desafio de 2015

Esta análise mostra que não precisamos conseguir lidar com *todas* as mutações a fim de desenvolver um conjunto de intervenções amplo o suficiente para resultar nos primeiros grandes prolongamentos do tempo de vida humano. Minha compreensão deste fato foi crucial no

desenvolvimento inicial da plataforma SENS lá pelo ano 2000, porque mostrou-me que o escopo efetivo do problema das mutações nucleares era em um certo sentido muito menor do que eu temia a princípio. Ficara claro para mim que, em sua maior parte, o acúmulo de mutações nucleares relacionado ao envelhecimento é basicamente inofensivo durante o curso de um tempo de vida atualmente normal: a velocidade de seu acúmulo é absolutamente insuficiente para contribuir significativamente para o declínio relacionado ao envelhecimento. Porém, precisamos de fato enfaticamente confrontar a enorme exceção a esta regra: o câncer. Em princípio, podemos simplesmente ignorar as mutações nucleares *se, e somente se,* conseguirmos encontrar uma forma verdadeiramente efetiva de nos proteger contra esta doença fatal.

Essa questão é de altíssima importância. O câncer é um ponto essencial para a criação de um organismo que não envelheça. Podemos quebrar os grilhões celulares dos AGEs, libertar nosso cérebro e nosso coração das teias de amiloide, limpar os interiores sujos de nossos lisossomos, e ser bem-sucedidos em todo o resto — mas se não conseguirmos fazer um grande avanço contra esta doença específica, ainda teremos a perspectiva de morrer na metade de nossa nona década de vida.

Se estiverem dando atenção aos relatos da imprensa popular quanto ao progresso da Guerra contra o Câncer, podem estar se sentindo agora muito menos inquietos do que deveriam. A mídia, e também os cientistas e burocratas sobre os quais ela noticia, adoram anunciar em alto e bom som cada avanço (na verdade, cada *indício* de um avanço) no tratamento do câncer. Há tantas notícias sobre possíveis novos tratamentos para o câncer que poderia-se muito bem pensar que já estamos bastante perto do dia em que finalmente teremos dominado o câncer. Isso ocorre especialmente levando-se em conta as terapias de câncer direcionadas sobre as quais falei no Capítulo 10 — terapias que geralmente são, ou pode-se prever que serão, muito mais seguras e efetivas que os bisturis, as toxinas e a radiação que têm sido a base do tratamento do câncer há décadas.

E vocês não seriam os únicos a pensar assim, não estando nem sequer discordando da corrente científica dominante. Em 2003, ninguém menos do que o Dr. Andrew von Eschenbach, diretor do Instituto Nacional do Câncer

(NCI) dos EUA, notoriamente apresentou um objetivo ambicioso, mas (segundo ele) realista, para sua organização: eliminar o sofrimento e a morte por câncer até o ano de 2015. O Dr. von Eschenbach não estava simplesmente colocando seus sonhos caprichosamente em palavras: ele estava apresentando sua avaliação sóbria do que a comunidade científica mundial, encabeçada pelo NCI, poderia alcançar em pouco mais de uma década. Isso tornou-se o objetivo principal do Instituto: "O Desafio da Meta de 2015". Este cronograma está agora tão incorporado na organização que é simplesmente chamado de "2015", sem explicações adicionais necessárias — da mesma forma que um dia falamos sobre o "bug do milênio".

Acredito que esta meta é totalmente não realista — e que somente surgiu pela falta de reconhecimento das falhas em seus pressupostos. Em primeiro lugar, e muito explicitamente, "não significa 'curar' o câncer mas, em vez disso, eliminar muitos cânceres e controlar os outros, de forma que as pessoas possam viver com — e não morrer de — câncer".[24] Se viável, este seria um objetivo médico perfeitamente legítimo, pois ter o câncer sob o mesmo nível de controle que temos hoje em dia sobre a diabetes tardia ou a AIDS (com as doenças ainda existindo mas sendo tão bem controladas que os pacientes podem ter vidas quase normais) representaria uma enorme redução de morte e sofrimento humanos causados por uma doença terrível.

Porém, o câncer é fundamentalmente diferente dessas doenças de uma forma que inviabiliza seu "controle" crônico. A diabetes e a hipertensão podem ser mantidas em níveis seguros e controláveis justamente porque são doenças essencialmente estáveis. Diferentemente, o que faz do câncer um inimigo tão temível é que é uma doença que está constantemente *em evolução*, uma colmeia de inventividade genética que continuamente encontra novas e melhores maneiras de superar inteligentemente nossas tentativas de controlá-la. Relegar o câncer ao nível de uma doença crônica é uma ideia que só poderia ser em algum momento considerada se fossem completamente ignorados os princípios básicos da seleção natural.

As células cancerosas são caracterizadas por uma imensa instabilidade genética, o que resulta em grande parte do fato de quase todas se originarem de mutações em um ou mais dos "guardiões do genoma" — os genes que

verificam a existência de mutações e regulam o reparo dos danos no DNA ou a ativação das programações de senescência e apoptose. Sem esta vigilância e manutenção constantes, permite-se que os danos aleatórios que as células sofrem todos os dias tornem-se mutações completas, e o processo se realimenta à medida que mais genes regulatórios são perdidos.

Muitas dessas mutações são fatais para a célula cancerosa, mas algumas delas resultam em proles viáveis que são somente *diferentes* de suas genitoras e meias-irmãs. E é aí que a seleção natural entra em ação. As células cancerosas, por definição, reproduzem-se em uma velocidade extraordinária. Elas jogam seus filhos bastardos no mundo e deixam a sobrevivência dos mais aptos reinar. O sistema imunológico ou os oncologistas logo tentam usar sua melhor arma contra o tumor, explorando os pontos fracos no metabolismo das células cancerosas: por exemplo, sua dependência de determinados fatores de crescimento, sua necessidade do gene da telomerase estar reativado ou sua "fome" por ácido fólico. Entretanto, dentro de um único tumor existe uma população de células tão incrivelmente variada, cada uma com sua própria combinação de genes normais e anormais, que pelo menos *algumas* dessas células quase sempre arranjam um jeito de sobreviver a qualquer ataque *específico*: uma maior capacidade de destoxificar uma toxina específica, ou uma forma alternativa de manter seu crescimento abastecido quando algum caminho específico de transdução de sinal é desativado.

O resultado é que acaba não importando se uma determinada terapia mata 99% das células de um tumor. Em algum lugar dentro de seu cerne esconde-se a sombria genitora de uma "linhagem" do câncer com uma nova mutação que lhe permite sobreviver à droga que destruiu suas primas. O crescimento furioso desta célula fundadora continua mesmo quando dizimamos suas primas, ou recomeça quando o paciente não pode mais suportar o estresse do tratamento. Suas descendentes permanecem de pé após a agressão e, portanto, são *selecionadas para sobreviver pela própria força que matou suas primas*. Quando o tumor decorrente torna-se grande o suficiente para que o detectemos, atacamos o que parece ser o mesmo câncer no mesmo paciente usando o mesmo tratamento, mas desta vez os antigos truques não funcionam. Há realmente muita verdade quando se diz que não se pode ludibriar a evolução.

Enquanto eu estava sentado refletindo sobre tudo isso logo após meu momento "eureca!" original das SENS na virada do milênio, uma formulação sombria do problema cristalizou-se na minha mente. *Não é meu objetivo* — pensei — *ganhar tempo para o câncer*.

Fazendo o câncer desfalecer

Sobriamente, contemplei meu próprio desafio quanto ao câncer: desenvolver um tratamento para o câncer que nos mantivesse livres clinicamente do câncer pelo mesmo tempo que as outras terapias SENS nos mantivessem livres de outras doenças relacionadas ao envelhecimento. O raciocínio esboçado há pouco imediatamente eliminava todas as abordagens existentes, que nos fazem lutar uma batalha após a outra contra um inimigo que tem a força implacável da evolução do seu lado — uma guerra na qual podemos ganhar batalhas individuais mas na qual estamos fadados a ser por fim derrotados.

A solução me ocorreu em março de 2002 enquanto eu tomava uma cerveja em um café na Itália. Da mesma forma que minha mente agira naquela noite na Califórnia em 2000, ela agora avançava para uma ideia que era em alguns sentidos completamente óbvia, e mesmo assim levava inexoravelmente a conclusões revolucionárias. Para derrotar o câncer, percebi, precisaríamos de uma terapia que não dependesse de *nada* de que o câncer pudesse escapar através de uma alteração na expressão gênica impulsionada por uma mutação. Assim, qualquer solução teria que ter três características para ser viável. Primeiro, necessariamente envolveria negar às células cancerosas o acesso a alguma ferramenta que fosse *absolutamente indispensável* para a sobrevivência de *qualquer* câncer, de forma que não conseguissem simplesmente compensar sua perda alterando algum outro caminho de expressão gênica através da mutação de seus genes. Segundo, seria necessário remover o acesso a esta ferramenta de uma forma que nenhuma mutação conseguisse *restabelecê-lo*. E terceiro, esta ferramenta teria que ser uma que nossos tecidos normais não cancerosos pudessem viver sem.

Rapidamente percebi qual era a ferramenta que eu queria travar: a telomerase. Mencionei esta enzima no Capítulo 10 quando falei sobre as células senescentes; agora é hora de explorá-la mais detalhadamente. Nosso DNA vem equipado com um trecho de DNA sem significado (com informações que são apenas "ruído") chamado *telômero*. Os telômeros estão para os nossos genes assim como o trecho curto e silencioso da fita plástica, no começo de uma fita cassete de música, está para as músicas nessa fita: eles dão ao "toca-fitas" (o maquinário de replicação de DNA) algo para se prender e avançar, de forma que não pule a informação essencial no começo da primeira "música" (gene) da fita cassete.

Uma diferença chave entre os telômeros e a parte inicial das fitas cassete é que esta parte inicial permanece intacta enquanto a fita cassete permanecer intacta, enquanto que os telômeros tornam-se ligeiramente mais curtos toda vez que a célula se replica ou é atacada por agentes nocivos como radicais livres. Se não fosse pela telomerase, este encurtamento gradual levaria por fim à perda completa dos telômeros em células que se replicam frequentemente durante a vida dos organismos, e assim à erosão gradual dos próprios genes. A telomerase periodicamente aumenta o comprimento do telômero antes dele se tornar curto demais.

Assim como ocorre com todos os nossos outros genes, a informação de DNA que codifica a enzima telomerase está presente em todas as nossas células; entretanto, como essa enzima só é necessária após uma série de divisões celulares terem ocorrido, ela não é necessária na maioria das células na maior parte do tempo, ou até mesmo nunca acaba sendo necessária, de modo que fica desligada. Esta ampla ausência da necessidade de telomerase é usada pela evolução como um componente chave de nossa defesa contra o câncer, porque haver um limite para o tamanho e a renovação dos telômeros evita que nossas células se repliquem indefinidamente — o que é a característica crucial do câncer.

Tornar-se um câncer completo (em vez de uma célula com uma única mutação *potencialmente* ameaçadora, o que é um fator de risco genético para *se tornar* um câncer) requer o acúmulo de cinco a dez mutações, e estatisticamente isso requer múltiplas rodadas de divisão e seleção de células. A matemática é complexa, mas o consenso é que para representar

uma ameaça à vida, os cânceres têm que se replicar pelo menos de 200 a 300 vezes, embora um tumor clinicamente relevante contenha "somente" um milhão de *milhões* (um "1" seguido de 12 zeros) de células, o que pode ser alcançado através de "somente" cerca de 40 divisões se a célula originária contiver desde o início todas as mutações necessárias. E para serem genuinamente malignos (ou seja, para serem os fundadores de uma colônia de células cancerosas que se espalha pelo corpo, e não de um tumor localizado que poderia ser simplesmente removido com uma cirurgia e ser esquecido), os cânceres precisam ser capazes de manter a alta velocidade de sua replicação ainda mais prolongadamente. A reprodução frenética das células cancerosas é também uma parte essencial de sua capacidade de escapar de nossos ataques, porque ela é essencial para o desenvolvimento evolutivo de novas soluções para os desafios que impomos a elas.

Não é surpresa nenhuma, portanto, que mutações que liberam a telomerase das restrições repressivas impostas a ela em células normais sejam encontradas em mais de 90% dos cânceres. Os outros 10% também têm uma forma de renovar o telômero — um mecanismo pouco compreendido chamado de "Alongamento Alternativo dos Telômeros" (ALT), o qual analisarei um pouco mais à frente. De qualquer forma, sem uma maneira de renovar o telômero, a aguerrida multiplicação das potenciais células cancerosas rapidamente se paralisa ao alcançar o final de sua "corda" de telômero, e acabamos ficando com um caroço minúsculo (e em geral de vida curta) em nosso corpo em vez de uma doença mortal e maligna.

Se, então, retirássemos essa ferramenta específica das mãos dos cânceres, extinguiríamos quaisquer aspirantes a câncer que desenvolvêssemos antes de que se tornassem mortais — na verdade, antes de que muitos deles se tornassem cânceres reais, porque não teriam a oportunidade de sofrer o conjunto completo de eventos mutacionais necessários para dar origem ao tipo de célula renegada que realmente pode representar uma ameaça para o corpo.

É claro que estou longe de ser o primeiro a pensar sobre este problema de forma tão aprofundada. Diversas empresas de biotecnologia — sendo a mais proeminente dessas a Geron, que foi a primeira a ter um nome reconhecido ligado à pesquisa com telômeros — estão trabalhando para

desenvolver fármacos anticâncer com funcionamento ligado à desativação da telomerase. Entretanto, esses remédios têm o mesmo problema de todas as outras abordagens baseadas em fármacos que afetam a expressão gênica: eles agem como uma força da seleção natural contra uma doença que tem a evolução à sua disposição. Um inibidor de telomerase mataria as células cancerosas nas quais ele efetivamente desativasse a enzima (e nas quais o ALT não tivesse entrado no lugar da telomerase), mas deixaria para trás qualquer célula que tivesse mutações que lhe permitissem continuar a renovar seu telômero em presença desse inibidor. Células cancerosas diferentes podem conter inúmeras variações, o que as leva a escapar dos efeitos do fármaco. Algumas simplesmente intensificariam sua atividade de telomerase ainda mais; algumas melhorariam a atividade de enzimas de metabolização de fármacos que degradam o inibidor; outras alterariam suas proteínas da superfície celular de formas que tornariam mais difícil para o fármaco penetrar dentro da célula. Independentemente do mecanismo, se somente uma célula cancerosa conseguir evitar os efeitos de um fármaco desse tipo, ela pode representar a semente para o florescimento renovado do tumor em uma primavera sombria.

Portanto — novamente — não havia sentido nenhum em fazer o trabalho pela metade. Se vamos retirar a telomerase das mãos das células cancerosas — pensei — temos que *realmente* levá-la embora. E havia somente uma forma que eu conseguia imaginar para se realizar isso confiavelmente: deletar o gene que a codifica.

A evolução pode, é claro, criar novos genes completos — mas leva um tempo muito, muito longo fazer isso. Na verdade, muito poucas alterações evolutivas realmente envolvem a criação de novos genes, ou mesmo a remoção de genes velhos, justamente por ser tão difícil realizar essas coisas: em vez disso, a evolução encontra novas formas de regular genes velhos, ou encontra novas funções para produtos de genes que não sejam aquelas para as quais originalmente se desenvolveram evolutivamente.[25] Assim, por exemplo, o cristalino dos olhos é feito de proteínas transparentes e flexíveis chamadas *cristalinas*, as quais poderia-se crer que não têm um propósito além de ser usadas para focar a luz. Entretanto, elas existem no sistema nervoso das ascídias (um tipo de animal invertebrado marinho), onde fazem parte de um órgão que identifica a direção "para baixo" sentindo a

gravidade. O gene, evidentemente, está presente em todas as células do corpo, e uma mutação em uma protocélula ocular de um de nossos ancestrais que carregava esse gene pode ter feito com que fosse expresso lá, onde anteriormente ficaria desativado, fazendo com que a proteína ficasse disponível para deixar a luz passar para dentro. E nosso genoma não contém genes similares aos da telomerase, prontos para sofrer mutações para substituí-la, por demanda do câncer.

Portanto, *apagar* o gene da telomerase, diferentemente de tentar *inibi-lo* de alguma forma, seria um caminho quase absolutamente seguro para desativar as células cancerosas permanentemente (novamente é bom lembrar: essa lógica ignora o Alongamento Alternativo dos Telômeros, mas não tenham receio quanto a isso — falarei em breve sobre o ALT). Eu tinha esperanças em 2000, e até especulei sobre isso no artigo que surgiu do primeiro workshop das SENS,[26] quanto a que poderia haver alguma forma pela qual pudéssemos fazer isso somente nas células de câncer. Entretanto, fiquei cada vez mais consciente de que embora fosse bastante possível fazer isso para a *maioria* das células de câncer, nunca seríamos capazes de fazê-lo para *todas* elas, pelas mesmas razões evolutivas que estou constantemente enfatizando: qualquer mecanismo que fosse direcionado exclusivamente às células cancerosas teria que ter algum mecanismo para demarcar uma diferença entre elas e as células normais — e evidentemente essas diferenças teriam uma base genética, deixando a "porta aberta" para que uma subpopulação mutante de células cancerosas colocasse o "pé" evolutivo no batente.

Finalmente, 18 meses depois, naquele café italiano, parei de tentar fugir desta conclusão. A única maneira de se ter certeza de estarmos negando a telomerase às células cancerosas seria negá-la a *todas* as células. O que precisávamos, percebi, era tirar o gene da telomerase de *todas as células do corpo*, junto com o mecanismo de ALT pelo qual uma pequena minoria de células cancerosas consegue alongar seu telômero sem depender da telomerase em si. Em breve eu viria a nomear este objetivo terapêutico como "Interdição do Alongamento de Telômeros no Corpo Todo" (WILT).

Remover a telomerase de todas as células do corpo evitaria o câncer antes de que tivesse a chance de começar. Mas devem certamente entender por

que demorei tanto para explorar esta opção — e por que mais ninguém a tinha explorado antes de mim. Acabar com a capacidade de alongamento de telômeros do corpo também colocaria nossa vida em risco, porque significaria que nossas células normais em proliferação (como aquelas na pele ou na parede interna do intestino) repentinamente teriam limites rígidos em sua capacidade de se reproduzir e, assim, de reabastecer o tecido. A partir do momento em que privássemos nossas células de telomerase, uma contagem regressiva começaria. A cada divisão celular os telômeros se encurtariam um pouco a partir do que eram quando tiramos a telomerase. Estaríamos sob o espectro de uma morte realmente horrível, à medida que nossas células-tronco se desativassem uma a uma sob senescência replicativa (vejam o Capítulo 10): a cada falência de uma célula-tronco responsável por realizar funções essenciais, o tecido deixaria de ser renovado e se degeneraria lentamente.

Dessa forma, o efeito da deleção de telomerase em células que se dividem frequentemente seria de fato muito sério — fatal, na verdade, em um prazo que calculei ser de cerca de uma década a partir do momento em que a telomerase fosse deletada.

Mas esperem um momento — pensei imediatamente — *as SENS já têm uma solução proposta para a perda "normal" de células relacionada ao envelhecimento: as células-tronco*. Assim, talvez pudéssemos ser capazes de lidar com a perda de células se tivéssemos uma programação suficientemente sofisticada de reposição de células-tronco — usando células projetadas para não possuir a função chave para a formação do câncer, ou seja, o alongamento de telômeros.

Evidentemente, essas células-tronco iriam em algum momento desvanecer também, à medida que *seus* telômeros fossem desgastados — mas isso é simplesmente a mesma situação que enfrentamos com *todos* os danos do envelhecimento. Um engenheiro sabe que não precisamos arrancar pela raiz todos os traços de danos celulares e moleculares de nossos sistemas para construir um corpo que não sofra degeneração e morte relacionadas ao envelhecimento. Os tecidos de uma pessoa de 20 anos já estão cheios de danos do envelhecimento, e os níveis aumentam dia a dia, mas vocês teriam que se esforçar bastante para encontrar uma diferença de saúde grande entre

uma pessoa que vive uma vida basicamente saudável com 25 anos e a mesma pessoa com 35 anos, porque seu nível de danos aos 35 anos ainda está abaixo do patamar no qual causa déficits funcionais. Enquanto nos mantivermos abaixo desse patamar, continuaremos biologicamente jovens.

Portanto, se começássemos a introduzir células-tronco com telômeros longos e em bom estado, poderíamos *deixar* que essas células "percam o gás" e finalmente sejam perdidas para a apoptose, a senescência ou outras fontes de danos — e simplesmente *reabastecer nossos tecidos com mais células-tronco* antes de que células-tronco suficientes sejam perdidas a ponto de começar-se a afetar o funcionamento dos tecidos. A necessidade de tratamentos regulares neste caso não seria, a rigor, diferente da necessidade de rodadas regulares de quebradores de AGE ou de limpeza de clones de células T anérgicas. Negligenciar o uso do remédio trará consequências negativas em algum momento; seguir o cronograma levará a permanecer em um estado jovem e saudável rumo a um futuro ilimitado.

Neste caso, a lógica de engenharia é ainda mais robusta, porque o mesmo "dano" que poderia chegar a nos matar (neste caso, o esgotamento de nossos telômeros) simultaneamente é a mesma coisa que precisamos *assegurar que ocorra*, para não sermos mortos de outra forma (a divisão celular descontrolada essencial ao câncer). Colocar uma data de validade em todas as nossas células, mas ao mesmo tempo garantir que haja um reabastecimento regular de novas células, acaba com ambos os problemas de uma vez só.

Na verdade, a ideia de se deletar a telomerase era ainda mais poderosa porque colocar um limite absoluto no número de divisões celulares que nossas células-tronco (e as células maduras derivadas delas) poderiam realizar na realidade nos traria benefícios anticâncer e antienvelhecimento *adicionais*. Embora frequentemente tenhamos a impressão de que a maioria das mutações do DNA nuclear relacionadas ao envelhecimento são causadas por agentes nocivos como radicais livres, radiação e substâncias químicas mutagênicas, a realidade é que a maioria das mutações nucleares são resultado de erros feitos ao se copiar o DNA durante a divisão celular. E apesar disso quase não ser mencionado na imprensa popular, a maioria dos cânceres não surge em células maduras de nossos corpos, mas em nossas

células-tronco, onde a divisão celular regular e um gene da telomerase ativo tornam relativamente fácil tirar os freios do crescimento celular (foi, inclusive, justamente meu crescente reconhecimento deste fato durante o ano de 2001 que me forçou em direção à linha de pensamento que levou ao conceito da WILT).[27] Ao reduzir a quantidade de divisões que nossas células-tronco podem realizar antes de morrer, estaríamos simultaneamente reduzindo o número de mutações que elas chegariam a acumular — e, portanto, o risco de que possam sofrer a combinação de mutações que as tornaria cancerosas.

Neste ponto, teríamos derrotado o câncer. Nenhum câncer poderia alcançar um estágio clinicamente relevante. No pior dos casos, ficaríamos com alguns poucos tumores do tamanho de pedrinhas, pequenas bolas de células anormais que exauriram sua capacidade de crescer, não sendo mais mortais do que uma verruga ou um pequeno cisto. E nossos tecidos normais seriam preservados intactos, desde que nos submetêssemos a rodadas regulares de reposição de células-tronco. Vejam a **Figura 1**.

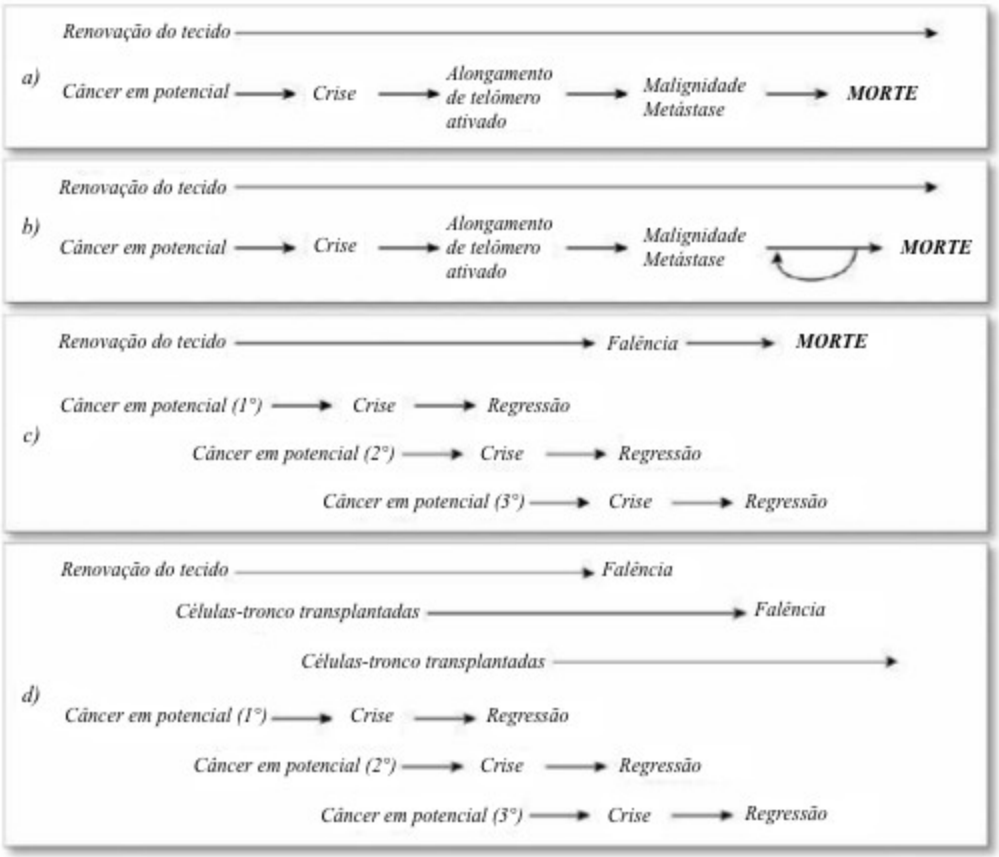


Figura 1. Os efeitos das terapias contra câncer tradicionais (de ação tardia) (b), de deleção da telomerase (c) e de deleção da telomerase mais reposição de células-tronco (d) no prognóstico do câncer (a).

É tão louco que pode funcionar

Não vou negar que, quando ouvem pela primeira vez sobre ela, praticamente todos os meus colegas pensam que a proposta da WILT é completamente louca. De fato, eu mesmo, embora não duvidasse de minha própria sanidade, inicialmente preocupei-me quanto a que eu deveria certamente estar deixando de ver algum efeito colateral mortal da intervenção "dois em um" que estava começando a firmar-se em minha mente. Então comecei a consultar especialistas de todas as áreas relevantes — biologia de telômeros, humanos mutantes, ratos que não têm genes funcionais de telomerase, mecanismo ALT, células-tronco, transplante de medula óssea, e é claro, o câncer como uma doença que vai bem além de sua característica preservação de seus telômeros — para confirmar que todos os fatos que eu considerava estabelecidos eram corretos e que eu não tinha negligenciado nenhum entrave real, e para perguntar-lhes sua opinião sobre os desafios técnicos que enfrentaria o desenvolvimento de cada biotecnologia que seria necessária para implementar esta intervenção.

A reação deles foi interessante e bastante típica dentro da minha experiência em estabelecer contato com especialistas de áreas diferentes em projetos interdisciplinares. Ao serem apresentados ao esquema inteiro, cada um desses especialistas considerou que o projeto como um todo era, na melhor das hipóteses, audacioso, e na pior das hipóteses, algo vindo diretamente da ficção científica "leve". Porém, até para certa surpresa minha, quando pedi a cada um deles que avaliasse a exequibilidade e o tempo estimado para o desenvolvimento dos componentes individuais que a WILT aproveitaria de sua própria área de trabalho, todos, sem exceção, consideraram-nos realizáveis (embora ambiciosos), e avaliaram que nada dentro da subárea da biomedicina na qual trabalhavam diariamente representaria um obstáculo intransponível. Era nas áreas nas quais *não* tinham uma íntima

familiaridade de trabalho com a parte científica ou biotecnológica envolvida que eles faziam *suposições* de intratabilidade.

Encorajado por essas discussões, realizei o terceiro workshop SENS especificamente sobre a WILT, convidando muitos dos especialistas que eu já vinha consultando sobre a área. Assim como na reunião de 2000, meu objetivo era juntar os participantes em uma sala e simultaneamente colocá-los para trabalhar no detalhamento dos passos seguintes (ou em provar que não seriam possíveis) para a criação de uma intervenção completa e integrada, assim mostrando-lhes (eu esperava) que o plano era concreto tanto em seus elementos individuais quanto em seu todo.

Para minha enorme satisfação, o evento alcançou os dois objetivos, e publicamos os resultados juntos no *Annals of the New York Academy of Science*.[28] E de todos os especialistas que participaram da mesa-redonda, somente uma pessoa não quis receber o crédito (e a culpa) pela autoria do artigo — e seus motivos foram extremamente reveladores, como a seção de Agradecimentos do artigo, escrita com sua aprovação, indica. A Dra. Nicola Royle, professora sênior do Departamento de Genética da Universidade de Leicester (Reino Unido) e especialista em telômeros (e especialmente no mecanismo ALT), insistiu quanto a que seu nome fosse retirado da lista de autores não porque pensava que a WILT não funcionaria, mas porque ela realmente temia que *funcionasse*. Sua preocupação era que não havia nada que nos impedisse, pelo menos em sua opinião, de desenvolver a WILT como uma cura definitiva para o câncer, especialmente como parte de um conjunto completo de intervenções SENS que finalmente libertariam a humanidade da degeneração relacionada ao envelhecimento, levando a vidas saudáveis e joviais sem uma duração definida, mas que ela sentia-se desconfortável com este futuro: assim como muitos outros, seu medo (que evidentemente continuo considerando descolocado) baseado em seus princípios sobre os possíveis impactos negativos que uma vida humana ilimitada teria sobre o meio ambiente e as estruturas sociais existentes era tão grande que ela não queria mais participar do impulsionamento de nosso progresso rumo a qualquer parte do plano das SENS.[29]

Vamos agora examinar algumas das preocupações e desafios técnicos que foram discutidos nesta mesa-redonda das SENS — e, é claro, em análises

posteriores com esses cientistas e outros colegas em outros eventos desde então.[30]

O que acontece quando tiramos a telomerase?

Esta é uma preocupação bastante óbvia. Estamos falando de tirar um gene que está ao menos *presente* em todas as nossas células, embora esteja permanentemente desativado em tecidos onde as células nunca têm que se dividir, como os músculos, o coração e o cérebro. Pelo menos considerando-se isto, não se pensaria que retirar o gene (na verdade, qualquer um dos dois genes ou ambos, já que a telomerase tem duas subunidades) diretamente das células causaria qualquer problema a elas. Entretanto, a enzima é expressa e rotineiramente usada (sob controle estrito) por células que precisam dividir-se regularmente — em especial as células-tronco. Quais seriam os efeitos de tira-lá de todas elas?

Felizmente, temos evidências bastante confiáveis quanto a isso graças a dois modelos: ratos que através de engenharia genética foram criados de forma a não terem um dos dois componentes da enzima telomerase, e uma doença humana hereditária chamada *disceratose congênita* (DC). O panorama geral é muito otimista.

Diferentemente dos humanos, os ratos *nascem* com telômeros grandes o suficiente para durar a vida toda sem a telomerase (na verdade, isso torna os ratos uma espécie um pouco complicada para usar-se como modelos para o câncer humano). Portanto, ratos com seus genes de telomerase deletados têm que passar seus telômeros progressivamente mais curtos para gerações sucessivas suficientes para que algo de ruim ocorra. Quando este ponto chega, eles desenvolvem os sintomas que seriam esperados devido à falta de células-tronco, os quais aparecem primeiramente nos tecidos que mais se multiplicam. Eles se tornam estéreis já que suas células formadoras de esperma ficam esgotadas, e seus intestinos e pele começam a sofrer de escassez de células e a ficar frágeis.

Eles também, ironicamente, começam a desenvolver uma alta incidência de câncer, o que à primeira vista parece vir de encontro a todo o plano — mas isso só exemplifica uma das razões pelas quais ratos são modelos ruins para o câncer humano. Em primeiro lugar, embora os telômeros desses ratos sejam curtos o suficiente para comprometer a proliferação de células-tronco, ainda assim são longos o suficiente para permitir que os cânceres cresçam até um tamanho perigoso para ratos, simplesmente porque o pequeno tamanho dos ratos permite que tumores que seriam inofensivamente pequenos em um humano impeçam o funcionamento de órgãos e utilizem porcentagens fatalmente altas dos recursos de seus corpos minúsculos. Em segundo lugar, as células dos ratos conseguem de forma relativamente fácil ativar o ALT, de forma que o fato desses ratos carecerem de telomerase funcional não garante que mesmo assim não possam alongar seus telômeros. Entretanto, combinações cuidadosamente planejadas de deleção de telomerase e outras mutações podem evitar em grande medida essas diferenças entre ratos e humanos, e quando isso foi implementado,[31,32] o risco de câncer diminuiu drasticamente, sendo que em um caso, ele baixou tanto a ponto de verificar-se que *nenhum* desses ratos sem telomerase havia morrido da doença no momento em que *todos* os animais da mesma linhagem mas com telomerase funcional já tinham perdido a vida.

Pacientes com DC também nos dão um motivo para ter esperanças em meio a seu desespero. Eles possuem uma variedade de mutações que impedem o funcionamento efetivo das enzimas da telomerase — na própria telomerase ou em genes que codificam proteínas necessárias para seu funcionamento normal. Entretanto, os pacientes ainda assim mantêm alguma atividade da telomerase. Provavelmente, a razão pela qual nunca encontramos pessoas com o gene *completamente* ausente é que os humanos realizam muito mais divisões celulares no ventre do que os ratos (e têm telômeros mais curtos que os ratos desde a concepção), de modo que fetos com uma mutação mais severa na telomerase provavelmente sofrem aborto espontâneo.

Porém, a atividade da telomerase em pacientes com DC é certamente muito baixa. Como resultado, seus telômeros são mais curtos do que nas pessoas normais, e eles desenvolvem sintomas previsíveis similares aos sofridos por ratos sem telomerase: pele manchada ou quadriculada; trechos com células

brancas espessas anormais nas membranas mucosas, similarmente ao que frequentemente se observa em fumantes de longa data; unhas frágeis e finas com rugosidades e fissuras; perda de cabelo e problemas pulmonares; além de falência da medula óssea, causando problemas de imunidade, de coagulação sanguínea e de entrega de oxigênio e ferro aos tecidos.[33]

Costumava-se acreditar que os piores sintomas da DC geralmente ocorriam em pessoas na adolescência ou entre os 20 e 29 anos, mas agora sabemos que não é assim tão simples — e o porquê disso acaba sendo na verdade muito importante. O Dr. Inderjeet Dokal, que trabalha extensamente com pacientes com DC no Departamento de Hematologia no Imperial College em Londres (Reino Unido), informou a mim e aos outros participantes no encontro da WILT em 2002 que ele tinha notado que pacientes de primeira geração de um tipo específico de DC, os que possuem uma mutação em uma cópia de um gene da telomerase, não desenvolvem sintomas até os 40 anos de idade — mas que, ao passarem seus telômeros já encurtados para seus filhos e netos, aqueles que herdam a doença desenvolvem sintomas cada vez mais cedo. Ele e alguns de seus colegas mais tarde confirmaram essa observação preliminar em estudos rigorosos feitos com diversas famílias.[34,35]

Este fato reforça o princípio de que não é a falta de telomerase em si, mas a chegada a um comprimento limite dos próprios telômeros, o que causa os sintomas. Esta é uma descoberta que nos deixa mais otimistas, porque sua implicação é exatamente aquilo que esperávamos (e torcíamos para) que fosse o caso: que se pudéssemos periodicamente reabastecer a medula óssea e outros reservatórios de células-tronco com novas células-tronco cujos telômeros estivessem ainda bem acima do comprimento limite, deveríamos ser capazes tanto de curar a DC quanto de evitar todos os problemas da doença em pessoas com a telomerase *intencionalmente* extinta. De fato, o melhor tratamento disponível para a DC *atualmente* é um transplante de medula óssea, introduzindo-se novas células-tronco tiradas de pessoas sem DC para substituir aquelas que estão se esgotando.

E quanto a esse reabastecimento periódico de células-tronco?

Medula óssea

Transplantes de medula óssea já são, evidentemente, um procedimento comum e quase rotineiro, não somente para tratar pacientes com DC, mas também pacientes com uma ampla gama de doenças do sangue, pacientes com câncer que perderam sua medula óssea devido à radioterapia e muitos outros. Ainda assim, atualmente existem muitas complicações nos transplantados, e há muitas tecnologias que teremos sem dúvida que dominar se formos usar transplantes de medula óssea para a WILT.

Um dos motivos pelos quais transplantes de medula óssea frequentemente não "pegam" é que eles não são robustamente incorporados em seu nicho no osso enquanto as células-tronco originais ainda estão lá. Para a primeira rodada de reposição de medula óssea da WILT, talvez tenhamos que realizar quimioterapia para acabar com as células nativas — mas já iríamos querer fazer isso de qualquer forma para minimizar o risco de câncer representado pela eventual presença dessas células velhas e funcionais em termos de telomerase. Em rodadas subsequentes, o processo será mais fácil, porque intencionalmente esperaremos para fazer a substituição das células da primeira rodada de transplante somente quando as células introduzidas na rodada anterior estiverem começando a morrer à medida que seus telômeros não renovados forem se desgastando.

Com que frequência esse reabastecimento com células-tronco terá que ser feito? As perspectivas são boas. Algumas pessoas fizeram experimentos inteligentes para medir o tempo médio entre divisões de células-tronco sanguíneas, e ele é de pelo menos alguns meses em humanos. Como leva cerca de 50 divisões para que células humanas que não estão expressando a telomerase comecem a sentir o quão curtos estão seus telômeros, essa taxa de divisão provavelmente é lenta o suficiente para nos permitir funcionar bem por cerca de uma década entre as sucessivas rodadas de reposição de células-tronco.

A pele

Por causa da pressão para se fornecer enxertos de pele para pacientes com queimaduras, crianças desfiguradas e cirurgias plásticas, fizemos um progresso impressionantemente rápido em dominar a arte de se fazer pele nova a partir de células-tronco. Em ratos, podemos atualmente remover sua pele inclusive até a *derme* (a camada de tecido embaixo do que normalmente consideramos "pele", que contém folículos pilosos, glândulas de suor e de secreção de óleo na pele e vasos sanguíneos) e reconstituir completamente a pele velha que removemos. As células da derme não se dividem regularmente, de forma que não precisamos nos preocupar com a possibilidade de seus telômeros se esgotarem. Impressionantemente, a *epiderme* (a camada que fica acima da derme, que é onde precisaremos repor células-tronco) pode ser reabastecida usando-se células-tronco derivadas até mesmo de locais tão distintos quanto a córnea dos olhos, e a derme conduz sua rápida transformação em células-tronco de folículos pilosos que depois se expandem para fora, renovando o tecido.

Novamente com base na frequência com a qual as células-tronco de pele dividem-se na situação atual, uma rodada de reabastecimento de células-tronco de pele deve durar por cerca de dez anos. Como a pele é de muito fácil acesso, essa deve ser uma das rotinas de reposição de células-tronco da WILT mais fáceis e menos invasivas.

Pulmões

A camada mais interna do pulmão, assim como a pele e o intestino, é continuamente desgastada e assim necessita ser permanentemente renovada. Previsivelmente, complicações pulmonares são uma das principais causas de morte em pacientes com DC. Como o pulmão é, em vários aspectos importantes, similar à pele, e é relativamente fácil de se acessar, não há motivos para se pensar que não faremos um progresso rápido e relativamente tranquilo nesta frente uma vez que decidamos nos dedicar a ela. Na verdade, alguns cientistas já estão fazendo isso, em geral na esperança de tratar pacientes com fibrose cística. E o que é ainda melhor: as últimas estimativas indicam que as células-tronco do pulmão dividem-se

com uma frequência consideravelmente menor até que aquelas localizadas na pele.

O trabalho até o momento tem avançado usando abordagens similares às usadas para a pele, embora células-tronco ainda não tenham sido usadas. Ainda assim, tem-se feito progresso. Em dois modelos diferentes de ratos imunodeficientes, cientistas retiraram a "pele" (epitélio) do pulmão, "raspando-o" até se alcançar a *membrana basal*, e então substituíram o tecido perdido usando células reestruturadas tiradas da camada mais interna do pulmão humano. O próximo passo será fazer isso com células-tronco.

Intestino

No presente momento, ainda precisam ser superados desafios significativos quanto à reposição de células-tronco no trato gastrointestinal dos humanos. Vários anos atrás, o Dr. F. Charles Campbell, agora professor de cirurgia na Faculdade de Medicina da Queen's University de Belfast (Reino Unido), realizou o primeiro avanço significativo. Sua equipe extraiu células-tronco do tecido intestinal de ratos, retirou as células de pequenos trechos do intestino grosso, e então repopulou o tecido com células-tronco, que se diferenciaram em todos os tipos adequados de células e constituíram um tecido novo completamente funcional. Entretanto, o progresso não tem sido rápido desde então. No congresso da WILT, Campbell explicou que em estudos que nunca publicou, sua equipe tentou a mesma abordagem com porcos, mas o resultado foi uma massa de tecido cicatricial disfuncional. Desde então, porém, um outro grupo fez progressos consideráveis trabalhando com cachorros,[36] e o mesmo grupo avançou ainda mais a tecnologia em ratos e camundongos.

Muito trabalho ainda deve ser feito quanto a este assunto: especificamente, a abertura de seções do intestino para remover as células existentes seria algo invasivo demais para o uso humano da WILT. A colonoscopia, similarmente ao que se usa atualmente para remover pólipos do intestino grosso potencialmente cancerosos, pode nos fornecer uma solução mais tolerável e deve estar muito mais avançada em algumas décadas, quando realmente precisaremos dela.

Uma questão adicional é com que frequência teremos que repor células-tronco do intestino. As estimativas realizadas até o momento sugerem que o procedimento teria que ser realizado muito mais frequentemente do que com o prazo de cerca de dez anos necessário em outros tecidos — mais próximo a algumas vezes por *ano*. Felizmente, porém, há uma forma fácil de ver que esses números devem estar errados. Se as células-tronco do intestino se dividissem tão mais rapidamente do que aquelas de outros tecidos, os pacientes com DC e ratos sem telomerase sofreriam de falência intestinal em idades menos avançadas do que aquelas em que sofrem falência da medula óssea ou da pele — mas geralmente isso não ocorre. Em vez disso, todos esses tecidos entram em falência mais ou menos na mesma idade em qualquer paciente específico; na verdade, o sangue é mais frequentemente o primeiro a parar de funcionar em humanos, o que é a razão dos transplantes de medula óssea serem temporariamente úteis. Mas mesmo assim, a reposição de células-tronco no intestino provavelmente será um procedimento mais invasivo do que nos ossos.

Outras partes do nosso corpo

O resto do nosso corpo é, no aspecto relevante, como a derme: compõe-se de células que *não* se dividem regularmente. Alguns desses tipos de células (incluindo as células da derme, que são chamadas de *fibroblastos*) são *latentes*: podem se dividir mas somente o fazem quando se lhes ordena, como para fechar uma ferida. Outras são *pós-mitóticas*: totalmente incapazes de se dividir, sendo em vez disso renovadas com a chegada de células progenitoras, se é que são renovadas.

Células pós-mitóticas obviamente não são problema nenhum em termos de câncer, mas células latentes requerem um pouco mais de atenção. O fato de que não são significativamente afetadas na DC e em ratos sem telomerase, e a relativa raridade de cânceres derivados delas, nos dá um pouco mais de tempo para fazer o trabalho — e, uma vez que o tivermos dominado, provavelmente *muito* mais tempo entre cada rodada de ressemeamento de células-tronco (diferentemente da reposição mais direcionada da perda patológica e "normal" de células devido a danos do envelhecimento, com a

qual lidaremos antes usando células-tronco embrionárias, como descrito no Capítulo 11).

Porém, exatamente por não se dividirem, essas células também não vão desaparecer por um bom tempo — e elas de fato tornam-se cancerosas ocasionalmente. Assim, vamos querer nos proteger de câncer nelas o máximo possível. A remoção de células senescentes reduzirá consideravelmente os riscos já baixos nestes tecidos, mas ainda assim vamos querer diminuí-los bem mais.

A provável solução para este problema é a deleção seletiva de genes. Isso é novamente um grande desafio, porque mesmo em ratos (onde a terapia genética é atualmente rotineira) é muito difícil selecionar genes para inserção ou deleção em células que já estão dentro do organismo (em vez de colocar-se genes no esperma ou no óvulo, em embriões, ou em células que foram tiradas do animal, modificadas e recolocadas). Entretanto, estamos ficando melhores nisso. Há muita esperança quanto a ser possível usar esta técnica para a terapia genética de forma geral, e ela poderia potencialmente ser usada para remover o potencial de renovação de telômeros de tecidos onde não há manutenção por células-tronco.

Ao longo do tempo, entretanto, repondo a perda celular relacionada ao envelhecimento usando-se células-tronco projetadas para não ter a telomerase, e em algum momento substituindo-se as células-tronco originais para esses tecidos por novas células projetadas da mesma maneira, lentamente iremos aplicar a WILT a esses tecidos em algumas células por vez, progressivamente diminuindo o risco de câncer que eles possam representar.

A WILT subestima a engenhosidade evolutiva do câncer?

A WILT é uma proposta multifacetada altamente complexa — mas está baseada, como expliquei, em uma premissa absolutamente essencial. A WILT fracassará se os cânceres conseguirem encontrar uma forma de

crescer indefinidamente sem os genes que vamos deletar. Analisemos esta eventualidade detalhadamente.

Teoricamente, uma possibilidade é que as células possam desenvolver uma forma de replicar seus cromossomos sem encurtar os telômeros, evitando assim a necessidade de uma enzima para reverter este encurtamento. Existe uma hipótese de que algumas células-tronco efetivamente fazem exatamente isso. Quando as células-tronco se dividem, elas geralmente produzem uma filha que também é uma célula-tronco e uma célula "amplificadora" que é induzida a tomar o caminho da diferenciação para sua função necessária (de fato, a capacidade de fazer isso é uma característica essencial da *definição* da maioria das pessoas de uma célula-tronco). É possível que, através de um sistema engenhoso que controle quais fitas de DNA ficam na célula-tronco filha e quais vão para a célula amplificadora, as células-tronco possam interromper o encurtamento de seu DNA. Mas não precisamos nos preocupar com esta possibilidade em relação ao câncer, porque ela só poderia proporcionar taxas de crescimento *lineares*, e não o crescimento exponencial que é observado nos cânceres. Com crescimento linear, um câncer demoraria milhares de anos para crescer o suficiente para nos matar.

Uma outra forma de evitar o encurtamento dos telômeros é a forma como as bactérias, e inclusive nossas próprias mitocôndrias, conseguem-no: não ter nenhum telômero! O DNA das bactérias e das mitocôndrias é circular, de forma que não existe o problema da replicação nas pontas. Entretanto, aparentemente não há um risco significativo de que isso possa acontecer em humanos. Quando os telômeros ficam muito curtos, o maquinário de reparação de DNA da célula confunde as pontas limpas dos cromossomos expostos com o resultado de uma quebra cromossômica. Isso faz com que a célula faça uma tentativa insensata de reparo, juntando os cromossomos pelas pontas — o que é rapidamente fatal para uma célula em divisão, porque o maquinário de divisão celular quebra o cromossomo duplo, mas não na junção original, e sim em algum local aleatório, misturando os genes de forma a gerar uma bagunça disfuncional.

A possibilidade final é no geral mais real, infelizmente. Mencionei-a algumas vezes de passagem durante este capítulo: cânceres conseguem

ocasionalmente alongar seus telômeros usando enzimas diferentes da telomerase. Essas enzimas ainda não foram identificadas, de forma que dá-se ao sistema o nome pouco informativo de ALT, ou Alongamento Alternativo dos Telômeros. A boa notícia quanto a esse assunto é que o ALT é bastante raro — em alguns tecidos quase nunca é observado, e nos poucos tecidos onde de fato se faz presente, ele ocorre em não mais do que cerca da metade de todos os tumores. Isso significa que para ativá-lo é necessária pelo menos tanta mutação quanto para ativar a telomerase — e isso nos diz que o ALT é quase certamente dependente da ativação de um gene que usualmente está firmemente desativado, em vez de somente da perda da atividade de genes que estão normalmente ativados. Isso é uma boa notícia para a WILT porque se o ALT for de fato dependente da ativação de um ou outro gene, em vez de só da inativação de genes, seremos capazes de fazer com este gene (assim que o identificarmos) o mesmo que a WILT propõe fazer com a telomerase. Pode haver efeitos colaterais, assim como com a deleção da telomerase, mas eles provavelmente poderão ser tratados com células-tronco ou outras terapias regenerativas, assim como a deleção da telomerase provavelmente o será.

UM EFEITO COLATERAL: MURCHANDO A FERTILIDADE?

Um efeito colateral possível da perda da telomerase de todas as nossas células poderia ser a potencial esterilidade dos homens. Se ter filhos ainda for uma prioridade em um mundo pós-rejuvenescimento, os homens poderão escolher congelar seu esperma antecipadamente, como atualmente ocorre com doadores de esperma para a fertilização *in vitro*. O único aspecto sexual a ser eventualmente alterado será a fabricação de bebês, evidentemente: nada mais vai murchar por causa da WILT.

OceanofPDF.com

Parte 3

OceanofPDF.com

13

Indo daqui até lá: a guerra contra o envelhecimento

Este livro apresentou, nos termos mais simples possíveis, os detalhes biológicos sobre o que é o envelhecimento humano e como podemos realisticamente começar a derrotá-lo. Entretanto, levando-se em conta o que apresentei até o momento, seria inteiramente justificável concluir que o que fiz foi só defender a ideia de um *possível* desenvolvimento de terapias que poderiam *modestamente* atrasar o envelhecimento. Vocês podem achar que um prazo realista para se obter resultados encorajadores em ratos poderia ser de cerca de uma década, mas provavelmente já estão pensando sobre os problemas que existiriam ao lidar-se com obstáculos da FDA** e outros do tipo ao adaptar-se essas terapias a humanos. E podem estar chegando à conclusão de que o tipo de prazo que estou estimando para o surgimento de terapias amplamente disponíveis — de algumas décadas, com 50% de probabilidade — é curto demais, sendo na verdade pelo menos três vezes maior. Provavelmente estejam também bastante céticos quanto ao *grau* de prolongamento de vida que as técnicas descritas nos últimos sete capítulos poderiam alcançar em termos práticos, mesmo nesse prazo estimado mais prolongado: é claro que elas poderiam chegar a ser realmente abrangentes se funcionassem de forma absolutamente perfeita, eliminando cada resquício do tipo de dano que constitui seu respectivo alvo, mas todos sabemos que nenhuma terapia é assim tão perfeita, especialmente em suas versões iniciais. Assim, provavelmente estejam pensando que não consegui nem de longe justificar minha bem divulgada afirmação de que muitas pessoas atualmente vivas podem muito bem chegar aos 1000 anos de idade — e nesse caso estariam completamente corretos. Dessa forma, neste capítulo e no próximo vou deixar de lado os detalhes científicos e tratar diretamente dessas duas preocupações importantes e legítimas. Começarei

com o prazo para a ampla disponibilidade do conjunto de terapias que descrevi neste livro.

Uso a expressão "a guerra contra o envelhecimento" para descrever uma fase específica do processo rumo à derrota do envelhecimento. Defino-a como o período que começa com a destruição do transe pró-envelhecimento e termina com a disponibilização ampla de terapias que possam proporcionar mais algumas décadas de vida a pessoas que já estejam na meia-idade. Primeiramente, vou me aprofundar mais nesta definição, depois explicarei por que a chamo de guerra contra o envelhecimento, e finalmente direi por que há boas chances de que dure somente de 15 a 20 anos.

O transe pró-envelhecimento — a "racionalidade irracional" em relação ao envelhecimento que descrevi e critiquei no Capítulo 2 — terminará somente quando suas alegações supostamente racionais se tornarem incapazes de se sustentar até mesmo frente a argumentos simples, do tipo que a maioria das pessoas consegue entender. Acredito que isso efetivamente ocorrerá somente quando cientistas obtiverem resultados em laboratório — principalmente com ratos, imagino — que sejam tão impressionantes que façam com que a maioria dos biogerontologistas profissionais finalmente possa afirmar publicamente ser só uma questão de tempo até que possamos adiar o envelhecimento por pelo menos algumas décadas em humanos. A ciência é, em um sentido muito concreto, como a religião: o que um cientista individualmente diz pode ser colocado em dúvida, mas o consenso científico público é sagrado. O resultado que acredito ser necessário é algo que chamei de "rejuvenescimento robusto de camundongos" ou RRC.

O RRC é um resultado de prolongamento do tempo de vida de camundongos, e é definido de forma bastante precisa. Isto é necessário se quisermos que os cientistas deixem de lado sua paranoia quanto a fazer previsões sobre o que pode acontecer no futuro — precisamos fechar todas as principais brechas. De acordo com minha definição, o RRC será alcançado quando:

- pelo menos 20 camundongos da espécie *Mus musculus*,

- de uma linhagem cujo tempo de vida médio natural seja de pelo menos três anos,

- receberem tratamentos que comecem somente quando já tiverem pelo menos dois anos,

- e vivam até uma idade média de cinco anos, sendo saudáveis durante todo o tempo extra.

Pensei sobre esta definição com bastante cuidado antes de divulgá-la, e ela parece estar resistindo ao teste do tempo: ninguém apontou nenhuma maneira pela qual esses resultados poderiam ser alcançados de formas "desinteressantes", ou seja, de formas que não convenceriam os cientistas versados de que um avanço gigantesco, que provavelmente seria relevante para humanos, teria sido realizado. O requisito de usar pelo menos 20 camundongos existe para garantirmos que a idade não seja uma variação aleatória ou um erro de registro de dados. O requisito de usar *Mus musculus* existe porque outras espécies de camundongos já têm um tempo de vida maior do que a *Mus musculus* mas são menos bem caracterizadas pelos cientistas. O requisito de usar-se uma linhagem desta espécie que viva naturalmente até os três anos, que é uma duração de vida incomumente longa para esta espécie, existe para evitar qualquer possibilidade de que os camundongos tenham algum problema congênito específico, algo que em geral os mate bastante jovens, e que o tratamento meramente aplaque este defeito em vez de afetar amplamente o envelhecimento. E, evidentemente, o requisito de que o tratamento comece somente quando os camundongos já tiverem chegado a dois terços de seu tempo de vida normal existe para garantir que haja potencial relevância para pessoas que já estejam vivas, leiam os jornais, paguem impostos e votem.

A razão para eu chamar o período que começa com a conquista deste marco de "guerra contra o envelhecimento" vem da reação inicial essencialmente imediata que suponho que a sociedade terá em relação a esta conquista. Para descrever esta reação, devo primeiro descrever um efeito colateral do

transe pró-envelhecimento que ocasiona a atual relutância da sociedade em levar a sério o envelhecimento. Tenho um nome para isso também: é o impasse triangular. Vejam a **Figura 1**.

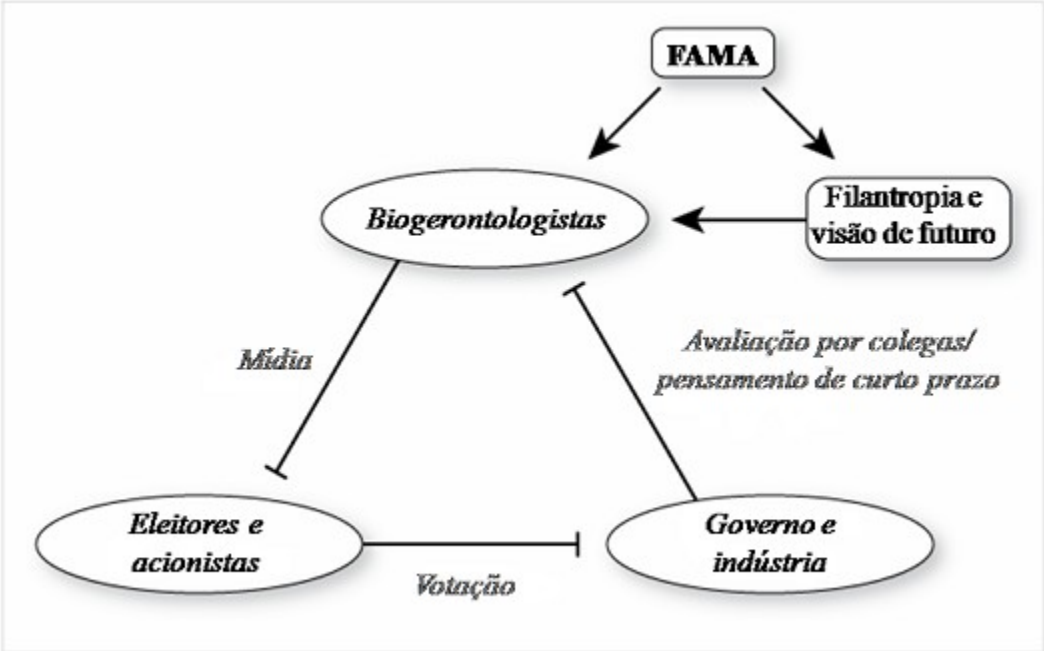


Figura 1. O impasse triangular que impede o financiamento — e como a filantropia pode resolvê-lo.

A biologia experimental, assim como qualquer outra área da ciência, custa dinheiro — e realmente bastante dinheiro. A maior parte da biologia não é nem de perto tão cara quanto a física de altas energias ou a astronomia, mas é o suficientemente cara para que professores tenham que passar muito tempo levantando fundos. A esmagadora maioria dos recursos financeiros que sustentam a biologia experimental vem dos fundos públicos.

A biogerontologia é bastante típica em relação ao que se descreve acima, mas é extremamente incomum em um aspecto: o público é absolutamente fascinado por ela, de forma que os biogerontologistas aparecem na televisão o tempo todo. É isso mesmo: o tempo *todo*. Esta diferença entre a biogerontologia e outras áreas biológicas — mesmo áreas da medicina muito importantes — não está sendo exagerada aqui: até biogerontologistas bem pouco experientes atraem mais atenção da mídia do que cientistas que são líderes mundiais de outras áreas. E evidentemente, quando têm a oportunidade, os biogerontologistas estão tão dispostos quanto qualquer

outro cientista a falar sobre sua própria pesquisa — que, necessariamente, é a pesquisa para a qual conseguiram obter financiamento.

Imaginem, por um momento, o que *mais* um biogerontologista poderia escolher falar na mídia. Em especial, imaginem a possibilidade dele falar sobre abordagens científicas que o público considere distintamente suspeitas: derrotar o envelhecimento, por exemplo. Quais são os atrativos de se discutir estes tópicos? Bom, o nome do cientista pode ficar bastante conhecido do público geral, e ele pode receber mais exposição midiática. Mas esperem um momento: *para que* serve a exposição midiática? Os cientistas estão intensamente preocupados, como acabei de mencionar, em realizar o infeliz trabalho de manter um fluxo de financiamento para seus laboratórios. Como, exatamente, uma grande exposição midiática os ajudaria a alcançar isso — ou, de forma inversa, dificultaria sua tarefa?

Para explicar a resposta a este questionamento, preciso garantir que vocês estejam cientes de uma característica chave da forma pela qual o financiamento público para a ciência é alocado. Quando os cientistas querem fazer uma série específica de experimentos, eles escrevem uma descrição detalhada do que querem fazer — informando também quanto tempo pensam que irá demorar o procedimento e quanto ele irá custar — e a enviam à agência governamental apropriada. Porém, a agência do governo não decide simplesmente sozinha se o cientista receberá o dinheiro. Apesar dessas agências empregarem ex-cientistas muito experientes para administrarem os fundos de financiamento, esses ex-cientistas estão muito longe de ter um conhecimento de amplitude suficiente para conseguir diferenciar uma ideia boa de uma ideia ruim em toda a gama de disciplinas científicas pelas quais são responsáveis. Assim, eles procuram aconselhamento especializado de outros cientistas. Isso é chamado de "avaliação por colegas" e é um componente absolutamente universal do processo de avaliação de solicitações de financiamento governamental para se fazer ciência.

Ser selecionado para avaliar as ideias de seus colegas para experimentos é uma responsabilidade e um privilégio imensos. Não é algo que cientistas em início de carreira têm a chance de fazer com muita frequência; geralmente os cientistas mais experientes são os que mais o fazem.

Já conseguem ver o problema?

Fazer ciência envolve testar e refinar hipóteses e teorias. Em princípio, a qualidade mais importante em um cientista deveria ser sua capacidade de aceitar, com uma mente aberta, evidências que desafiem as teorias nas quais tenha acreditado por muitos anos. Mas cientistas são seres humanos, e além disso sabem que os cientistas que apresentam novas evidências também são seres humanos. Em especial, sabem que quando se publica um resultado que contradiz o pensamento convencional estabelecido, frequentemente descobre-se posteriormente que as novas evidências foram o resultado de um erro experimental. Assim, geralmente é muito difícil fazer com que cientistas veteranos mudem de ideia, mesmo a evidência sendo muito forte. É muito conhecido o comentário feito nos anos 1920 pelo lendário físico Max Planck de que "a ciência avança de funeral em funeral", e isso está bem perto de não ser um exagero: pode muito bem levar mais do que uma década para que mudanças realmente fundamentais na compreensão de aspectos da ciência sejam aceitas de forma generalizada. Um exemplo notório na biologia é o mecanismo de ação das mitocôndrias, componentes celulares que analisamos bastante neste livro.[1] E inevitavelmente, esta resistência a ideias novas pesa bastante em como cientistas veteranos avaliam solicitações de financiamento.

Nenhum grande problema até aqui. Afinal de contas, uma resistência moderada a ideias novas que podem ainda não ser compreendidas completamente é uma coisa boa em alguns aspectos — também não iríamos querer que o consenso científico mudasse de uma ideia nova para outra muito facilmente, porque (como acabei de mencionar) ideias novas frequentemente estão erradas. Porém, a inércia existente no pensamento científico é geralmente maior do que este possível ponto de equilíbrio. E infelizmente, não é somente uma inércia de ideias; é uma inércia de reputações. Os cientistas veteranos escolhidos pelo governo para avaliar as solicitações de financiamento de seus colegas são, essencialmente por definição, membros do sistema em vigor. Se eles receberem duas solicitações de igual mérito científico, mas tiverem recursos para financiar somente uma delas, e uma for de um cientista que tem um histórico de ideias radicais sobre o que a ciência pode em breve alcançar,

enquanto a outra for de um cientista que nunca disse nada escandaloso em sua vida, podem apostar que é este último que receberá o dinheiro.

E isso não é tudo. Os revisores de solicitações de financiamento recebem, evidentemente, instruções indicando-lhes quais aspectos do mérito ou demérito científico das solicitações devem ser considerados particularmente importantes. Um aspecto que é invariavelmente bastante relevante nesta lista, se não for o mais importante dela, é a *exequibilidade*: a aparente probabilidade de que o cientista completará o programa experimental proposto dentro do prazo e do orçamento pedidos e obterá resultados que merecerão ser publicados em um periódico científico de boa reputação. Isso parece ser bastante coerente, não? Porém, na verdade, esta política é um enorme problema para a ciência, porque (na prática) não é ponderada a importância científica. Ou seja: uma proposta para um estudo que quase certamente nos esclarecerá algo, independentemente de seu resultado final, se sairá bem melhor em uma avaliação por colegas do que um estudo que pode muito bem não nos esclarecer nada, mesmo se o que este segundo estudo *puder* nos esclarecer for muito mais importante do que o que *qualquer* resultado do primeiro estudo nos esclareceria. Esta parcialidade que favorece as pesquisas de baixos riscos e poucos ganhos à custa das pesquisas de altos riscos e grandes ganhos permeia toda a ciência e é extremamente forte na biogerontologia.

Gastei bastante tempo neste capítulo descrevendo o teimoso comportamento "mente fechada" dos cientistas veteranos, mas espero que tenham notado que nos últimos parágrafos expliquei que isso não é inteiramente culpa deles: na verdade, a culpa é daqueles que lhes pagam, as agências de financiamento, ou seja, o governo. Revisores de financiamento científico também recebem esse tipo de financiamento de modo geral (embora, evidentemente, não avaliem suas próprias solicitações). Assim, se a agência de financiamento deixar claro — explicitamente através de diretrizes escritas ou implicitamente através de suas ações e observações extraoficiais — que preferiria financiar pessoas medianas para fazer trabalhos confiáveis do que financiar encrenqueiros para fazer trabalhos controversos, os revisores dificilmente vão discordar. Seria muito bom se mais destes cientistas resistissem a este tipo de instrução, mas realisticamente isso é querer demais.

Mas na verdade... a culpa também não é do governo. O real culpado são vocês, o público.

Isso não deveria ser uma surpresa para vocês. Não é segredo nenhum que os governos em todas as democracias agem em última instância para alcançar algo que está acima de todas as outras coisas: sua própria reeleição. Esta não ficará mais próxima se o governo gastar, e for visto gastando, consideráveis quantias do dinheiro dos contribuintes naquilo que o público considera serem sonhos impossíveis: pesquisas que provavelmente não levarão a nada. Se o público fosse cientificamente maduro o suficiente para entender que, a longo prazo, a velocidade do progresso científico fica reduzida por esta abordagem cuidadosa demais, seus representantes eleitos poderiam agir segundo essa compreensão e instruir os revisores de financiamento científico para agirem de acordo. Porém, o público não entende adequadamente como a ciência funciona, de forma que isto não ocorre (um problema no mesmo sentido, mas ainda pior, existe na medicina; falarei mais sobre este tópico mais à frente neste capítulo). Isso se dá basicamente porque formar uma opinião sobre quão provável é a veracidade de uma hipótese, ou qual é a probabilidade de um resultado experimental levar a um aprofundamento do conhecimento, é na verdade um dos aspectos de se fazer ciência mais sofisticados e difíceis de se ensinar.

Entretanto, na biogerontologia há uma potencial maneira de se escapar disso, o que me traz de volta, completando o círculo (ou triângulo!), para aquilo que distingue a biogerontologia de todos os outros campos da ciência em termos de sua interação com o público: simplesmente a extensão desta interação. Embora não seja factível esperar que o público seja transformado em um conjunto de cientistas suficientemente sofisticados para entender os méritos de experimentos muito ambiciosos, há grandes chances de simplesmente dizer-lhe que vale a pena explorar determinadas abordagens experimentais. Provavelmente não haja chances suficientes de se fazer isso na maioria dos campos da ciência, mas no caso da biogerontologia isso é abundantemente possível. Sendo assim, por que os biogerontologistas não fazem exatamente isso quando estão diante de uma câmera? Eu já lhes disse o porquê: eles não querem ganhar a reputação, entre seus colegas, de serem

irresponsáveis, porque isso afetaria negativamente as chances de seus trabalhos, mesmo os pouco ambiciosos, serem financiados.

Então aí está o impasse triangular. Os biogerontologistas são cautelosos quando se comunicam com o público para proteger seu financiamento, fornecido pelo governo, que é cuidadoso em relação ao que e quem financia para proteger seus votos, provistos pelo público, que é fatalista quanto ao que nem vale a pena se tentar alcançar porque vê os biogerontologistas dizendo somente coisas cautelosas na TV.

Para derrotarmos o envelhecimento em um futuro minimamente próximo, acredito que um primeiro passo essencial deve ser acabar com este impasse. Como isto pode ser feito?

Desde que entrei na biogerontologia, venho desgastando principalmente um dos "cantos" do triângulo: o "canto" referente aos meus colegas biogerontologistas, especialmente os veteranos. Os cientistas estão muito atentos à política, como descrevi anteriormente, mas também são pessoas honestas e sinceras. Além disso — e isso é um ponto fundamental — quase nenhum biogerontologista sofre do transe pró-envelhecimento. Eles sabem muito bem quão horrível o envelhecimento é, e com muito poucas exceções querem que ele seja eliminado tanto quanto eu. Outro ponto importante é que não há muitos deles, de forma que o contato pessoal é fácil: conheço basicamente todo mundo do campo pessoalmente já há alguns anos. E por fim, eles são todos o suficientemente inteligentes para terem conseguido chegar a ser doutores. Levando isso tudo em conta, se eu tiver bons argumentos para defender a ideia de que podemos estar muito mais perto de consertar o problema do envelhecimento do que as pessoas até o momento perceberam que estamos, eu não deveria ser capaz de convencê-los — e até mesmo convencê-los a dizer isso publicamente?

Bom, não exatamente — mas quase. Como em todos os aspectos da vida, o que as pessoas dizem é importante, mas o que não dizem também é importante. Meus colegas aos quais apresentei detalhadamente o conjunto de terapias SENS geralmente concluíram que não é uma fantasia, embora certamente seja algo bastante ambicioso — mas isso não se traduziu em pedidos públicos *explícitos* para as SENS serem financiadas. O que ocorreu, entretanto, foi uma variedade de demonstrações de apoio *tácito*. Começou

com a coautoria de cinco colegas veteranos no primeiro artigo sobre as SENS, que surgiu de um workshop no ano 2000 (vejam o Capítulo 4); continuou com a recusa de diversos colegas eminentes de serem coautores de uma denúncia das SENS publicada no respeitado periódico *EMBO Reports* e orquestrada por alguns dos membros da comunidade com a mente menos aberta;[2] e mais recentemente incluiu o fato impressionante de que algumas pessoas que assinaram aquela denúncia tomaram a iniciativa de se divorciar dela ao publicar respostas construtivas ao plano das SENS,[3,4] algo que a crítica da *EMBO Reports* especificamente aconselhava não fazer. Embora isso possa parecer algo bastante morno visto de fora, posso garantir que é uma reviravolta do tipo mais completo possível na ciência.

Entretanto, isso obviamente não é suficiente. Porém, é tudo o que provavelmente vou conseguir por enquanto com meus colegas veteranos na biogerontologia, ou seja, até eu conseguir financiamento suficiente para impulsionar a pesquisa das SENS substancialmente apesar de sua natureza radical. Assim, nesse meio-tempo (que com sorte será curto!), devo lidar também com os outros cantos do triângulo.

É até possível que o governo possa ser influenciado diretamente. Existem visionários no governo, e só ocasionalmente eles encontram uma forma de transformar seus projetos em realidade. Porém, para se ter qualquer chance real no Capitólio* ou em seus equivalentes em outros países, é preciso realmente conhecer bem a mente dos principais atores — e isso é algo que não se aprende do dia para a noite. Assim, tenho deixado esta estratégia para outros — e fico muito feliz em dizer que a ideia parece pouco a pouco estar sendo captada, mais notavelmente através da esplêndida iniciativa "Dividendo da Longevidade", um novo esforço encabeçado pelo lobista de longa data Dan Perry da Aliança para a Pesquisa do Envelhecimento em colaboração com três gerontologistas.[5] O quanto de chances de sucesso eles têm é algo ainda a se verificar, mas enfaticamente desejo-lhes sorte.

Entretanto, ao ficar mais conhecido, tornei-me capaz de começar a abordar o terceiro canto do impasse: o público. Vocês podem se lembrar de que comecei este livro com uma reclamação um pouco irritada em relação a que se não fosse pelo transe pró-envelhecimento, eu conseguiria ir adiante com a ciência e a tecnologia concretas para derrotar o envelhecimento. Bem, isso

é certamente verdade — mas assim que tive a oportunidade, passei a dedicar tanta energia aos meus esforços de ativismo e divulgação quanto já estava dedicando à ciência. Além do mais, tenho consciência de que o público é uma fonte de financiamento em si mesmo, assim como uma fonte de pressão nos governos para que alterem suas prioridades de financiamento.

O transe pró-envelhecimento domina a natureza da minha interação com a mídia, e através dela, com o público. A imensa maioria do meu tempo em entrevistas é ocupado por discussões quanto à desejabilidade da vitória sobre o envelhecimento, em vez de sua exequibilidade. Mas a boa notícia, que é uma situação com a qual felizmente entro em contato frequentemente, é que geralmente é suficiente só uma leve sondagem para se revelar que a base real da preocupação do meu interlocutor *é* sua relutância em aceitar a exequibilidade. É isso o que me convence tão completamente de que alcançar o rejuvenescimento robusto de camundongos fará com que o transe pró-envelhecimento seja coisa do passado em um piscar de olhos.

A intensidade da guerra contra o envelhecimento, e sua consequente duração provável

Para dar-lhes uma noção de como o mundo provavelmente será depois do RRC ser alcançado, vou analisar alguns fatos epidemiológicos e biomédicos básicos sobre três vírus bem conhecidos — o HIV, o CMV e o da gripe aviária — e então examinar um cenário interessante.

O HIV tornou-se um dos maiores assassinos do mundo. Tardiamente, fármacos que podem suprimi-lo e evitar que progressivamente evolua rumo à AIDS plenamente desenvolvida estão gradualmente tornando-se disponíveis no mundo em desenvolvimento — ainda nem de longe nas quantidades necessárias, mas talvez em breve até nessas quantidades. Entretanto, no mundo desenvolvido, o HIV está, em um sentido profundo, sob controle. É possível viver com HIV por décadas sem nenhum tipo de sintoma através da administração regular de fármacos caros mas (no

Ocidente) acessíveis. O que ainda não temos, é claro, são duas coisas importantes:

- um fármaco para eliminar o HIV do corpo;

- uma vacina para impedi-lo de infectar pessoas.

O CMV (citomegalovírus) não é um dos maiores assassinos do mundo. Bom, pelo menos não de forma óbvia. Em pessoas com um sistema imunológico normal, ele é completamente suprimido e não causa nenhum sintoma ("pelo menos não de forma óbvia" porque essa supressão gradualmente desgasta o sistema imunológico à medida que se envelhece, de forma que as pessoas acabam ficando mais suscetíveis a infecções mais agressivas como a pneumonia; neste sentido o CMV é indiretamente mortal — para mais detalhes sobre isso e sobre o que precisamos fazer a respeito, vejam o Capítulo 10). Porém, ele está incrivelmente espalhado: a maioria das pessoas no Ocidente está infectada com este vírus.

A gripe aviária está em todos os noticiários no momento em que escrevo estas palavras (meados de 2007), porque ao longo dos últimos anos fomos sombriamente informados de que ela poderia em breve sofrer mutações que a transformariam em um tipo de gripe que causaria uma pandemia e potencialmente mataria dezenas de milhões ou até centenas de milhões de pessoas. Tudo o que precisa ocorrer é que o vírus da gripe aviária adquira alterações genéticas que lhe permitam ser facilmente passado de um humano a outro, da mesma forma que vírus de gripes mais familiares (e muito menos mortais) podem fazer. Essas mutações são raras, mas não incrivelmente raras, e poderiam acontecer a qualquer momento. Vacinas para a gripe aviária estão em desenvolvimento, mas quão bem elas funcionarão depende de quais mutações o vírus adquirirá no processo de se tornar transmissível de humano para humano, e de qualquer forma as vacinas não funcionam muito bem nos idosos, que correm um maior risco. É daí que se chega às possíveis taxas de mortalidade.

Descrevi a situação desses vírus como o pano de fundo para um cenário que agora quero explorar com algum detalhamento, através de uma analogia com a situação após o RRC ter sido alcançado. Eu precisava expor este pano de fundo para que vocês pudessem entender que o cenário é razoavelmente realista; penso que não terei trabalho nenhum em convencê-los de que é uma analogia válida.

Vamos supor que o HIV sofresse mutações que o tornassem transmissível pelo ar, como a gripe.

É isso. Esta é a situação que quero explorar. Nada mais muda: os fármacos que suprimem o HIV ainda funcionam e ainda são bastante caros, e vacinas para o HIV ainda estão longe de serem desenvolvidas.

Neste cenário, é praticamente certo que quase todas as pessoas do mundo teriam contraído o HIV dentro de alguns anos. Nem todo mundo contrai gripe de forma pandêmica, é claro, mas a diferença é que quando se contrai a gripe, se não ocorre a morte da pessoa, cria-se uma resposta imunológica que de fato funciona, ou seja, que elimina o vírus do corpo. Assim, qualquer indivíduo específico pode contagiar outras pessoas só por um período bastante curto (e depois de ter se recuperado, também não pode ser infectado novamente). No cenário que estamos analisando, uma vez que tivéssemos contraído o vírus, o teríamos para sempre, e poderíamos contagiar pessoas para sempre. Não haveria onde se esconder.

Bastante apocalíptico, não? Só para constar, felizmente, os virologistas consideram que na realidade este cenário é muito mais improvável do que o mesmo tipo de mutação na gripe aviária.

Mas esperem um momento: é tão apocalíptico assim? Temos esses fármacos...

Vamos analisar alguns números redondos. Nos Estados Unidos, cerca de uma pessoa a cada 250 tem HIV, segundo o Escritório de Referência de Populações — isso é cerca de um milhão de pessoas. O tratamento com fármacos para manter o HIV sob controle custa cerca de US$ 30.000 por ano, de forma que a soma total é de cerca de US$ 30 bilhões por ano. Assim, se todo mundo nos Estados Unidos tivesse HIV, estaríamos falando

de US$ 9 trilhões por ano. Mas o custo real de produção desses fármacos é muitíssimo menor: formas genéricas estão sendo sintetizadas na Índia e vendidas (ainda com lucro, vejam) por somente US$ 300 por ano, e há preços ainda menores à vista. Portanto, na realidade seriam somente US$ 90 bilhões por ano — cerca de US$ 300 milhões por dia — para manter todo mundo nos Estados Unidos saudável mesmo se todos tivessem HIV.

Agora, vamos destacar alguns pontos. Em primeiro lugar, vocês podem pensar que "somente US$ 90 bilhões por ano" é um uso muito curioso da palavra "somente". Nesse caso, deveriam pensar novamente no assunto, porque isso é aproximadamente um terço do que os Estados Unidos estão atualmente gastando na guerra do Iraque (não estou analisando aqui os méritos relativos desses gastos — só estou explicitando que já temos um precedente de um gasto inesperado de um tamanho bem maior que não está falindo o país). Em segundo lugar, vocês podem ser contra infringir patentes, de forma que podem objetar a minha redução dos custos por um fator de cem. Mas seu desejo de apoiar o sistema de patentes é mais forte do que seu desejo de impedir que seus vizinhos — ou você, ou sua família — tenham AIDS e morram horrivelmente? Questione-se honestamente: se este cenário de fato se tornasse realidade, e um dos principais partidos fizesse campanha eleitoral com uma plataforma que incluísse aumentar os impostos em US$ 300 por ano para cada cidadão em média e gastar este dinheiro em fármacos genéricos para prevenir a AIDS, e o outro partido fizesse campanha comprometendo-se a aumentar os impostos em US$ 30.000 por ano para cada cidadão em média ou afirmando que não fornecerá fármaco nenhum, quem vocês realmente imaginam que venceria a eleição?

Espero tê-los convencido do que aconteceria no cenário proposto: conseguiríamos os recursos para tratar todo mundo. Provavelmente conseguiríamos os recursos para tratar também todo mundo nos países em desenvolvimento, da mesma forma que hoje em dia estamos nos direcionando rumo a sermos capazes de tratar todas as pessoas que precisam desses fármacos nos países atualmente em desenvolvimento.

Agora, vamos analisar da mesma forma a visão quanto ao envelhecimento de uma sociedade pós-RRC. Suspeito que você esteja percebendo rapidamente as similaridades. Todo mundo tem envelhecimento. As terapias

que queremos tornar disponíveis serão terapias de supressão, que terão que ser administradas por todo nosso período de vida (embora com uma frequência muito menor do que aquela com a qual os portadores de HIV precisam tomar seus fármacos). Porém, dentro desta limitação, as terapias vão funcionar: o envelhecimento das pessoas não vai progredir. Mas as terapias serão muito caras (num primeiro momento esse gasto será basicamente para financiar a pesquisa, treinar os profissionais médicos, cujo número terá aumentado muito, construir instalações adicionais de síntese de fármacos e coisas do tipo; o mesmo valor que discuti acima, US$ 300 milhões por dia, é uma boa estimativa).

Então vamos fazer a pergunta oposta: quais são as *diferenças* entre um mundo pós-RRC e um mundo com HIV universal? Eu diria que na verdade há somente duas:

- as terapias não existirão ainda quando o RRC for alcançado;

- nossa aceitação de que o envelhecimento humano pode provavelmente ser derrotado relativamente rápido será nova, enquanto que a universalidade do envelhecimento é ancestral: isso é o contrário da situação com o HIV no cenário proposto anteriormente.

Acredito que nenhuma dessas diferenças tem chances reais de fazer com que a sociedade se comporte de forma minimamente diferente no cenário após a implementação do RRC em comparação com o cenário do HIV universal. A inexistência das terapias não é fundamentalmente diferente da inexistência de fármacos antirretrovirais suficientes, o que certamente seria a situação inicial no cenário que descrevi: trabalharemos para desenvolver essas terapias o mais rápido possível, assim como trabalharíamos para aumentar a produção de antirretrovirais o mais rápido possível. A ideia de que a ordem dos eventos poderia acabar tendo importância parece igualmente inverossímil; se todo mundo tiver um problema de saúde mortal e tivermos a chance de fazer com que ele não seja mais mortal, certamente nos empenharemos em alcançar este objetivo.

Por que chamo de "a guerra contra o envelhecimento"?

Penso que agora já conseguem entender meus motivos para chamar este período de "a guerra contra o envelhecimento". No começo dos anos 1970, houve uma iniciativa chamada de "a guerra contra o câncer" que envolveu um crescimento brusco e contínuo no financiamento para a pesquisa do câncer impulsionado pela esperança de que ele pudesse ser curado dentro de apenas cinco anos.[6] A guerra não foi um fracasso tão terrível quanto algumas pessoas costumam sugerir — sem aquele financiamento, não teríamos avançado nem de perto com a velocidade que avançamos em nossa compreensão do câncer, de forma que há poucas dúvidas de que esta iniciativa antecipou bastante a futura derrota real do câncer — mas foi nomeada de forma completamente errônea, por uma simples razão: a quantidade de dinheiro envolvida foi na verdade muito pequena, imperceptível para os contribuintes estadunidenses. Como mostrei anteriormente, a guerra contra o envelhecimento será extremamente cara — de jeito nenhum imperceptível. E ainda assim, é evidente que o público aceitará o aumento de impostos necessário: será quase obviamente impossível ser eleito a menos que a plataforma de campanha inclua o compromisso de atacar o envelhecimento com todos os recursos disponíveis. Essa é uma mentalidade que anteriormente só foi vista em um tipo de situação na história de uma nação rica: nos tempos de guerra.

Hipócrates e Gelsinger

Para terminar este capítulo, quero abordar um último aspecto da guerra contra o envelhecimento — um que completa minha argumentação quanto a que ela pode muito bem durar somente de 15 a 20 anos.

Em 1999, um adolescente chamado Jesse Gelsinger morreu de choque anafilático em um teste clínico de um procedimento de terapia genética em um hospital na Filadélfia (EUA).[7] Este foi o primeiro incidente do tipo, e acabou causando um "choque anafilático" no próprio mundo da terapia

genética. O resultado foi que basicamente todos os testes clínicos de terapia genética em todo o mundo foram suspensos por cerca de um ano. Não sabemos em quanto tempo de atraso isso vai no fim das contas se traduzir em termos do desenvolvimento de terapias genéticas seguras e efetivas, mas as chances são bastante altas de que será em pelo menos algumas semanas, e dada a enorme amplitude de aplicabilidade da terapia genética, isso pode significar milhares de vidas perdidas — talvez até centenas de milhares se isso atrasar a derrota do envelhecimento. Tendo isso em mente, pode-se dizer que a suspensão de testes por tanto tempo foi uma resposta proporcional?

A FDA dos EUA responderia afirmativamente, assim como os organismos equivalentes em todo o mundo. A regulação de fármacos e terapias experimentais, tanto em relação a quais resultados são necessários quanto a como eles são obtidos, está baseada em um princípio fixo que fica acima de todos os outros: minimizar o risco da terapia fazer com que o paciente piore. Especificamente, minimizar os riscos explicitamente conta mais, muito mais, que maximizar os benefícios. Desta forma, a FDA está seguindo um princípio que existe desde os primeiros dias da medicina: o famoso édito de Hipócrates, *primum non nocere*, ou "primeiramente, não prejudicar" (notem que esta frase não faz parte do Juramento de Hipócrates, o conjunto de princípios que os profissionais médicos juram seguir como parte de seu processo de qualificação).

Sou da opinião, bastante simples, de que Hipócrates já deveria ficar no passado. Evitar prejudicar pacientes era uma estratégia racional a ser adotada durante os primeiros dias da medicina, quando as pessoas muito frequentemente se recuperavam espontaneamente do que seus médicos pensavam ser doenças fatais simplesmente porque não tinham ferramentas de diagnóstico adequadas. Nesse tipo de situação, o efeito *psicológico* de poder prejudicar, seja no médico, seja nos entes queridos do paciente, legitimamente afeta a análise objetiva de custo-benefício de um determinado tratamento. No mundo moderno, entretanto, recuperações desse tipo são relativamente muito raras. Portanto, acredito que a proporção de (pelo menos) dez para um de vidas perdidas pela lenta aprovação de fármacos seguros em relação a vidas perdidas pela aprovação precipitada de fármacos inseguros[8] não é mais aceitável.

Além disso, acredito que na turbulência da guerra contra o envelhecimento, o público geral também chegará à conclusão de que esta proporção é inaceitável. Isso levará, em questão de meses após o RRC ser alcançado, a uma revisão completa das leis e regulamentos que governam os testes clínicos e a aprovação de fármacos e terapias. Um palpite razoável é que os fármacos serão aprovados para uso universal (com receita) após um nível de teste que seja semelhante à atual fase 2. Pessoas morrerão como resultado; a razão 10:1 mencionada anteriormente provavelmente se reduzirá para 2:1. E as pessoas ficarão satisfeitas com esta mudança, porque saberão que estaremos em tempos de guerra, e a maior prioridade — que até justifica a perda considerável de vidas no curto prazo — é acabar com o massacre o mais rápido humanamente possível. Evidentemente, reconheço que sem essa mudança de prioridades minha previsão de que a guerra contra o envelhecimento pode muito bem durar somente 15 anos seria completamente absurda. Mas com esta mudança, somente a velocidade da pesquisa será um fator limitante.

OceanofPDF.com

14

Abrindo nosso caminho rumo a um futuro sem envelhecimento

Tenho uma confissão a fazer. Do Capítulo 5 até o Capítulo 12, onde expliquei os detalhes das SENS, omiti um fato bastante importante — um fato que os biólogos entre meus leitores muito provavelmente terão detectado. Vou abordar essa questão neste capítulo, aprofundando uma linha de raciocínio que introduzi em um contexto aparentemente muito específico no final do Capítulo 9.

É o seguinte: as terapias a serem desenvolvidas em cerca de uma década em ratos, e aquelas que podem vir a surgir somente uma ou duas décadas depois para humanos, não serão perfeitas. Permanecendo as outras coisas da mesma forma, haverá um acúmulo residual de danos em nosso corpo, independentemente de quão completa e frequentemente usarmos essas terapias, e vamos acabar em algum momento sofrendo deterioração e morte relacionadas ao envelhecimento da mesma forma que hoje em dia, só que em uma idade mais avançada. Esta, aliás, provavelmente nem será tão mais avançada assim — somente de 30 a 50 anos a mais do que hoje em dia, possivelmente.

Porém, as outras coisas não permanecerão da mesma forma. Neste capítulo, vou explicar por que não — e por que, como já podem saber por outras fontes, prevejo que muitas pessoas vivas atualmente permanecerão vivas até os 1000 anos de idade e evitarão os problemas de saúde relacionados ao envelhecimento mesmo nesta idade.

Começarei descrevendo por que não é realista esperar que essas terapias sejam perfeitas.

A evolução não deixou instruções

Enfatizei no Capítulo 3 que o corpo é uma máquina, e que esse é o motivo tanto para ele envelhecer como para em princípio poder receber manutenção. Fiz uma comparação com carros antigos, que são mantidos completamente funcionais mesmo 100 anos depois de terem sido construídos, usando-se as mesmas tecnologias de manutenção que os mantinham funcionando 50 anos atrás, quando já eram muito mais velhos do que foram projetados para ser. Máquinas mais complexas também podem ser mantidas funcionando indefinidamente, embora os gastos e conhecimentos necessários possam fazer com que isso nunca aconteça na prática, porque substituir a máquina é uma alternativa razoável. Isso soa bastante como um motivo para se supor que as terapias a serem desenvolvidas para evitar o envelhecimento por algumas décadas de fato serão suficientes para evitá-lo indefinidamente.

Porém, na verdade isso é algo demasiadamente otimista. Tudo o que podemos inferir confiavelmente a partir de uma comparação com máquinas construídas pela humanidade é que um conjunto verdadeiramente completo de terapias, que realmente repare tudo o que funcionar mal em nós como resultado do envelhecimento, é possível de existir *em princípio* — o que não significa que isso possa ser antevisto para ocorrer em um futuro minimamente próximo. E de fato, ao analisarmos as terapias que descrevi neste livro, percebemos que na verdade um aspecto delas é algo muito diferente do que ocorre na manutenção de máquinas construídas pela humanidade: essas terapias esforçam-se para alterar o mínimo possível o metabolismo em si, e têm como alvo somente os efeitos colaterais inicialmente inertes do metabolismo, enquanto que a manutenção de uma máquina pode envolver adicionar componentes extras ao próprio maquinário (ao combustível ou ao óleo de um carro, por exemplo). Podemos ter bons resultados com este tipo de manutenção invasiva de máquinas construídas pela humanidade porque sabemos (ou pelo menos alguns de nós sabem) como elas funcionam nos mínimos detalhes, de forma que podemos estar suficientemente certos de que nossa intervenção não terá efeitos colaterais imprevistos. Em relação ao corpo — até mesmo o corpo de um camundongo — ainda somos profundamente ignorantes quanto aos

detalhes, de modo que temos que nos proteger de nossa ignorância interferindo o mínimo possível.

O que isso significa em relação à eficácia de terapias é que, à medida que consertemos cada vez mais aspectos do envelhecimento, vocês podem apostar que a existência de novos aspectos será revelada. Esses novos aspectos — o oitavo e os subsequentes itens a serem adicionados às "sete coisas mortais" listadas neste livro — não serão fatais em uma idade atualmente considerada normal, porque se fossem, já os conheceríamos. Porém, serão fatais em algum momento, a menos que encontremos uma maneira de consertá-los também.

E também não é só com as potenciais "oitavas coisas" que temos que nos preocupar. Dentro de cada uma das sete categorias *existentes*, há algumas subcategorias que serão mais fáceis de consertar do que outras. Por exemplo, há muitos tipos quimicamente diferentes de ligações cruzadas responsáveis pelo endurecimento de nossas artérias; alguns deles podem ser quebrados com o alagebrium e moléculas relacionadas, mas outros certamente precisarão de agentes mais sofisticados que ainda não foram desenvolvidos. Outro exemplo: tornar o DNA mitocondrial desnecessário colocando-se cópias modificadas dele dentro dos cromossomos das células requer o uso da terapia genética, e até o momento não temos nenhum sistema de entrega de terapia genética ("vetor") que possa entrar em todas as células de forma segura; assim, no futuro próximo provavelmente só seremos capazes de proteger um determinado grupo de células das mutações no DNA mitocondrial. Para alcançar todas as células, serão necessários vetores muito melhores.

Portanto, na prática, terapias que rejuvenesçam pessoas com 60 anos de idade em 20 anos (ou seja, que "tirem" 20 anos delas) não funcionarão tão bem na segunda vez em que forem usadas. Quando as terapias forem aplicadas pela primeira vez, as pessoas que as estiverem recebendo terão 60 anos de danos "fáceis" (os tipos de danos que as terapias podem remover) e também 60 anos de danos "difíceis". Mas quando os beneficiários dessas terapias estiverem novamente com 60 anos biológicos (o que podemos presumir que acontecerá quando estiverem cronologicamente com cerca de 80 anos), os danos que o corpo conterá consistirão em 20 anos de danos

"fáceis" e 80 anos de danos "difíceis". Dessa forma, as terapias somente os rejuvenescerão em uma proporção muito menor, como por exemplo 10 anos. Assim, terão que voltar mais cedo para o terceiro tratamento, mas seu benefício será ainda menor, e muito rapidamente, assim como no paradoxo de Zenão sobre Aquiles tentando alcançar a tartaruga, o envelhecimento os vencerá. Vejam a **Figura 1**.

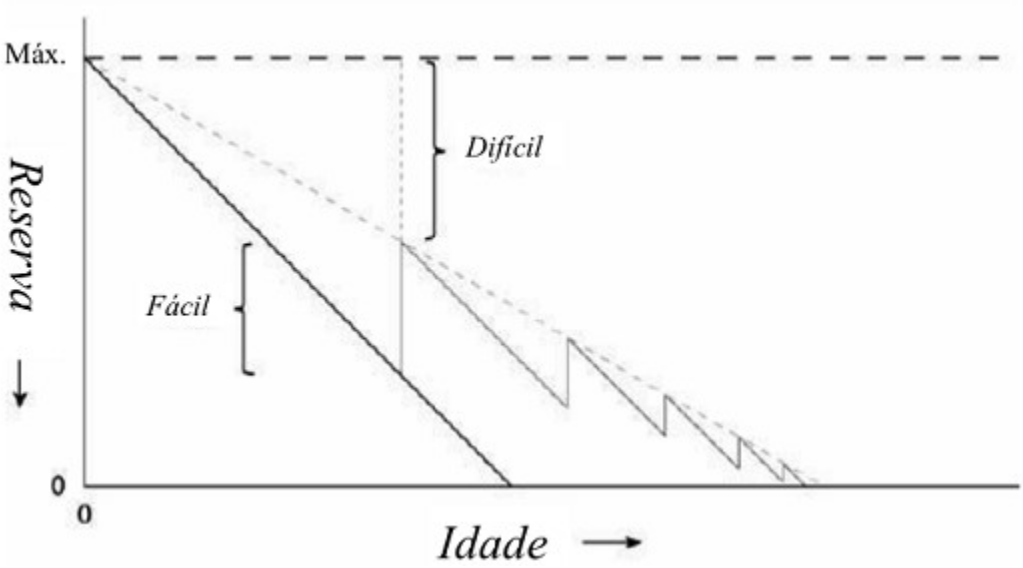


Figura 1. O declínio dos benefícios causados por repetidas aplicações de um conjunto de terapias de rejuvenescimento.

Lá atrás, nos Capítulos 3 e 4, expliquei que, contrariamente ao que se poderia intuir, o rejuvenescimento pode de fato ser algo mais fácil de se alcançar que o retardamento do envelhecimento. Agora é a hora de apresentar um fato ainda mais contraintuitivo: embora seja muito mais difícil dobrar o tempo de vida restante de um humano de meia-idade do que o de um rato de meia-idade, multiplicar esse tempo de vida restante por fatores muito maiores — 10 ou 30 vezes, por exemplo — será muito *mais fácil* em humanos do que em ratos.

O ritmo em duas velocidades da tecnologia

Agora vou mudar o foco brevemente da ciência para a história da ciência, ou mais precisamente para a história da tecnologia.

Muito antes de haver registros históricos escritos, as pessoas já se interessavam pela possibilidade de voar: na verdade, isso pode ser um desejo quase tão antigo quanto o de viver para sempre. Ainda assim, com a notável mas infelizmente não reprodutível exceção de Dédalo e Ícaro, nenhum sucesso nesta área foi alcançado até cerca de um século atrás (se contarmos os balões, teremos que dobrar esse tempo, mas na verdade somente dirigíveis — balões que podem controlar sua direção de viagem razoavelmente bem — devem ser contados, e eles somente surgiram mais ou menos na mesma época do avião). Ao longo dos séculos anteriores, a partir da época de Leonardo da Vinci, engenheiros elaboraram formas de alcançar o voo motorizado controlado, e devemos presumir que acreditavam que seus projetos estavam a somente algumas décadas (no máximo) de se tornarem realidade. Mas estavam errados.

Entretanto, a partir do voo dos irmãos Wright em Kitty Hawk (EUA), os acontecimentos se comportaram de forma curiosamente diferente. Após terem dominado o básico, os engenheiros de aviação parecem ter progredido para alturas cada vez maiores (literalmente e metaforicamente!) em um ritmo quase serenamente uniforme. Uma seleção representativa da sequência de acontecimentos importantes é a seguinte: Lindbergh sobrevoou o Oceano Atlântico 24 anos após o primeiro voo motorizado ocorrer, o primeiro avião comercial a jato (o Comet) estreou 22 anos depois disso, e o primeiro avião comercial supersônico (Concorde) apareceu depois de outros 20 anos.

O acentuado contraste entre avanços fundamentais e refinamentos graduais desses avanços é, acredito, típico da história das áreas tecnológicas. Além disso, não penso que isso seja algo inesperado: tanto psicológica quanto cientificamente, a dificuldade de avanços maiores é mais difícil de estimar.

Estou mencionando tudo isso, é claro, por causa do que nos diz sobre o provável progresso futuro das terapias de prolongamento do tempo de vida. Assim como as pessoas estiveram erradas por séculos sobre quão difícil era voar mas acabaram conseguindo-o, temos estado errados desde tempos imemoriais sobre quão difícil é combater o envelhecimento mas vamos acabar conseguindo-o também. E assim como as pessoas tiveram uma opinião bastante confiavelmente correta sobre como fazer aeronaves cada

vez melhores depois de terem feito a primeira, podemos esperar que nossa opinião estará bastante confiavelmente correta sobre como reparar os danos do envelhecimento cada vez mais amplamente assim que pudermos fazê-lo pelo menos um pouco.

Entretanto, isso não quer dizer que será fácil. Demorará algum tempo, assim como demorou para chegarmos do Wright Flyer (o primeiro avião dos irmãos Wright) até o Concorde. E *esse* é o motivo pelo qual, se quiserem chegar aos 1000 anos de idade, vocês podem se considerar sortudos de serem humanos e não ratos. Deixem-me descrever esse cenário, passo a passo.

Vamos supor que desenvolvamos o Rejuvenescimento Robusto de Camundongos em 2016, e peguemos algumas dúzias de camundongos de dois anos de idade e tripliquemos seu tempo de vida restante de um ano. Isso significará que, em vez de morrerem em 2017, como aconteceria sem o tratamento, eles morrerão em 2019. Bem, talvez isso não ocorra, especialmente se pudermos desenvolver terapias melhores até 2018 que tripliquem novamente seu tempo de vida restante (que agora seria novamente de um ano). Mas lembrem-se de que será mais difícil repará-los da segunda vez: o nível total de danos pode até ser o mesmo que antes de receberem as primeiras terapias, mas uma maior proporção desses danos será de tipos que essas primeiras terapias não podem consertar. Portanto, só seremos capazes de alcançar a nova triplicação se as terapias que tivermos disponíveis em 2018 forem consideravelmente mais poderosas que aquelas que teremos aplicado em 2016. E para ser honesto, a chance de termos melhorado tanto assim essas terapias em somente dois anos é realmente muito pequena. Na verdade, a provável quantidade de progresso em somente dois anos é tão pequena que diretamente pode ser considerada zero. Assim, nossos heroicos camundongos de fato morrerão em 2019 (ou 2020, na melhor das hipóteses), apesar de nossos grandes esforços.

Mas agora, vamos supor que desenvolvamos o Rejuvenescimento Robusto de Humanos em 2031, e peguemos algumas dúzias de humanos de 60 anos de idade e dobremos seu tempo de vida restante de 30 anos. Quando eles voltarem, por exemplo em 2051, novamente com 60 anos biologicamente, mas com 80 anos cronologicamente, precisarão de terapias melhores, assim

como os ratos precisariam em 2018. Mas felizmente para eles, terão passado não dois, mas *20 anos*, ou seja, um tempo muito maior para que possamos ter melhorado as terapias. E 20 anos é um período de tempo muito respeitável tratando-se de tecnologia — longo o suficiente, na verdade, para que com muito *alta* probabilidade tenhamos conseguido desenvolver melhorias suficientes nas terapias de 2031 para que essas pessoas de 80 anos de idade possam de fato ser restauradas de biologicamente 60 anos para biologicamente 40 anos, ou até mesmo para uma idade biológica um pouco mais jovem ainda, mesmo com seu maior acúmulo (relativo a 2031) dos tipos de danos mais difíceis de reparar. Dessa forma, diferentemente dos ratos, esses humanos terão exatamente a mesma quantidade de anos de juventude (20 anos ou mais) que — até precisarem de tratamentos de terceira geração — tiveram até precisarem de tratamentos de segunda geração.

E assim por diante... Vejam a **Figura 2**.

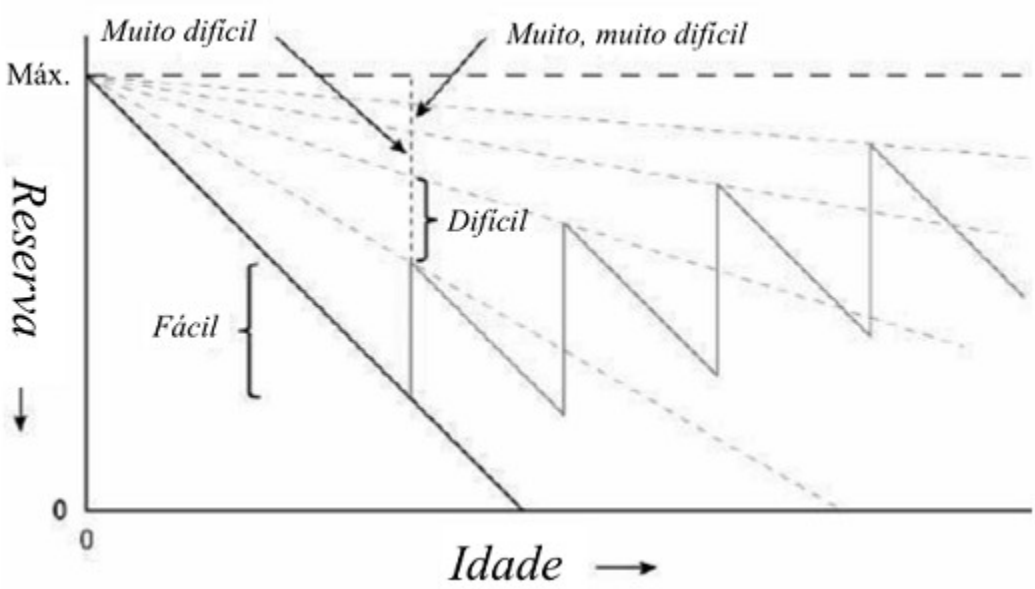


Figura 2. De que forma o declínio dos benefícios mostrados na Figura 1 é evitado pela repetida aplicação de um conjunto de terapias de rejuvenescimento que a cada aplicação é suficientemente mais efetivo do que na aplicação anterior.

Velocidade de escape de longevidade

A conclusão chave da lógica que descrevi acima é que há um patamar de velocidade do progresso biológico cuja superação nos permitirá evitar o envelhecimento indefinidamente, e que superar esta velocidade é implausível para ratos mas completamente plausível para humanos. Se pudermos fazer com que as terapias de rejuvenescimento funcionem bem o suficiente para nos dar tempo para fazê-las funcionar melhor, isso nos dará tempo extra suficiente para fazê-las funcionar melhor ainda, e assim por diante. Isso nos permitirá escapar indefinidamente da deterioração relacionada ao envelhecimento, independentemente de quão velhos nos tornemos em termos puramente cronológicos. Acredito que o termo "velocidade de escape de longevidade" (VEL) resume isso muito bem.[1]

Uma característica da VEL que vale a pena destacar é que podemos acumular tempo de liderança nesta corrida. O que quero dizer é que se tivermos um período no qual consigamos melhorar as terapias mais rapidamente do que o necessário, isso nos permitirá ter um período subsequente no qual não precisaremos melhorá-las tão rapidamente. É somente a taxa *média* de avanço, começando com o surgimento das primeiras terapias que nos deem somente 20 ou 30 anos extras, que precisa ficar acima do limiar da VEL.

Caso estejam com dificuldade para entender isso, deixem-me fazer uma descrição em termos do estado físico do corpo. Ao longo deste livro, estive descrevendo o envelhecimento como o acúmulo de "danos" moleculares e celulares de diversos tipos, e destaquei o fato de que uma quantidade modesta de danos não é problema nenhum — o metabolismo consegue funcionar apesar deles, da mesma forma que numa casa só se precisa pôr o lixo para fora uma vez por semana, e não uma vez por hora. Nesses termos, alcançar e manter a velocidade de escape de longevidade simplesmente significa que nossas melhores terapias devem ser aperfeiçoadas rápido o suficiente para superar em velocidade a alteração progressiva na composição de nossos danos do envelhecimento rumo a formas mais difíceis de reparar, à medida que as formas mais fáceis de reparar forem sendo progressivamente eliminadas por nossas terapias. Se pudermos fazer isso, a quantidade total de danos em cada categoria pode ser mantida permanentemente abaixo do nível que inicia um declínio funcional.

Uma outra forma, talvez mais simples, de analisar esse assunto é levar em conta a analogia com a velocidade de escape literal, ou seja, a superação da gravidade. Vamos supor que uma pessoa está no topo de um penhasco e pula. Sua expectativa de vida restante é pequena — e fica cada vez menor à medida que se aproxima das pedras abaixo. Exatamente o mesmo ocorre com o envelhecimento: quanto mais velho se é, menor é o tempo restante que pode-se esperar viver. A situação com a chegada periódica de terapias de rejuvenescimento cada vez melhores é então um pouco como pular de um penhasco com um propulsor a jato preso nas costas. Inicialmente o propulsor está desligado, mas ao cair-se, ele é ativado e fornece um impulso, desacelerando a queda. Ao continuar caindo-se, aumenta-se a potência do propulsor a jato e em algum momento para-se de cair e até começa-se a subir. E quanto mais se sobe, mais fácil é subir ainda mais.

A importância política e social de falar sobre a VEL

Tive bastante dificuldade em convencer meus colegas da biogerontologia sobre a exequibilidade de vários componentes das SENS, mas em geral acabei tendo sucesso quando foi-me dado tempo o suficiente para explicar os detalhes. Em relação à VEL, diferentemente, uma incompreensão estática é a melhor descrição da recepção a minhas propostas. Isso não é muito surpreendente, pensando retrospectivamente, porque o conceito de VEL está ainda mais distante do tipo de pensamento científico ao qual meus colegas estão acostumados do que minhas outras ideias: não é somente uma área da ciência que está longe da gerontologia convencional, e a rigor não é nem ciência, mas história da tecnologia. Entretanto, para mim isso não é desculpa. O fato é que a história da tecnologia é uma evidência, assim como qualquer outra evidência, e os cientistas não têm o direito de ignorá-la.

Um outro forte motivo para a resistência de meus colegas ao conceito de VEL é, evidentemente, que aceitar que eu esteja certo em dizer que a VEL poderia ser alcançada em um futuro relativamente próximo significaria que eles não poderiam mais dizer que estão trabalhando em atrasar o envelhecimento por uma ou duas décadas mas não mais do que isso. Como

esboçei no Capítulo 13, há um medo intenso dentro da comunidade de gerontologistas veteranos de serem vistos como relacionados de alguma forma com o prolongamento radical do tempo de vida, por todas as incertezas que isso certamente fará emergir. Eles não querem participar desse tipo de conversa.

Vocês podem estar pensando que minha reação a isso seria focar-me no curto prazo: evitar antagonizar meus colegas com o conceito de VEL e suas implicações de tempo de vida de quatro dígitos, e aumentar a ênfase no detalhamento preciso sobre como fazer as categorias das SENS funcionarem em um formato de primeira geração. Mas isso não é uma opção para mim, por um motivo muito simples e claro: estou nisso para salvar vidas. De forma a maximizar o número de vidas salvas — anos de vida saudáveis adicionados à vida das pessoas, se preferirem uma medida mais precisa — preciso levar em conta o panorama completo. E isso significa garantir que vocês, caros leitores — o público geral — percebam suficientemente a importância deste trabalho a ponto de se sentirem motivados a ajudar em seu financiamento.

Agora, seu primeiro pensamento pode ser o seguinte: "mas se o prolongamento indefinido do tempo de vida é algo tão difícil de se aceitar, o financiamento não seria atraído mais facilmente não falando-se sobre isso?". Bem, não — e por uma razão bastante boa.

O homem mais rico do mundo, Bill Gates, criou uma fundação alguns anos atrás cuja missão principal é combater problemas de saúde no mundo em desenvolvimento.[2] Esse é um esforço humanitário enormemente valioso, que eu apoio de todo coração, mesmo não ajudando diretamente as SENS em nada. Também não sou a única pessoa que o apoia: em 2006, o segundo homem mais rico do mundo, Warren Buffett, comprometeu-se a doar uma grande proporção de sua fortuna, em incrementos anuais, à Fundação Gates.[3]

A vontade de indivíduos extremamente ricos de contribuir para a saúde do mundo é, em termos mais gerais, um enorme impulso para as SENS. Isso ocorre principalmente porque uma maré crescente levanta todos os barcos: uma vez que se tornar aceitável (e mesmo meritório) nessa comunidade ser

visto como um filântropo de saúde em larga escala, aqueles com "somente" um ou dois bilhões em seu nome estarão mais propensos a se juntar a essa tendência do que se isso for visto como uma forma maluca de se gastar seu dinheiro arduamente ganho.

Mas há um porém. Essa lógica só funciona se o status moral das SENS for considerado comparável ao dos esforços que estão atualmente sendo tão bem financiados. E é aí que a VEL faz toda a diferença.

As terapias das SENS serão caras de desenvolver e caras de administrar, pelo menos no início. Pensemos em como a perspectiva de se gastar todo esse dinheiro poderia ser recebida se o benefício final fosse somente adicionar algumas décadas à vida de pessoas que já estão vivendo mais que a maioria das que estão no mundo em desenvolvimento, sendo que depois disso elas passariam pelo mesmo período de declínio funcional pelo qual passam atualmente.

Não é exatamente a ação mais moralmente necessária do mundo, certo?

De fato, eu diria até que se controlasse alguns bilhões de dólares, hesitaria muito em gastá-los nessa pequena melhoria na qualidade e quantidade geral de vida daqueles que já estão melhor que a maioria a esse respeito, quando existe a alternativa de se fazer uma melhoria similar ou maior quanto à qualidade e quantidade de vida dos habitantes menos afortunados do mundo.

O conceito de VEL não muda muita coisa a curto prazo quanto a quem se beneficiará dessas terapias, é claro: serão necessariamente aqueles que atualmente morrem de velhice, de forma que em um primeiro momento, serão predominantemente aqueles que vivem em nações ricas. Porém, existe uma opinião muito difundida no mundo industrializado — uma opinião que sinto estender-se aos setores ricos da sociedade — de que o progresso a longo prazo está baseado na existência de metas audaciosas, e em especial de que a necessidade moral de ajudar aqueles que estão lá atrás a alcançar os demais é contrabalançada pela necessidade moral de maximizar a velocidade média de progresso da população como um todo, o que inicialmente significa ajudar aqueles que já estão na frente. O fato de que as SENS provavelmente levarão à VEL significa que desenvolver as SENS

proporcionará uma imensa melhora na qualidade e quantidade de vida de quem quer que as receba: tão imensa será a melhora, na verdade, que não há dificuldade em justificá-la em comparação com usos alternativos nos quais uma soma similar de dinheiro poderia ser gasta. O fato do tempo de vida ser prolongado indefinidamente em vez de só em algumas décadas é somente parte da diferença que a VEL faz, evidentemente: pode-se argumentar que uma diferença ainda mais importante em termos dos benefícios que as SENS proporcionam é que *toda* essa vida será jovial, até o momento em que um beneficiário estimar incorretamente a velocidade de um caminhão vindo em sua direção. A qualidade de vida média, portanto, aumentará muito mais do que se tudo o que estivesse em perspectiva fosse uma mudança de, por exemplo, 7:1 para 9:1 na proporção entre vida saudável e vida debilitada.

Quantificando a velocidade de escape de longevidade mais precisamente

Espero que este capítulo tenha fechado as vias de escape restantes que poderiam ainda ter sobrado para aqueles que ainda estivessem tentando encontrar formas de defender uma rejeição do plano das SENS. Mostrei que as SENS podem ser funcionalmente equivalentes a uma forma de eliminar completamente o envelhecimento, apesar de que em termos terapêuticos reais ela só será capaz de atrasar o envelhecimento em uma quantidade finita de tempo em qualquer momento dado. Também mostrei que isso as torna moralmente tão desejáveis — e até mesmo tão necessárias — quanto os diversos esforços nos quais uma grande quantidade de financiamento filantrópico privado já está sendo aplicada.

Entretanto, não sou presunçoso: sei que as pessoas são bastante engenhosas quando se trata de encontrar maneiras de evitar combater o envelhecimento. Assim, para ficar alguns passos à frente, recentemente iniciei uma colaboração com um estupendo programador e futurista chamado Chris Phoenix, na qual estamos determinando o nível preciso de prolongamento do tempo de vida saudável que se pode esperar de uma determinada velocidade de progresso no melhoramento das terapias SENS. Isto está

levando a uma série de publicações que analisam uma variedade de cenários, mas um resumo adequado é que não estamos enganados quanto ao que foi descrito acima: a velocidade de progresso que precisamos alcançar começa aproximadamente com uma duplicação da eficácia das terapias SENS a cada 40 anos e na verdade diminui depois disso. Por "duplicação da eficácia" refiro-me a cortar pela metade a quantidade de danos que ainda não se pode reparar.

Então aí está. Quase certamente vamos levar séculos para alcançar o nível de controle sobre o envelhecimento que temos sobre o envelhecimento de carros antigos (uma manutenção completa e por tempo indefinido do funcionamento total), mas como a velocidade de escape de longevidade não é muito alta, provavelmente alcançaremos algo funcionalmente equivalente dentro de somente algumas décadas a partir de agora, a ponto de termos terapias proporcionando 30 anos extras de vida jovial a pessoas que já tenham chegado à meia-idade.

Penso que podemos chamar isso de fonte da juventude, não acham?

OceanofPDF.com

15

Títulos de guerra para a campanha contra o envelhecimento

Acredito, como sabem, de forma ousada mas firmemente embasada, que há grandes chances de que *vocês* — os leitores desse livro — vivam o suficiente para poderem experimentar o rejuvenescimento de seu corpo até este ser anos ou até décadas mais jovem, biologicamente, que sua idade cronológica, levando por fim a um verão interminável de juventude literalmente perpétua. Mas essa é uma previsão sobre o que *pode* acontecer, não o que *deve* acontecer. Para que fique claro: uma vez que comece a guerra contra o envelhecimento, ela deve ser concluída com nossa vitória, e o futuro de saúde por tempo indefinido será nosso. Mas se esse processo vai começar a tempo de salvar nossos pais, ou somente nós mesmos, ou somente nossos filhos, ou até mesmo somente os filhos *deles*, depende inteiramente de quando a primeira bomba dessa guerra — o alcance do Rejuvenescimento Robusto de Camundongos (RRC) — vai finalmente cair. Portanto, compreendendo-se isso, a pergunta chave para cada um de nós é: *o que farei a respeito disso?*

Dado que a guerra contra o envelhecimento *pode* vir a começar em relativamente pouco tempo, como por exemplo uma década, faz sentido cuidarmos de nós mesmos e de nossas famílias, de forma que não percamos a chegada do rejuvenescimento robusto humano por somente alguns anos. Há muitos fatos científicos bem estabelecidos neste front: comer mais frutas e verduras, ingerir os ácidos graxos essenciais, exercitar-se e manter um peso saudável. Porém, uma forma muito mais efetiva de aumentar suas chances pessoais de ver seu corpo rejuvenescido — e que tem a vital vantagem de também aumentar as chances de sobrevivência daqueles próximos a vocês e de milhares e milhares de outras pessoas que vocês nem sequer conhecem — é apressar o dia em que a batalha começará a ser

verdadeiramente travada. Felizmente, *existem* algumas coisas muito relevantes que vocês podem fazer, *hoje*, para ajudar a garantir que vidas sejam salvas — novamente, relembro, *dezenas de milhares de vidas por dia*, possivelmente incluindo a sua própria ou a de seus entes mais queridos. As ações mais instantaneamente óbvias estariam relacionadas a fazer lobby para haver mais financiamento para a pesquisa relativa a rejuvenescimento, e para que ocorra a crucial retirada das restrições ao financiamento federal das pesquisas de células-tronco nos Estados Unidos, escrevendo cartas a seus representantes políticos e demandando mudanças.

Mas uma coisa ainda mais poderosa que podem fazer é doar para a Fundação Matusalém*.

Vamos recuar um pouco por um momento para lembrar onde estamos atualmente, e ver como podemos afetar nosso futuro.

Lembram-se do impasse que descrevi no Capítulo 13? A razão pela qual os investimentos necessários para adiantar a chegada do Rejuvenescimento Robusto de Camundongos — o primeiro marco fundamental para incentivar o ser humano a iniciar uma batalha completamente de vida ou morte contra o envelhecimento biológico — são tão difíceis de serem obtidos baseia-se em um ciclo mutuamente reforçado de restrições de financiamento politicamente direcionadas, cautela científica excessiva em declarações públicas e solicitações de financiamento, e opinião pública. A forma mais rápida de se sair desse círculo vicioso é criar-se uma fonte independente de financiamento, colocando-se o (aproximadamente) bilhão de dólares necessário *diretamente* no trabalho direcionado para se alcançar o RRC. Infelizmente, seria muito difícil angariar os fundos necessários para se fazer isso em um curto período de tempo, precisamente por causa do difundido pessimismo engendrado no público por cientistas que temem por suas carreiras em um mundo onde o mencionado impasse existe.

Há duas maneiras plausíveis de se mudar isso, e a Fundação Matusalém encabeça ambas em escala global.

A primeira é apoiar diretamente a pesquisa referente às SENS. Vocês podem fazer isso doando recursos para a Fundação Matusalém, porque somos uma organização de financiamento de pesquisa convencional.

Exatamente como os Institutos Nacionais de Saúde (EUA) ou a Fundação Nacional de Ciência (EUA), nossa equipe científica, encabeçada por mim como diretor científico, avalia publicações científicas e resultados de pesquisas e fornece financiamento para professores de todo o mundo. A diferença entre nós e outras agências, evidentemente, é que nos focamos em um objetivo específico e não temos medo de financiar projetos que podem levar bastante tempo para alcançar suas metas.

Ou... que podem nunca alcançá-las. E é por isso que, para minimizar os riscos, temos a segunda estratégia.

Acredito que as SENS são de longe a forma mais promissora de se alcançar logo o RRC, e a seguir, as correspondentes terapias humanas — mas, como qualquer cientista, posso estar errado. Metas tecnológicas muito difíceis, tanto na medicina quanto em qualquer outra área, variam muito em termos de quão confiantes os especialistas do campo em questão estão de que sua abordagem preferida funcionará. Em um extremo, em alguns casos não há quase nenhuma dúvida quanto a como proceder — tudo o que impede o avanço do projeto é a disponibilidade de recursos. O projeto Apollo foi um bom exemplo disso: uma vez que a questão do orgulho nacional liberou o dinheiro necessário, o projeto foi do começo ao fim mais rapidamente do que o Big Dig de Boston (EUA). Mas no outro extremo — o voo motorizado antes de 1900, por exemplo, ou basicamente toda a medicina antes de 1800 — as pessoas têm ideias sobre o que poderia funcionar que ainda são extremamente especulativas, e muitas tentativas fracassam uma após a outra ou essas ideias nem sequer chegam a ser testadas. Testar tudo o que poderia funcionar simplesmente tem um custo alto demais para que qualquer organização financie (até mesmo um governo muito motivado) quando há muitas possibilidades comparativamente plausíveis.

Felizmente, há uma estratégia implementada com sucesso repetidamente ao longo dos anos para solucionar desafios de engenharia deste tipo sem ter que se arrecadar nem uma pequena fração da soma total necessária para se completar o projeto. Esta estratégia é o *prêmio de pesquisa*.

Prêmios de pesquisa com um objetivo específico têm um longo e ilustre histórico de levar ao desenvolvimento de tecnologias prototípicas efetivas com somente um pequeno investimento de fundos. O famoso voo

transatlântico de Charles Lindbergh em 1927, a invenção de John Harrison de uma forma de definir a localização longitudinal de uma embarcação no mar (algo crucial para a navegação bem-sucedida longe da costa), e a dramática corrida extremamente disputada para o primeiro voo suborbital com tripulação humana financiado pelo setor privado que foi impulsionada pelo Ansari X Prize, são exemplos da capacidade de tais prêmios de estimular ousadas inovações tecnológicas.

O que é muito poderoso em relação a esses prêmios de pesquisa é que eles só recompensam algo bem-sucedido. Nenhum dólar do prêmio é dado até que alguém alcance a meta estabelecida por seus criadores. Como resultado, a existência de um *único* prêmio motiva *muitas* equipes de cientistas e engenheiros independentes a tentarem ganhar o prêmio — cada uma delas usando uma abordagem diferente, e cada uma delas investindo *seu próprio dinheiro* independentemente. O resultado é que o fato de se investir dinheiro equivocadamente em abordagens que por fim se mostram malsucedidas não reduz nem em um único centavo o montante do prêmio. No final, aproximadamente entre US$ 10 e US$ 20 acabam sendo investidos pelos competidores para cada dólar angariado para ser colocado no montante de um prêmio de pesquisa — embora *cada* competidor geralmente arrisque menos dinheiro privado do que aquele que constitui o total da premiação — e o objetivo do prêmio é alcançado com uma despesa para os responsáveis pelo prêmio muito menor do que seria necessária em uma abordagem monolítica do tipo "Projeto Apollo".

Vocês devem estar percebendo aonde esse raciocínio leva.

O Prêmio Camundongo da Matusalém (ou Mprize, nome que "tira o chapéu" para o recente sucesso do X Prize) é um projeto que foi idealizado independentemente na época da virada do século por alguns biogerontologistas (começando com o conceito de Gregory Stock do Prêmio Prometheus) e pelo visionário humanitário de longa data David Gobel. Quando David e eu descobrimos um ao outro, nossos talentos complementares nos permitiram rapidamente transformar o prêmio em realidade. O propósito do projeto é quebrar o impasse que estivemos analisando, usando um prêmio de pesquisa estruturado similarmente ao modelo do X Prize. Contando com o apoio de Peter Diamandis —

presidente e diretor-executivo do X Prize — como assessor-chefe, o projeto principal do Mprize é o Prêmio Rejuvenescimento para o maior prolongamento do tempo de vida de camundongos que já sejam idosos — em outras palavras, para o progresso em direção a um rejuvenescimento robusto de camundongos completo.

O Mprize tem o potencial de remover os obstáculos que atualmente restringem as possibilidades dos cientistas no governo e no setor privado de lidar com o envelhecimento como uma doença curável. Para cientistas na academia, ele cria um incentivo para que escrevam as solicitações de pesquisa adequadas, com a esperança de obter mais financiamento diretamente e maior prestígio para suas instituições ao ganhar o prêmio — prestígio que por sua vez tende a atrair mais financiamento de fontes externas.

Mas não é só isso: também é uma vitória quanto ao público geral. O conceito do prêmio, por sua própria natureza, atrai o imaginário popular e proporciona uma forma emocionante de informar ao público e à mídia que cientistas estão trabalhando no prolongamento do tempo de vida saudável de mamíferos. Isso aumenta a credibilidade de quaisquer esforços similares respeitáveis, e facilita a aceitação da ideia de que isso pode ser feito em humanos. Por sua vez, mudanças na opinião pública reduzem as restrições políticas quanto ao financiamento público de projetos desse tipo, e podem até gerar uma pressão ativa para que esses financiamentos sejam realizados *antes* do RRC ocorrer.

E além disso, o Mprize reorienta os incentivos no setor privado. No presente momento, não há uma motivação específica para pesquisadores do setor privado realizarem estudos quanto ao tempo de vida em ratos: no máximo, eles são um passo intermediário rumo a testes em humanos prolongados e caros. Entretanto, quando uma recompensa financeira considerável — e a perspectiva de bastante publicidade — está em jogo, cria-se uma situação econômica na qual vale a pena gastar alguns anos em vez de alguns meses testando-se um composto em ratos. Se uma empresa *startup* conseguir rejuvenescer ratos, podem apostar que as gigantes farmacêuticas baterão à sua porta atrás dos direitos de adaptar sua intervenção para uso em humanos.

Assim, o Mprize pode contornar o círculo vicioso que tira o incentivo da pesquisa acadêmica em relação à gerontologia biomédica séria. Mais que isso: ele pode *reverter seu sentido*, fazendo com que seus mecanismos convergentes de realimentação trabalhem em um novo círculo *virtuoso*. Resultados científicos impulsionarão o otimismo do público, que por sua vez impulsionará a aceitação no ambiente político, levando a mais investimentos públicos e privados. Esses investimentos por fim levarão — talvez muito rapidamente — ao rejuvenescimento robusto de camundongos mesmo se a abordagem das SENS falhar; e então, a guerra contra o envelhecimento começará para valer.

Comam bem, exercitem-se e apoiem a Fundação Matusalém, e aguardarei ansiosamente o dia em que irei cumprimentá-los em um futuro onde a construção de um envelhecimento negligenciável terá se tornado uma realidade, e onde poderemos desfrutar de vidas extremamente prolongadas em um novo verão de vigor e saúde, com o espectro sombrio da praga do envelhecimento tendo sido afastado pela luz da eterna juventude.

OceanofPDF.com

NOTAS

2. Acordem: o envelhecimento mata!

1. Há várias fontes disponíveis sobre o número de mortes por diferentes causas em diversas partes do mundo. Uma fonte razoavelmente concisa da qual os números aproximados que dou aqui podem ser derivados é: Lopez, A. D.; Mathers, C. D.; Ezzati, M.; Jamison, D. T.; Murray, C. J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524): 1747-1757.

2. O nome "erro de Titono" deriva da similaridade desta reação com a do mito grego, no qual uma deusa (Eos) se apaixona por um guerreiro (Titono) e pede ao seu pai (Zeus) para tornar Titono imortal. No mito, Zeus concorda com isso, mas tudo acaba em lágrimas, porque Eos esqueceu-se de pedir a Zeus para fazer com que Titono permanecesse permanentemente jovem. Titono então tornou-se cada vez mais debilitado até que Eos em determinado momento teve que transformá-lo em um gafanhoto. A sobrevivência deste mito por tantos séculos, apesar da evidente arbitrariedade de sua hipótese central, indica com muita força o quão confortante é para as pessoas fingir que vencer o envelhecimento não seria uma coisa tão boa assim.

3. Todo o material relacionado ao Desafio SENS — o perfil e os editoriais originais da *Technology Review* sobre mim e as SENS, as regras do Desafio, os materiais submetidos, meus contra-argumentos, o veredito dos juízes e a discordância furiosa do veredito escrita pelos autores do principal material submetido — estão disponíveis no *site* da *TR* em http://www2.technologyreview.com/sens/. Se você tiver acesso à versão impressa, pode ser útil saber que o perfil e os editoriais originais foram publicados na edição de fevereiro de 2005 e o resultado foi publicado na edição de julho de 2006.

4. A maior parte do meu site está escrita para não especialistas, de forma a ser útil para o máximo possível de pessoas. Minhas publicações acadêmicas também estão disponíveis lá, em formato pré-publicação. O site aborda a ciência descrita neste livro (mas nem de longe de uma forma tão completa quanto este livro, então se você está pensando em colocá-lo de volta na estante, não o faça!) e também o contexto social.

3. Desmistificando o envelhecimento

1. Isso foi observado com linguagem especialmente esplêndida por Leonard Hayflick em seu livro de 1994 *How and Why We Age* (*Como e Por Que Envelhecemos*, Ballantine, New York, p. 377). O livro de Hayflick foi o primeiro de uma sequência de livros que biogerontologistas veteranos escreveram sobre seu campo para o público geral (o que você não vai encontrar em nenhum desses livros, é claro, é um plano para vencer o envelhecimento).

2. Em 1972, Nixon vetou a primeira lei para criar o NIA (sigla em inglês de Instituto Nacional do Envelhecimento), devido ao *lobby* de outros NIHs (sigla em inglês de Institutos Nacionais de Saúde) e de autoridades do governo. A lei foi aprovada em uma segunda tentativa porque, com o tumulto do Watergate à sua volta, Nixon estava menos disponível para os lobistas. A força do sentimento contra a biogerontologia naquela época me dá uma clara sensação de *déjà vu*.

3. No momento em que este livro está sendo escrito, quatro de meus colegas estão encabeçando um novo impulso para espalhar essa ideia entre os políticos dos EUA, sob o cativante nome "The Longevity Dividend" ("O Dividendo da Longevidade"). Aplaudo sinceramente sua persistência neste esforço, e juntei-me entusiasticamente a cerca de cem de nossos colegas ao publicamente apoiar esta iniciativa, mas para falar a verdade, será quase um milagre se esta nova iniciativa tiver mais sucesso que as frustradas iniciativas anteriores.

4. Rose, M. R. Can human aging be postponed? *Sci Am* 1999; 281(6): 106-111.

5. McCay, C. M.; Crowell, M. F.; Maynard, L. A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 1935; 10: 63-79.

6. Friedman, D. B.; Johnson, T. E. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* 1988; 118(1): 75-86.

7. Kenyon, C.; Chang, J.; Gensch, E.; Rudner, A.; Tabtiang, R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366(6454): 461-464.

8. O número de relatos desse tipo está agora na casa das dezenas.

9. Migliaccio, E.; Giorgio, M.; Mele, S.; Pelicci, G.; Reboldi, P.; Pandolfi, P. P.; Lanfrancone, L.; Pelicci, P. G. The $p66^{shc}$ adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999; 402(6759): 309-313.

10. Mitsui, A.; Hamuro, J.; Nakamura, H.; Kondo, N.; Hirabayashi, Y.; Ishizaki-Koizumi, S.; Hirakawa, T.; Inoue, T.; Yodoi, J. Overexpression of human thioredoxin in transgenic mice controls oxidative stress and life span. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4(4): 693-696.

11. Schriner, S. E.; Linford, N. J.; Martin, G. M.; Treuting, P.; Ogburn, C. E.; Emond, M.; Coskun, P. E.; Ladiges, W.; Wolf, N.; Van Remmen, H.; Wallace, D. C.; Rabinovitch, P. S. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 2005; 308(5730): 1909-1911.

12. de Grey, A. D. N. J. The unfortunate influence of the weather on the rate of aging: why human caloric restriction or its emulation may only extend life expectancy by 2-3 years. *Gerontology* 2005; 51(2): 73-82.

4. Aplicando a engenharia ao envelhecimento

1. de Grey, A. D. N. J. The mitochondrial free radical theory of aging. 1999; Austin, TX: Landes Bioscience. (ISBN 1-57059-564-X).

2. Barja, G. Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(9): 1167-1172.

3. Rhee, S. G. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Exp Mol Med* 1999; 31(2): 53-59.

4. Na verdade, minhas exposições iniciais das SENS também listavam as mudanças nos sistemas imunológico e endócrino (hormonal) relacionadas ao envelhecimento como itens separados a serem reparados. Elas não estão mais incluídas porque ambas surgem de mudanças que podem ser inseridas em outras classificações das SENS. O declínio do sistema imunológico é em última instância o resultado de se ter uma quantidade excessivamente pequena de certos tipos de células que desempenham papéis essenciais em nossas defesas imunológicas, juntamente com uma superabundância de células imunes que não estão mais funcionando bem. Mudanças endócrinas são similares: temos um excesso de alguns tipos de células, especialmente células de gordura no abdome, e uma quantidade excessivamente baixa de outros tipos (como nos ovários das mulheres); além disso, algumas células endócrinas importantes ficam sobrecarregadas por lixo intracelular, o que desacelera seu funcionamento.

5. Usei a expressão "construção de um envelhecimento negligenciável" no meu livro de 1999 (veja a nota 1 deste capítulo), que foi escrito em sua maior parte durante 1998. Introduzi pela primeira vez a palavra "estratégias" no início da sigla no artigo que surgiu a partir do workshop que organizei apenas três meses depois do meu momento de inspiração na Califórnia. de Grey, A. D. N. J.; Ames, B. N.; Andersen,

J. K.; Bartke, A.; Campisi, J.; Heward, C. B.; McCarter, R. J. M.; Stock, G. Time to talk SENS: critiquing the immutability of human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 452-462. No título deste artigo foi também a primeira vez em que se usou a sigla "SENS".

5. O colapso das usinas de energia das células

1. Essa terminologia na verdade me desagrada, porque há muitas substâncias que se *comportam como* "radicais livres" e são frequentemente *chamadas* de radicais livres que, estritamente, não se adequam a essa definição — e, ao mesmo tempo, há algumas moléculas que, segundo essa definição, são radicais livres, mas não são nada nocivas. O mesmo se aplica às "espécies reativas de oxigênio", outro termo popular usado de forma intercambiável com radicais livres por muitas pessoas. Por exemplo, *íons de ferro reduzido* (Fe^{2+}) desempenham contribuições significativas para a química dos radicais livres mas não são moléculas, não são à base de oxigênio e não contêm um elétron desemparelhado. No meu livro-tese tentei convencer meus colegas a adotar o termo "portador de elétron isolado" para abranger todas essas substâncias, mas não tive sucesso, e me conformei (por enquanto!) com a convenção comum, mesmo que seja um pouco desleixada.

2. Este fato curioso é aceito como sendo um resquício evolutivo dos primeiros dias da evolução, quando os antepassados das mitocôndrias eram organismos independentes, que formaram um relacionamento mutuamente vantajoso com células que eram antepassadas de todos os organismos vivos hoje com exceção dos organismos mais primitivos. Como veremos, isso acaba sendo uma curiosidade consideravelmente importante, com consequências muito mais sérias do que outros resquícios evolutivos, como o fato dos humanos ainda possuírem o apêndice.

3. Harman, D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972; 20(4): 145-147.

4. Barja, G. Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(9): 1167-1172.

5. Schriner, S. E.; Linford, N. J.; Martin, G. M.; Treuting, P.; Ogburn, C. E.; Emond M.; Coskun, P. E.; Ladiges, W.; Wolf, N.; Van Remmen, H.; Wallace, D. C.; Rabinovitch, P. S. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 2005; 308(5730):1909–1911.

6. Schriner, S. E.; Linford, N. J. Extension of mouse lifespan by overexpression of catalase. *AGE* 2006; 28(2): 209–218.

7. Bandy, B.; Davison, A. J. Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: implications for carcinogenesis and aging? *Free Radic Biol Med* 1990; 8(6): 523–539.

8. Shigenaga, M. K.; Hagen, T. M.; Ames, B. N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(23): 10771–10778.

9. de Grey, A. D. N. J. A proposed refinement of the mitochondrial free radical theory of aging. *BioEssays* 1997; 19(2): 161-166.

10. de Grey, A. D. N. J. A mechanism proposed to explain the rise in oxidative stress during aging. *J Anti-Aging Med* 1998; 1(1): 53-66.

11. van Zutphen H.; Cornwell D. G. Some studies on lipid peroxidation in monomolecular and biomolecular lipid films. *J Membr Biol* 1973; 13: 79-88.

12. Kissova, I.; Deffieu, M.; Manon, S.; Camougrand, N. Uth1p is involved in the autophagic degradation of mitochondria. *J Biol Chem* 2004; 279(37): 39068-39074.

13. Elmore, S. P.; Qian, T.; Grissom, S. F.; Lemasters, J. J. The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes. *FASEB J* 2001; 15(12): 2286-2287.

14. Meagher, E. A.; Barry, O. P.; Lawson, J. A.; Rokach, J.; FitzGerald, G. A. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. *JAMA* 2001; 285(9): 1178-1182.

15. Thomas, S. R.; Stocker R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: implications for atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(12): 1795-1805.

16. de Grey, A. D. N. J. The mitochondrial free radical theory of aging. 1999; Austin, TX: Landes Bioscience.

17. Vejam, por exemplo: Jacobs, H. T. The mitochondrial theory of aging: dead or alive? *Aging Cell* 2003; 2(1): 11-17.

6. Saindo do sistema

1. Barja, G. Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(9): 1167-1172.

2. Schriner, S. E.; Linford, N. J.; Martin, G. M.; Treuting, P.; Ogburn, C. E.; Emond, M.; Coskun, P. E.; Ladiges, W.; Wolf, N.; Van Remmen, H.; Wallace, D. C.; Rabinovitch, P. S. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 2005; 308(5730): 1909–1911.

3. Bluher, M.; Kahn, B. B.; Kahn, C. R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 299(5606): 572–574.

4. Mitsui, A.; Hamuro, J.; Nakamura, H.; Kondo, N.; Hirabayashi, Y.; Ishizaki-Koizumi, S.; Hirakawa, T.; Inoue, T.; Yodoi, J. Overexpression of human thioredoxin in transgenic mice controls

oxidative stress and life span. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4(4): 693–696.

5. Migliaccio, E.; Giorgio, M.; Mele, S.; Pelicci, G.; Reboldi, P.; Pandolfi, P. P.; Lanfrancone, L.; Pelicci, P. G. The $p66^{shc}$ adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999; 402(6759): 309–313.

6. Huang, T. T.; Carlson, E. J.; Gillespie, A. M.; Shi, Y.; Epstein, C. J. Ubiquitous overexpression of CuZn superoxide dismutase does not extend life span in mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55(1): B5–B9.

7. Rhee, S. G. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Exp Mol Med* 1999; 31(2): 53-59.

8. Isso potencialmente poderia causar um problema, pois conjuntos de instruções demais poderiam produzir proteínas demais — assim como mandar ordens de serviço demais para uma fábrica que tem alta capacidade de produção. Apesar de eu pensar, por razões técnicas um pouco complexas, que não é muito provável que esse problema ocorra, devemos ser capazes de encontrar uma forma de evitar qualquer problema do tipo, se ele de fato ocorrer, alterando-se um pouco a regulação genética de forma que cada cópia produza um pouquinho menos de sua proteína codificada do que produziria normalmente, mantendo-se normal a taxa *total* de síntese de proteínas.

9. de Grey, A. D. N. J. Forces maintaining organellar genomes: is any as strong as genetic code disparity or hydrophobicity? *BioEssays* 2005; 27(4): 436-446.

10. De fato, os casos que veremos nos quais a expressão alotópica foi realizada mostraram que é quase trivial expressar genes mitocondriais alotopicamente quando o problema central é a disparidade de código e não a hidrofobicidade.

11. de Grey, A. D. N. J. Mitochondrial gene therapy: an arena for the biomedical use of inteins. *Trends Biotechnol* 2000; 18(9): 394-399.

12. Ojaimi, J.; Pan, J.; Santra, S.; Snell, W. J.; Schon E. A. An algal nucleus-encoded subunit of mitochondrial ATP synthase rescues a defect in the analogous human mitochondrial-encoded subunit. *Mol Biol Cell* 2002; 13(11): 3836-3844.

13. Daley, D. O.; Clifton, R.; Whelan J. Intracellular gene transfer: reduced hydrophobicity facilitates gene transfer for subunit 2 of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(16): 10510-10515.

14. Manfredi, G.; Fu, J.; Ojaimi, J.; Sadlock, J. E.; Kwong, J. Q.; Guy, J.; Schon, E. A. Rescue of a deficiency in ATP synthesis by transfer of MTATP6, a mitochondrial DNA-encoded gene, to the nucleus. *Nat Genet* 2002; 30(4): 394-399.

15. Zullo, S. J.; Parks, W. T.; Chloupkova, M.; Wei, B.; Weiner, H.; Fenton, W. A.; Eisenstadt, J. M.; Merril, C. R.; Stable transformation of CHO cells and human NARP cybrids confers oligomycin resistance (oli^r) following transfer of a mitochondrial DNA-encoded oli^r ATPase6 gene to the nuclear genome: a model system for mtDNA gene therapy. *Rejuvenation Res* 2005; 8(1): 18-28.

16. Guy, J.; Qi, X.; Pallotti, F.; Schon, E. A.; Manfredi, G.; Carelli, V.; Martinuzzi, A.; Hauswirth, W. W.; Lewin, A. S. Rescue of a mitochondrial deficiency causing Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Ann Neurol* 2002; 52(5): 534-542.

17. Ozawa, T.; Sako, Y.; Sato, M.; Kitamura, T.; Umezawa, Y. A genetic approach to identifying mitochondrial proteins. *Nat Biotechnol* 2003; 21(3): 287–293.

18. Khan, S. M.; Bennett, J. P. Development of mitochondrial gene replacement therapy. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36(4): 387–393.

19. Seo, B. B.; Wang, J.; Flotte, T. R.; Yagi, T.; Matsuno-Yagi, A. Use of the NADH-quinone oxidoreductase (NDI1) gene of *Saccharomyces*

cerevisiae as a possible cure for complex I defects in human cells. *J Biol Chem* 2000; 275(48): 37774–37778.

7. Aperfeiçoando os incineradores biológicos

1. Evidências sugerem que a maior contribuição individual à carga da lipofuscina são mitocôndrias incompletamente degradadas: incorporados ao lisossomo quando se tornam defeituosos (como expliquei no Capítulo 5), componentes mitocondriais que não são imediatamente degradados parecem sofrer extensas modificações químicas internas causadas pela sua própria geração de radicais livres e aceleradas pela facilitadora presença de metais de transição no lisossomo, como ferro e cobre, que catalisam os danos por radicais livres tornando-os ainda mais extensos. Essas reações químicas fazem com que os restos mitocondriais fiquem resistentes à degradação devido às ligações cruzadas em suas moléculas formadas por causa dessas reações — similarmente ao que ocorre quando a borracha de limpadores de pára-brisa velhos endurece.

2. O mesmo, a propósito, aplica-se a experimentos que supostamente mostraram que muitos compostos — sendo o mais famoso deles a centrofenoxina (Lucidril) — reduzem o acúmulo de lipofuscina ou até mesmo a removem de células. Aparentemente, esses compostos simplesmente intensificam o transporte dos materiais mais transitórios pela célula. Ver: Porta, E. A. Pigments in aging: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Abril; 959: 57–65; Katz, *Arch Gerontol Geriatr* 34(3): 311–317; Dowson, *Exp Gerontol* 20(6): 333–340; Andrews et al, *Neurobiol Aging* 7(2): 107–113; Katz et al, *J Gerontol* 38(5): 525-531; e Kano et al, *Neurosci Res* 33(3): 207–213.

3. Brunk, U. T.; Terman, A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur J Biochem* 2002; 269(8): 1996–2002.

4. de Grey, A. D. N. J. The mitochondrial free radical theory of aging. 1999; Austin, TX: Landes Bioscience. (ISBN 1-57059-564-X).

5. Lusis, A. J. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801): 233–241.

6. de Grey, A. D. N. J. Bioremediation meets biomedicine: therapeutic translation of microbial catabolism to the lysosome. *Trends Biotechnol* 2002; 20(11): 452–455.

7. de Grey, A. D. N. J.; Alvarez, P. J. J.; Brady, R. O.; Cuervo, A. M.; Jerome, W. G.; McCarty, P. L.; Nixon, R. A.; Rittmann, B. E.; Sparrow, J. R. Medical bioremediation: prospects for the application of microbial catabolic diversity to aging and several major age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2005; 4(3): 315–338.

8. de Grey, A. D. N. J. Appropriating microbial catabolism: a proposal to treat and prevent neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2006; 27(4): 589–595.

9. Percebam que os NFTs não são o mesmo que as mais famosas placas amiloides que ficam fora das células dos pacientes com Alzheimer — apesar disso também ser um problema que um lisossomo mais funcional provavelmente resolveria, como veremos no Capítulo 8.

10. Terman, A.; Sandberg, S. Proteasome inhibition enhances lipofuscin formation. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 973: 309–312.

11. Nixon, R. A.; Wegiel, J.; Kumar, A.; Yu, W. H.; Peterhoff, C.; Cataldo, A.; Cuervo, A. M. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(2): 113–122.

12. Como veremos em outros capítulos, tratamentos baseados no ataque a outros fatores que contribuem com as doenças neurodegenerativas — especialmente as placas amiloides no mal de Alzheimer — têm avançado no processo de desenvolvimento de fármacos e inclusive já entraram na fase de testes clínicos. Porém (sem

contar que isso não nos ajudaria com a doença de Niemann-Pick ou com o mal de Parkinson), parece improvável que somente a limpeza das placas amiloides seja suficiente para verdadeiramente restaurar a saúde de pacientes com Alzheimer. Isso será discutido mais adiante no presente capítulo.

13. A necessidade de vitamina A para o funcionamento deste ciclo é o motivo pelo qual a deficiência desta vitamina pode levar a cegueira.

14. Butler, D.; Brown, Q. B.; Chin, D. J.; Batey, L.; Karim, S.; Mutneja, M. S.; Karanian, D. A.; Bahr, B. A. Degradative pathways responding to age-related protein accumulation involve autophagy and lysosomal enzyme activation. *Rejuvenation Res* 2005; 8(4): 227–237.

15. Du, H.; Schiavi, S.; Wan, N.; Levine, M.; Witte, D. P.; Grabowski, G. A. Reduction of atherosclerotic plaques by lysosomal acid lipase supplementation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(1): 147–154.

16. Apesar de parecer uma boa ideia, não podemos simplesmente usar esta técnica para encher o corpo com células saudáveis contendo as enzimas relevantes, porque as células existentes ainda estariam cheias de lixo que, por definição, não desaparecerá sozinho. E no caso de alguns tipos de célula — os neurônios são o caso mais óbvio — provavelmente não gostaríamos de remover as células com lisossomos fracos para substituí-las por células novas mesmo que isso fosse possível.

8. Libertando-se das teias de aranha celulares

1. Dobson, C. M. Getting out of shape. *Nature* 2002; 418(6899): 729–730.

2. A gama-secretase na verdade não é uma proteína, mas um complexo multiproteico composto por *presenilina* (PS), *nicastrina* (NCT), *APH-*

1 e *PEN-2*.

3. Também chamada de *memapsina*, *ASP-2* ou *BACE*.

4. De fato, o fator de risco *genético* mais comum para o Alzheimer — possuir uma versão menos favorável do gene da *apolipoproteína E* (APOE) — não é, por si só, o tipo de sentença de morte que é, por exemplo, o gene da doença de Huntington, porque não é realmente essencial para a formação de placas de beta amiloide, mas em vez disso faz com que a proteína fibrilosa de amiloide seja mais propensa a se depositar nos tecidos.

5. Hashizume, Y.; Wang, Y.; Yoshida, M. Neuropathological study in the central nervous system of centenarians. Em: Tauchi, H.; Sato, T.; Watanabe, T. (editores). Japanese Centenarians: Medical Research for the Final Stages of Human Aging. 1999; Institute for Medical Science of Aging, Aichi, Japan: 137–154.

6. Também infelizmente, outros estudos de autópsia de centenários foram em grande parte dissecações que não usaram o tipo de ferramentas necessárias para identificar problemas moleculares estruturais como amiloidoses. Esses dados, da forma que estão disponíveis, confirmam a fragilidade *geral* que acomete esses humanos de vida longa, causada por terem a estrutura do *corpo inteiro* enfraquecida por danos moleculares onipresentes relacionados ao envelhecimento: a metade de todos os centenários que foram autopsiados de 1958 a 1987, e um terço dos examinados de 1958 a 1995, tinham "senescência e atrofia de órgãos" relacionadas ao envelhecimento como um dos principais achados patológicos — um resultado que concorda com estudos similares na Suécia e nos Estados Unidos (Tauchi, H.; Sato, T. Autopsy findings: outline and generational differences. Em Tauchi et al, citado acima: 132–136).

7. http://www.supercentenarian-research-foundation.org/

8. Comunicação pessoal com Stanley Primmer da Fundação de Pesquisa de Supercentenários em 02/04/2006.

9. Courtney, C.; Farrell, D.; Gray, R.; Hills, R.; Lynch, L.; Sellwood, E.; Edwards, S.; Hardyman, W.; Raftery, J.; Crome, P.; Lendon, C.; Shaw, H.; Bentham, P.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363(9427): 2105–2115.

10. Reisberg, B.; Doody, R.; Stoffler, A.; Schmitt, F.; Ferris, S.; Mobius, H. J. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63(1): 49–54.

11. D'Andrea, M. R.; Nagele, R. G.; Wang, H. Y.; Peterson, P. A.; Lee, D. H. Evidence that neurones accumulating amyloid can undergo lysis to form amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Histopathology* 2001; 38(2): 120–134.

12. Paresce, D. M.; Chung, H.; Maxfield, F. R. Slow degradation of aggregates of the Alzheimer's disease amyloid beta-protein by microglial cells. *J Biol Chem* 1997; 272(46): 29390–29397.

13. Ainda existiria a questão dos *emaranhados neurofibrilares* (NFTs) que analisamos no último capítulo — mas, é claro, este mesmo capítulo ofereceu uma solução para o problema. Como veremos, porém, a *própria* imunização contra beta amiloide ajuda o cérebro a eliminar melhor esses agregados, da mesma forma que tirar os destroços de um furacão da frente da porta da sua casa permitiria que você finalmente conseguisse colocar o lixo para fora.

14. Billings, L. M.; Oddo, S.; Green, K. N.; McGaugh, J. L.; LaFerla, F. M. Intraneuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* 2005; 45(5): 675–688.

15. Há outras hipóteses que explicam o que ocorreria, mas esta continua sendo a principal.

16. Schenk, D.; Barbour, R.; Dunn, W.; Gordon, G.; Grajeda, H.; Guido, T.; Hu, K.; Huang, J.; Johnson-Wood, K.; Khan, K.; Kholodenko, D.; Lee, M.; Liao, Z.; Lieberburg, I.; Motter, R.; Mutter, L.; Soriano, F.; Shopp, G.; Vasquez, N.; Vandevert, C.; Walker, S.; Wogulis, M.; Yednock, T.; Games, D.; Seubert, P. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400(6740):173–177.

17. Morgan, D.; Diamond, D. M.; Gottschall, P. E.; Ugen, K. E.; Dickey, C.; Hardy, J.; Duff, K.; Jantzen, P.; DiCarlo, G.; Wilcock, D.; Connor, K.; Hatcher, J.; Hope, C.; Gordon, M.; Arendash, G. W. Abeta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408(6815): 982–985.

18. Janus, C.; Pearson, J.; McLaurin, J.; Mathews, P. M.; Jiang, Y.; Schmidt, S. D.; Chishti, M. A.; Horne, P.; Heslin, D.; French, J.; Mount, H. T.; Nixon, R. A.; Mercken, M.; Bergeron, C.; Fraser, P. E.; St George-Hyslop, P.; Westaway, D. Abeta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408(6815): 979–982.

19. Orgogozo, J. M.; Gilman, S.; Dartigues, J. F.; Laurent, B.; Puel, M.; Kirby, L. C.; Jouanny, P.; Dubois, B.; Eisner, L.; Flitman, S.; Michel, B. F.; Boada, M.; Frank, A.; Hock C. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003; 61(1): 46–54.

20. Nicoll, J. A.; Wilkinson, D.; Holmes, C.; Steart, P.; Markham, H.; Weller, R. O. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9(4): 448–452.

21. Ferrer, I.; Boada Rovira, M.; Sanchez Guerra, M. L.; et al. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2004; 14(1): 11–20.

22. Masliah, E.; Hansen, L.; Adame, A.; Crews, L.; Bard, F.; Lee, C.; Seubert, P.; Games, D.; Kirby, L.; Schenk, D. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64(1): 129–131.

23. Gilman, S.; Koller, M.; Black, R. S.; Griffith, S. G.; Fox, N. C.; Eisner, L.; Kirby, L.; Rovira, M. B.; Forette, F.; Orgogozo, J. M.; AN1792(QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64(9): 1553–1562.

24. Lemere, C. A.; Beierschmitt, A.; Iglesias, M.; Spooner, E. T.; Bloom, J. K.; Leverone, J. F.; Zheng, J. B.; Seabrook, T. J.; Louard, D.; Li, D.; Selkoe, D. J.; Palmour, R. M.; Ervin, F. R. Alzheimer's disease Abeta vaccine reduces central nervous system Abeta levels in a nonhuman primate, the Caribbean vervet. *Am J Pathol* 2004; 165(1): 283–297.

25. O anticorpo mais proeminente atualmente sendo estudado pode não funcionar exatamente desta forma: aparentemente ele nem *entra* no cérebro, e menos ainda ativa as micróglias ou se liga às placas. Em vez disso, este anticorpo parece funcionar principalmente captando o beta amiloide solúvel no fluido que banha o sistema nervoso central, retirando-o do cérebro e colocando-o dentro do líquido cefalorraquidiano e finalmente enviando-o para a periferia do corpo através de um tipo de osmose, acabando por diminuir a carga de placas cerebrais e oligômeros de beta amiloide dentro dos neurônios. Esta hipótese de "poço periférico" é na verdade uma das interpretações sobre como a vacina original, a AN-1792, funcionou (veja a nota 15).

26. Qu, B.; Boyer, P. J.; Johnston, S. A.; Hynan, L. S.; Rosenberg, R. N. $Abeta_{42}$ gene vaccination reduces brain amyloid plaque burden in transgenic mice. *J Neurol Sci*, 2006; 244(1–2): 151–158.

27. Hrncic, R.; Wall, J.; Wolfenbarger, D. A.; et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol* 2000; 157(4): 1239–1246.

28. Solomon, A.; Weiss, D. T.; Wall, J. S. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18(6): 853–860.

29. Esta é a mesma biotecnologia de *DNA recombinante* que é atualmente usada para produzir uma infinidade de materiais, desde insulina para diabéticos até muitos aromatizantes artificiais.

30. A amiloidose AA resulta da superexposição à proteína amiloide A sérica (SAA) ao longo de toda a vida, que geralmente ocorre por causa de condições inflamatórias crônicas. A amiloidose AA é muito mais comum no mundo em desenvolvimento do que em muitos países desenvolvidos porque as pessoas que vivem sem boa infraestrutura de saneamento estão mais sujeitas a estímulos inflamatórios contínuos — especialmente infecções recorrentes ou crônicas, como a hepatite viral. Portanto, essa amiloidose é muito menos comum nos Estados Unidos, onde geralmente está ligada a doenças inflamatórias específicas como a artrite reumatoide.

31. Solomon, A.; Weiss, D. T.; Wall, J. S. Therapeutic potential of chimeric amyloid-reactive monoclonal antibody 11-1F4. *Clin Cancer Res* 2003; 9(10 Pt 2): 3831S–3838S.

32. Wall, J.; Schell, M.; Hrncic, R.; Macy, S.; Wooliver, C.; Wolfenbarger, D.; Murphy, C.; Donnell, R.; Weiss, D. T.; Solomon, A. Treatment of amyloidosis using an anti-fibril monoclonal antibody: Preclinical efficacy in a murine model of AA-amyloidosis. Em: Bély, M.; Apáthy, A. (editores). *Amyloid and Amyloidosis. The Proceedings of the IX International Symposium on Amyloidosis.* 2001; Budapest, Hungary: David Apáthy, pp. 158–160.

33. Lorenzo, A.; Razzaboni, B.; Weir, G. C.; Yankner, B. A. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368(6473): 756–760.

34. Badman M. K.; Pryce, R. A.; Charge, S. B.; Morris, J. F.; Clark, A. Fibrillar islet amyloid polypeptide (amylin) is internalized by

macrophages but resists proteolytic degradation. *Cell Tissue Res* 1998; 291(2): 285–294.

9. Quebrando as algemas do AGE

1. Sell, D. R.; Kleinman, N. R.; Monnier, V. M. Longitudinal determination of skin collagen glycation and glycoxidation rates predicts early death in C57BL/6NNIA mice. *FASEB J* 2000; 14(1): 145–156.

2. Port, S. C.; Goodarzi, M. O.; Boyle, N. G.; Jennrich, R. I. Blood glucose: a strong risk factor for mortality in nondiabetic patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150(2): 209–214.

3. Khaw, K. T.; Wareham, N.; Luben, R.; Bingham, S.; Oakes, S.; Welch, A.; Day, N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322(7277): 15–18.

4. Sell, D. R.; Lane, M. A.; Johnson, W. A.; Masoro, E. J.; Mock, O. B.; Reiser, K. M.; Fogarty, J. F.; Cutler, R. G.; Ingram, D. K.; Roth, G. S.; Monnier, V. M. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(1): 485–490.

5. UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1125–1136.

6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.

7. Beisswenger, B. G.; Delucia, E. M.; Lapoint, N.; Sanford, R. J.; Beisswenger, P. J. Ketosis leads to increased methylglyoxal production

on the Atkins diet. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 201–210.

8. Lonn, E.; Yusuf, S.; Hoogwerf, B.; Yi, Q.; Zinman, B.; Bosch, J.; Dagenais, G.; Mann, J. F.; Gerstein, H. C.; HOPE Study; MICRO-HOPE Study. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 1919–1927.

9. Boshtam, M.; Rafiei, M.; Golshadi, I. D.; Ani, M.; Shirani, Z.; Rostamshirazi, M. Long term effects of oral vitamin E supplement in type II diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75(5): 341–346.

10. Manuel y Keenoy, B.; Vertommen, J.; De Leeuw, I. The effect of flavonoid treatment on the glycation and antioxidant status in Type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12(4): 256–263.

11. Mustata, G. T.; Rosca, M.; Biemel, K. M.; Reihl, O.; Smith, M. A.; Viswanathan, A.; Strauch, C.; Du, Y.; Tang, J.; Kern, T. S.; Lederer, M. O.; Brownlee, M.; Weiss, M. F.; Monnier, V. M. Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking. *Diabetes* 2005; 54(2): 517–526.

12. Anderson, M. M.; Requena, J. R.; Crowley, J. R.; Thorpe, S. R.; Heinecke, J. W. The myeloperoxidase system of human phagocytes generates Nepsilon-(carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104(1): 103–113.

13. Brennan M. L.; Anderson, M. M.; Shih, D. M.; Qu, X. D.; Wang, X.; Mehta, A. C.; Lim, L. L.; Shi, W.; Hazen, S. L.; Jacob, J. S.; Crowley, J. R.; Heinecke, J. W.; Lusis, A. J. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107(4): 419–430.

14. Cerami, C.; Founds, H.; Nicholl, I.; Mitsuhashi, T.; Giordano, D.; Vanpatten, S.; Lee, A.; Al-Abed, Y.; Vlassara, H.; Bucala, R.; Cerami, A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(25): 13915–13920.

15. Bolton, W. K.; Cattran, D. C.; Williams, M. E.; Adler, S. G.; Appel, G. B.; Cartwright, K.; Foiles, P. G.; Freedman, B. I.; Raskin, P.; Ratner, R. E.; Spinowitz, B. S.; Whittier, F. C.; Wuerth, J. P.; ACTION I Investigator Group. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24(1): 32–40.

16. Suspeitos (embora menos prováveis) alternativos — ou possivelmente cúmplices — de causar os efeitos colaterais da aminoguanidina incluem alguns de seus mecanismos antioxidantes, como a supressão do *óxido nítrico*, que é uma molécula de duas caras (uma molécula essencial de sinalização que também é um radical livre e um dos principais alvos da aminoguanidina), e a ligação com metais de transição.

17. Sell, D. R.; Nelson, J. F.; Monnier, V. M. Effect of chronic aminoguanidine treatment on age-related glycation, glycoxidation, and collagen cross-linking in the Fischer 344 rat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(9): B405–B411.

18. Asif, M.; Egan, J.; Vasan, S.; Masurekar, M. R.; Lopez, S.; Williams, C.; Torres, R. L.; Wagle, D.; Ulrich, P.; Cerami, A.; Brines, M.; Regan, T. J. An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(6): 2809–2813. Pesquisadores posteriormente confirmaram que o alagebrium podia fazer o mesmo em cachorros diabéticos; este resultado reforçou a reputação do fármaco como um quebrador de AGE, mas foi muito menos importante quanto à perspectiva de usá-lo para tratar o envelhecimento "normal".

19. Vaitkevicius, P. V.; Lane, M.; Spurgeon, H.; Ingram, D. K.; Roth, G. S.; Egan, J. J.; Vasan, S.; Wagle, D. R.; Ulrich, P.; Brines, M.; Wuerth, J. P.; Cerami, A.; Lakatta, E. G. A cross-link breaker has

sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(3): 1171–1175.

20. Kass, D. A.; Shapiro, E. P.; Kawaguchi, M.; Capriotti, A. R.; Scuteri, A.; deGroof, R. C.; Lakatta, E. G. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product cross-link breaker. *Circulation* 2001; 104(13): 1464–1470.

21. Little, W. C.; Zile, M. R.; Kitzman, D. W.; Hundley, W. G.; O'Brien, T. X.; deGroof, R. C. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(3): 191–195.

22. Bakris, G. L.; Bank, A. J.; Kass, D. A.; Neutel, J. M.; Preston, R. A.; Oparil, S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004; 17(12 Pt 2): 23S–30S.

23. Melenovsky, V.; Clattenburg, L.; Corretti, M.; Fitzgerald, P.; Capriotti, A.; Gerstenblith, G.; Kass, D.; Zieman, S. Improved flow-mediated arterial vasodilation by advanced glycation cross-link breaker, alagebrium chloride (ALT-711), in older adults with isolated systolic hypertension. Apresentado na *American Heart Association Annual Scientific Session*, 13–16 de novembro de 2005. Número de apresentação 2875.

24. Thohan, V.; Koerner, M. M.; Pratt, C. M.; Torre, G. A. Improvements in diastolic function among patients with advanced systolic heart failure utilizing alagebrium, an oral advanced glycation end-product cross-link breaker. Apresentado na *American Heart Association Annual Scientific Session*, 13–16 de novembro de 2005. Número de apresentação 2647.

25. Biemel, K. M.; Friedl, D. A.; Lederer, M. O. Identification and quantification of major maillard cross-links in human serum albumin and lens protein. Evidence for glucosepane as the dominant compound. *J Biol Chem* 2002; 277(28): 24907–24915.

26.Cheng, R.; Feng, Q.; Argirov, O. K.; Ortwerth, B. J. Structure elucidation of a novel yellow chromophore from human lens protein. *J Biol Chem* 2004; 279(44): 45441–45449.

10. Acabando com os zumbis

1. Bower, C. E.; Olson, J. C. Pneumonia and influenza. Em: Hofmann, M.; Hooper, M. A.; editores. *Connecticut Women's Health*. 2001; Hartford, CT: Connecticut Department of Public Health, 157–160.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Disaster Center. Death rates for twelve age groups from pneumonia and influenza (480–487). Disponível online em http://www.disastercenter.com/cdc/1pneumo.html. Acessado em 13/09/2006.

3. Delarosa, O.; Pawelec, G.; Peralbo, E.; Wikby, A.; Mariani, E.; Mocchegiani, E.; Tarazona, R.; Solana R. Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity. *Biogerontology* 2006; 7(5-6): 471–481. Como é muito comum quando se discute quais mudanças no corpo são ou não "realmente" relacionadas ao envelhecimento, a distinção que está sendo feita é muito sutil. A absorção de zinco e a produção de vitamina D em resposta à luz solar são comprometidas pelo envelhecimento biológico. Entretanto, o fato é que se os *danos* reais do envelhecimento fossem desfeitos, os *efeitos* dos danos do envelhecimento (como esses efeitos no zinco e na vitamina D) seriam revertidos, assim como seus efeitos secundários, como aqueles no sistema imunológico inato. Essas deficiências também poderiam ser solucionadas em grande parte através de suplementação.

4. Lynch, M. D. How does cellular senescence prevent cancer? *DNA Cell Biol* 2006; 25(2): 69–78.

5. Khan, N.; Shariff, N.; Cobbold, M.; Bruton, R.; Ainsworth, J. A.; Sinclair, A. J.; Nayak, L.; Moss, P. A. Cytomegalovirus seropositivity

drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 2002; 169(4): 1984–1992.

6. McVoy, M. A.; Adler, S. P. Immunologic evidence for frequent age-related cytomegalovirus reactivation in seropositive immunocompetent individuals. *J Infect Dis* 1989; 160(1): 1–10.

7. Pawelec, G.; Akbar, A.; Caruso, C.; Solana, R.; Grubeck-Loebenstein, B.; Wikby, A. Human immunosenescence: is it infectious? *Immunol Rev* 2005; 205: 257–268.

8. Karrer, U.; Sierro, S.; Wagner, M.; Hengel, H.; Koszinowski, U. H.; Phillips, R. E.; Klenerman, P. Memory inflation: continuous accumulation of antiviral CD8+ T cells over time. *J Immunol* 2003; 170(4): 2022–2029.

9. Ouyang, Q.; Wagner, W. M.; Voehringer, D.; Wikby, A.; Klatt, T.; Walter, S.; Muller, C. A.; Pircher, H.; Pawelec, G. Age-associated accumulation of CMV-specific CD8+ T cells expressing the inhibitory killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1). *Exp Gerontol* 2003; 38(8): 911–920.

10. Koch, S.; Solana, R.; Dela Rosa, O.; Pawelec, G. Human cytomegalovirus infection and T cell immunosenescence: a minireview. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(6): 538–543.

11. Fletcher, J. M.; Vukmanovic-Stejic, M.; Dunne, P. J.; Birch, K. E.; Cook, J. E.; Jackson, S. E.; Salmon, M.; Rustin, M. H.; Akbar, A. N. Cytomegalovirus-specific CD4+ T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion. *J Immunol* 2005; 175(12): 8218–8225.

12. Munks, M. W.; Cho, K. S.; Pinto, A. K.; Sierro, S.; Klenerman, P.; Hill, A. B. Four distinct patterns of memory CD8 T cell responses to chronic murine cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2006; 177(1): 450–458.

13. Ouyang, Q.; Wagner, W. M.; Zheng, W.; Wikby, A.; Remarque, E. J.; Pawelec, G. Dysfunctional CMV-specific $CD8^+$ T cells accumulate in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39(4): 607–613.

14. Hadrup, S. R.; Strindhall, J.; Kollgaard, T.; Seremet, T.; Johansson, B.; Pawelec, G.; thor Straten P.; Wikby, A. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol* 2006; 176(4): 2645–2653.

15. Eaton, S. M.; Burns, E. M.; Kusser, K.; Randall, T. D.; Haynes, L. Age-related defects in CD4 T cell cognate helper function lead to reductions in humoral responses. *J Exp Med* 2004; 200(12): 1613–1622.

16. Yang, X.; Stedra, J.; Cerny, J. Relative contribution of T and B cells to hypermutation and selection of the antibody repertoire in germinal centers of aged mice. *J Exp Med* 1996; 183(3): 959–970.

17. O oposto também verificou-se verdadeiro: embora animais recebendo células B velhas em sua maioria *inicialmente* produzissem uma versão mais efetiva do gene de anticorpo ao receberem células T jovens junto, ainda assim a taxa de hipermutação observada foi menor em células B velhas do que em novas. Então, parece haver algum defeito adicional nas células B tiradas de animais mais velhos; não está claro se isso é algo intrínseco a essas células, ou o resultado de outros processos primários do envelhecimento.

18. Messaoudi, I.; Lemaoult, J.; Guevara-Patino, J. A.; Metzner, B. M.; Nikolich-Zugich, J. Age-related CD8 T cell clonal expansions constrict CD8 T cell repertoire and have the potential to impair immune defense. *J Exp Med* 2004; 200(10): 1347–1358.

19. Trzonkowski, P.; Mysliwska, J.; Szmit, E.; Wieckiewicz, J.; Lukaszuk, K.; Brydak, L. B.; Machala, M.; Mysliwski, A. Association between cytomegalovirus infection, enhanced proinflammatory response and low level of anti-hemagglutinins during the anti-

influenza vaccination—an impact of immunosenescence. *Vaccine* 2003; 21(25-26): 3826–3836.

20. Khan, N.; Hislop, A.; Gudgeon, N.; Cobbold, M.; Khanna, R.; Nayak, L.; Rickinson, A. B.; Moss, P. A. Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *J Immunol* 2004; 173(12): 7481–7489.

21. McElhaney, J. E. The unmet need in the elderly: designing new influenza vaccines for older adults. *Vaccine* 2005; 23(Suppl 1): S10–S25.

22. Effros, R. B.; Dagarag, M.; Spaulding, C.; Man, J. The role of CD8+ T-cell replicative senescence in human aging. *Immunol Rev* 2005; 205: 147–157.

23. Jonasson, L.; Tompa, A.; Wikby, A. Expansion of peripheral CD8+ T cells in patients with coronary artery disease: relation to cytomegalovirus infection. *J Intern Med* 2003; 254(5): 472–478.

24. Olsson, J.; Wikby, A.; Johansson, B.; Lofgren, S.; Nilsson, B. O.; Ferguson, F. G. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* 2000; 121(1–3): 187–201.

25. Wikby, A.; Nilsson, B. O.; Forsey, R.; Thompson, J.; Strindhall, J.; Lofgren, S.; Ernerudh, J.; Pawelec, G.; Ferguson, F.; Johansson, B. The immune risk phenotype is associated with IL–6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(8): 695–704.

26. Hadrup, S. R.; Strindhall, J.; Kollgaard, T.; Seremet, T.; Johansson, B.; Pawelec, G.; thor Straten, P.; Wikby, A. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-

specific T cells in the very elderly. *J Immunol* 2006; 176(4): 2645–2653.

27. Kerkela, R.; Grazette, L.; Yacobi, R.; Iliescu, C.; Patten, R.; Beahm, C.; Walters, B.; Shevtsov, S.; Pesant, S.; Clubb, F. J.; Rosenzweig, A.; Salomon, R. N.; Van Etten, R. A.; Alroy, J.; Durand, J. B.; Force, T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12(8): 908–916.

28. No mundo real, é claro, aprendemos que "bombas inteligentes" reais não são nem de perto exatas o suficiente para que sejam usadas como uma metáfora para este tipo de matança precisa e focada que seria necessária aqui, mas isso é só uma divagação minha.

29. Kukowska-Latallo, J. F.; Candido, K. A.; Cao, Z.; Nigavekar, S. S.; Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Balogh, L. P.; Khan, M. K.; Baker, J. R. Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. *Cancer Res* 2005; 65(12): 5317–5324.

30. Yang, W.; Barth, R. F.; Wu, G.; Sferra, T. J.; Bandyopadhyaya, A. K.; Tjarks, W.; Ferketich, A. K.; Moeschberger, M. L.; Binns, P. J.; Riley, K. J.; Coderre, J. A.; Ciesielski, M. J.; Fenster-maker, R. A.; Wikstrand, C. J. Molecular targeting and treatment of EGFRvIII-positive gliomas using boronated monoclonal antibody L8A4. *Clin Cancer Res* 2006; 12(12): 3792–3802.

31. Byrnes, A. P. Challenges and future prospects in gene therapy. *IDrugs* 2005; 8(12): 993–996.

32. Gu, J.; Andreeff, M.; Roth, J. A.; Fang, B. hTERT promoter induces tumor-specific Bax gene expression and cell killing in syngenic mouse tumor model and prevents systemic toxicity. *Gene Ther* 2002; 9(1): 30–37.

33. Takeda, T.; Inaba, H.; Yamazaki, M.; Kyo, S.; Miyamoto, T.; Suzuki, S.; Ehara, T.; Kakizawa, T.; Hara, M.; DeGroot, L. J.; Hashizume, K. Tumor-specific gene therapy for undifferentiated

thyroid carcinoma utilizing the telomerase reverse transcriptase promoter. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3531–3538.

34. Markert, M. L.; Alexieff, M. J.; Li, J.; Ozaki, D. A.; Devlin, B. H.; Sedlak, D. A.; Sempowski, G. D.; Hale, L. P.; Rice, H. E.; Mahaffey, S. M.; Skinner, M. A. Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood* 2004; 104(8): 2574–2581.

35. Basu, R.; Breda, E.; Oberg, A. L.; Powell, C. C.; Dalla Man, C.; Basu, A.; Vittone, J. L.; Klee, G. G.; Arora, P.; Jensen, M. D.; Toffolo, G.; Cobelli, C.; Rizza, R. A. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes* 2003; 52(7): 1738–1748.

36. Cefalu, W. T.; Wang, Z. Q.; Werbel, S.; Bell-Farrow, A.; Crouse, J. R. 3rd; Hinson, W. H.; Terry, J. G.; Anderson, R. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism* 1995; 44(7): 954–959.

37. Barzilai, N.; Banerjee, S.; Hawkins, M.; Chen, W.; Rossetti, L. Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J Clin Invest* 1998; 101(7): 1353–1361.

38. Klein, S.; Fontana, L.; Young, V. L.; Coggan, A. R.; Kilo, C.; Patterson, B. W.; Mohammed, B. S. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2549–2557.

39. Wang, S. S.; Brownell, K. D. Public policy and obesity: the need to marry science with advocacy. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28(1): 235–252. Para uma descrição popular desta abordagem, vejam Brownell, K. D.; Horgen, K. B. *Food Fight: The Inside Story of the Food Industry, America's Obesity Crisis, and What We Can Do About It.* 2004; New York, New York: Contemporary Books.

40. Chen, G.; Koyama, K.; Yuan, X.; Lee, Y.; Zhou, Y. T.; O'Doherty, R.; Newgard, C. B.; Unger, R. H. Disappearance of body fat in normal

rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(25): 14795–14799.

41. Orci, L.; Cook, W. S.; Ravazzola, M.; Wang, M. Y.; Park, B. H.; Montesano, R.; Unger, R. H. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(7): 2058–2063.

42. Westerterp-Plantenga, M. S.; Saris, W. H.; Hukshorn, C. J.; Campfield, L. A. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(4): 426–434.

43. Wang, M. Y.; Orci, L.; Ravazzola, M.; Unger, R. H. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: implications for treatment of human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(50): 18011–18016.

44. Abate, Cook e Livingston, comunicação pessoal; citada em *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(50): 18011–18016.

45. Apesar dela ser raramente citada neste capítulo, meu entendimento sobre a biologia e o papel na carcinogênese das células senescentes, e também sobre os potenciais remédios para elas, foi muito influenciado pelo trabalho da Dra. Judy Campisi do Laboratório Nacional Lawrence Berkeley (EUA) e do Instituto Buck para Pesquisa do Envelhecimento (EUA), uma coautora, junto comigo, do *review* e do manifesto científicos originais das SENS. As principais publicações dela em que me baseei para preparar este capítulo incluem: *Mech Ageing Dev* 126(10): 1040–1045; *Cell* 120(4): 513–522; e *Int J Biochem Cell Biol* 34(11): 1401–1414.

46. Entretanto, a frequência é maior em cartilagens de amortecimento das juntas, e alguns pesquisadores defendem que esta baixa frequência pode ser simplesmente o resultado de se depender excessivamente de forma exclusiva de um único marcador de senescência. Um estudo recente em nossos parentes próximos, os babuínos, descobriu que quase uma célula a cada quatro já estava senescente em adultos jovens,

e que uma a cada vinte estava vivendo na zona intermediária nos últimos anos de vida.

47. Coppe, J. P.; Kauser, K.; Campisi, J.; Beausejour, C. M. Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. *J Biol Chem* 2006; 281(40): 29568–29574.

48. Orimo, A.; Gupta, P. B.; Sgroi, D. C.; Arenzana-Seisdedos, F.; Delaunay, T.; Naeem, R.; Carey, V. J.; Richardson, A. L.; Weinberg, R. A. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF–1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121(3): 335–348.

49. Lee, B. Y.; Han, J. A.; Im, J. S.; Morrone, A.; Johung, K.; Goodwin, E. C.; Kleijer, W. J.; DiMaio, D.; Hwang, E. S. Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell* 2006; 5(2): 187–195.

50. Yang, N. C.; Hu, M. L. The limitations and validities of senescence associated-beta-galactosidase activity as an aging marker for human foreskin fibroblast Hs68 cells. *Exp Gerontol* 2005; 40(10): 813–819.

51. Krishna, D. R.; Sperker, B.; Fritz, P.; Klotz, U. Does pH 6 beta-galactosidase activity indicate cell senescence? *Mech Ageing Dev* 1999; 109(2): 113–123.

52. Severino, J.; Allen, R. G.; Balin, S.; Balin, A.; Cristofalo, V. J. Is beta-galactosidase staining a marker of senescence in vitro and in vivo? *Exp Cell Res* 2000; 257(1): 162–171.

53. Litaker, J. R.; Pan, J.; Cheung, Y.; Zhang, D. K.; Liu, Y.; Wong, S. C.; Wan, T. S.; Tsao, S. W. Expression profile of senescence-associated beta-galactosidase and activation of telomerase in human ovarian surface epithelial cells undergoing immortalization. *Int J Oncol* 1998; 13(5): 951–956.

54. Wei, W.; Sedivy, J. M. Differentiation between senescence (M1) and crisis (M2) in human fibroblast cultures. *Exp Cell Res* 1999;

253(2): 519–522.

55. Herbig, U.; Ferreira, M.; Condel, L.; Carey, D.; Sedivy, J. M. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311(5765): 1257.

56. Uma característica adicional das células senescentes de babuínos é que impressionantes 95% delas também tem uma "estrutura" de cromatina anormal em seu DNA, o que em princípio poderia também ser usado como parte de um perfil molecular para identificar senescência (embora um mecanismo pelo qual isso seria transformado de um marcador em uma molécula de direcionamento ainda não esteja claro).

11. Trocando células velhas por novas

1. Células-tronco derivadas de cordões umbilicais são intermediárias em termos de plasticidade entre células-tronco embrionárias e adultas.

2. Lindvall, O.; Kokaia, Z.; Martinez-Serrano, A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders—how to make it work. *Nat Med* 2004; 10(Suppl): S42–S50.

3. Deten, A.; Volz, H. C.; Clamors, S.; Leiblein, S.; Briest, W.; Marx, G.; Zimmer, H. G. Hematopoietic stem cells do not repair the infarcted mouse heart. *Cardiovasc Res* 2005; 65(1): 52–63.

4. Murry, C. E.; Soonpaa, M. H.; Reinecke, H.; Nakajima, H.; Nakajima, H. O.; Rubart, M.; Pasumarthi, K. B.; Virag, J. I.; Bartelmez, S. H.; Poppa, V.; Bradford, G.; Dowell, J. D.; Williams, D. A.; Field, L. J. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428(6983): 664–668.

5. Balsam, L. B.; Wagers, A. J.; Christensen, J. L.; Kofidis, T.; Weissman, I. L.; Robbins, R. C. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428(6983): 668–673.

6. Nygren, J. M.; Jovinge, S.; Breitbach, M.; Sawen, P.; Roll, W.; Hescheler, J.; Taneera, J.; Fleischmann, B. K.; Jacobsen, S. E. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10(5): 494–501.

7. Wang, X.; Willenbring, H.; Akkari, Y.; Torimaru, Y.; Foster, M.; Al-Dhalimy, M.; Lagasse, E.; Finegold, M.; Olson, S.; Grompe, M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422(6934): 897–901.

8. Alvarez-Dolado, M.; Pardal, R.; Garcia-Verdugo, J. M.; Fike, J. R.; Lee, H. O.; Pfeffer, K.; Lois, C.; Morrison, S. J.; Alvarez-Buylla, A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425(6961): 968–973.

9. Vassilopoulos, G.; Wang, P. R.; Russell, D. W. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003; 422(6934): 901–904.

10. Wagers, A. J.; Sherwood, R. I.; Christensen, J. L.; Weissman, I. L. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297(5590): 2256–2259.

11. Mangi, A. A.; Noiseux, N.; Kong, D.; He, H.; Rezvani, M.; Ingwall, J. S.; Dzau, V. J. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med* 2003; 9(9): 1195–1201.

12. Lunde, K.; Solheim, S.; Aakhus, S.; Arnesen, H.; Abdelnoor, M.; Egeland, T.; Endresen, K.; Ilebekk, A.; Mangschau, A.; Fjeld, J. G.; Smith, H. J.; Taraldsrud, E.; Grogaard, H. K.; Bjornerheim, R.; Brekke, M.; Muller, C.; Hopp, E.; Ragnarsson, A.; Brinchmann, J. E.; Forfang, K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(12): 1199–1209.

13. Schachinger, V.; Erbs, S.; Elsasser, A.; Haberbosch, W.; Hambrecht, R.; Holschermann, H.; Yu, J.; Corti, R.; Mathey, D. G.; Hamm, C. W.; Suselbeck, T.; Assmus, B.; Tonn, T.; Dimmeler, S.; Zeiher, A. M.; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(12): 1210–1221.

14. Assmus, B.; Honold, J.; Schachinger, V.; Britten, M. B.; Fischer-Rasokat, U.; Lehmann, R.; Teupe, C.; Pistorius, K.; Martin, H.; Abolmaali, N. D.; Tonn, T.; Dimmeler, S.; Zeiher, A. M. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(12): 1222–1232.

15. Schwartz, R. S. The politics and promise of stem-cell research. *N Engl J Med* 2006; 355(12): 1189–1191.

16. Menard, C.; Hagege, A. A.; Agbulut, O.; Barro, M.; Morichetti, M. C; Brasselet, C.; Bel, A.; Messas, E.; Bissery, A.; Bruneval, P.; Desnos, M.; Puceat, M.; Menasche, P. Transplantation of cardiac-committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study. *Lancet* 2005; 366(9490): 1005–1012.

17. Kolossov, E.; Bostani, T.; Roell, W.; Breitbach, M.; Pillekamp, F.; Nygren, J. M.; Sasse, P.; Rubenchik, O.; Fries, J. W.; Wenzel, D.; Geisen, C.; Xia, Y.; Lu, Z.; Duan, Y.; Kettenhofen, R.; Jovinge, S.; Bloch, W.; Bohlen, H.; Welz, A.; Hescheler, J.; Jacobsen, S. E.; Fleischmann, B. K. Engraftment of engineered ES cell-derived cardiomyocytes but not BM cells restores contractile function to the infarcted myocardium. *J Exp Med* 2006; 203(10): 2315–2327.

18. Hori, Y.; Rulifson, I. C.; Tsai, B. C.; Heit, J. J.; Cahoy, J. D.; Kim, S. K. Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(25): 16105–16110.

19. McDonald, J. W.; Liu, X. Z.; Qu, Y.; Liu, S.; Mickey, S. K.; Turetsky, D.; Gottlieb, D. I.; Choi, D. W. Transplanted embryonic stem

cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999; 5(12): 1410–1412.

20. Keirstead, H. S.; Nistor, G.; Bernal, G.; Totoiu, M.; Cloutier, F.; Sharp, K.; Steward, O. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 2005; 25(19): 4694–4705.

21. Liu, S.; Qu, Y.; Stewart, T. J.; Howard, M. J.; Chakrabortty, S.; Holekamp, T. F.; McDonald, J. W. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(11): 6126–6131.

22. Srivastava, A. S.; Shenouda, S.; Mishra, R.; Carrier, E. Transplanted embryonic stem cells successfully survive, proliferate, and migrate to damaged regions of the mouse brain. *Stem Cells* 2006; 24(7): 1689–1694.

23. Park, K. I.; Teng, Y. D.; Snyder, E. Y. The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. *Nat Biotechnol* 2002; 20(11): 1111–1117.

24. Ikeda, R.; Kurokawa, M. S.; Chiba, S.; Yoshikawa, H.; Ide, M.; Tadokoro, M.; Nito, S.; Nakatsuji, N.; Kondoh, Y.; Nagata, K.; Hashimoto, T.; Suzuki, N. Transplantation of neural cells derived from retinoic acid-treated cynomolgus monkey embryonic stem cells successfully improved motor function of hemiplegic mice with experimental brain injury. *Neurobiol Dis* 2005; 20(1): 38–48.

25. Ben-Hur, T.; Idelson, M.; Khaner, H.; Pera, M.; Reinhartz, E.; Itzik, A.; Reubinoff, B. E. Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. *Stem Cells* 2004; 22(7): 1246–1255.

26. Deshpande, D. M.; Kim, Y. S.; Martinez, T.; Carmen, J.; Dike, S.; Shats, I.; Rubin, L. L.; Drummond, J.; Krishnan, C.; Hoke, A.; Maragakis, N.; Shefner, J.; Rothstein, J. D.; Kerr, D. A. Recovery from

paralysis in adult rats using embryonic stem cells. *Ann Neurol* 2006; 60(1): 32–44.

27. Lund, R. D.; Wang, S.; Klimanskaya, I.; Holmes, T.; Ramos-Kelsey, R.; Lu, B.; Girman, S.; Bischoff, N.; Sauvé, Y.; Lanza, R. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. *Cloning Stem Cells* 2006; 8(3): 189–199.

28. Takagi, Y.; Takahashi, J.; Saiki, H.; Morizane, A.; Hayashi, T.; Kishi, Y.; Fukuda, H.; Okamoto, Y.; Koyanagi, M.; Ideguchi, M.; Hayashi, H.; Imazato, T.; Kawasaki, H.; Suemori, H.; Omachi, S.; Iida, H.; Itoh, N.; Nakatsuji, N.; Sasai, Y.; Hashimoto, N. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest* 2005; 115(1): 102–109.

29. Hoffman, D. I.; Zellman, G. L.; Fair, C. C.; Mayer, J. F.; Zeitz, J. G.; Gibbons, W. E.; Turner, T. G. Jr; Society for Assisted Reproduction Technology (SART) and RAND. Cryopreserved embryos in the United States and their availability for research. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1063–1069.

30. Hodgson, D. M.; Behfar, A.; Zingman, L. V.; Kane, G. C.; Perez-Terzic, C.; Alekseev, A. E.; Puceat, M.; Terzic, A. Stable benefit of embryonic stem cell therapy in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(2): H471–H479.

31. Min, J. Y.; Yang, Y.; Sullivan, M. F.; Ke, Q.; Converso, K. L.; Chen, Y.; Morgan, J. P.; Xiao, Y. F. Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(2): 361–369.

32. Bonde, S.; Zavazava, N. Immunogenicity and engraftment of mouse embryonic stem cells in allogeneic recipients. *Stem Cells* 2006; 24(10): 2192–2201.

33. Taylor, C. J.; Bolton, E. M.; Pocock, S.; Sharples, L. D.; Pedersen, R. A.; Bradley, J. A. Banking on human embryonic stem cells:

estimating the number of donor cell lines needed for HLA matching. *Lancet* 2005; 366(9502): 2019–2025.

34. Lanza, R. P.; Chung, H. Y.; Yoo, J. J.; Wettstein, P. J.; Blackwell, C.; Borson, N.; Hofmeister, E.; Schuch, G.; Soker, S.; Moraes, C. T.; West, M. D.; Atala, A. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. *Nat Biotechnol* 2002; 20(7): 689–696.

35. Barberi, T.; Klivenyi, P.; Calingasan, N. Y.; Lee, H.; Kawamata, H.; Loonam, K.; Perrier, A. L.; Bruses, J.; Rubio, M. E.; Topf, N.; Tabar, V.; Harrison, N. L.; Beal, M. F.; Moore, M. A.; Studer, L. Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in parkinsonian mice. *Nat Biotechnol* 2003; 21(10): 1200–1207.

36. Lanza, R.; Moore, M. A.; Wakayama, T.; Perry, A. C.; Shieh, J. H.; Hendrikx, J.; Leri, A.; Chimenti, S.; Monsen, A.; Nurzynska, D.; West, M. D.; Kajstura, J.; Anversa, P. Regeneration of the infarcted heart with stem cells derived by nuclear transplantation. *Circ Res* 2004; 94(6): 820–827.

37. Rideout, W. M.; Hochedlinger, K.; Kyba, M.; Daley, G. Q.; Jaenisch, R. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 2002; 109(1): 17–27.

38. Brambrink, T.; Hochedlinger, K.; Bell, G.; Jaenisch, R. ES cells derived from cloned and fertilized blastocysts are transcriptionally and functionally indistinguishable. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(4): 933–938.

39. de Grey, A. D. N. J. Inter-species therapeutic cloning: the looming problem of mitochondrial DNA and two possible solutions. *Rejuvenation Res* 2004; 7(2): 95–98.

40. Dyce, P. W.; Wen, L.; Li, J. In vitro germline potential of stem cells derived from fetal porcine skin. *Nat Cell Biol* 2006; 8(4): 384–390.

41. Biever, C. US stem cells tainted by mouse material. *New Scientist* 2004 Nov 1. Disponível online em http://www.newscientist.com/article.ns?id=dn6604. Acessado em 05/09/2006; Weiss R. Approved Stem Cells' Potential Questioned. *Washington Post* 2004 Oct 29; A03. Disponível online em http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A7420-2004Oct28.html. Acessado em 05/09/2006; Carol Ware, correspondência pessoal.

42. Martin, M. J.; Muotri, A.; Gage, F.; Varki, A. Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med* 2005; 11(2): 228–232.

43. Klimanskaya, I.; Chung, Y.; Meisner, L.; Johnson, J.; West, M. D.; Lanza, R. Human embryonic stem cells derived without feeder cells. *Lancet* 2005; 365(9471): 1636–1641.

44. Nisbet, M. C. Public opinion about stem cell research and human cloning. *Public Opinion Quarterly* 2004; 68(1): 131–154.

45. Cibelli, J. B.; Kiessling, A.; Cunniff, K.; Richards, C.; Lanza, R. P.; West, M. D. Somatic cell nuclear transfer in humans: pronuclear and early embryonic development. e-biomed: *J Regenerative Med* 2001; 2: 25–31.

46. Stojkovic, M.; Stojkovic, P.; Leary, C.; Hall, V. J.; Armstrong, L.; Herbert, M.; Nesbitt, M.; Lako, M.; Murdoch, A. Derivation of a human blastocyst after heterologous nuclear transfer to donated oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(2): 226–231.

47. Klimanskaya, I.; Chung, Y.; Becker, S.; Lu, S. J.; Lanza, R. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature* 2006; 444(7118): 481-485.

48. Takahashi, K.; Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4): 663–676.

49. Atala, A. Tissue engineering and regenerative medicine: concepts for clinical application. *Rejuvenation Res* 2004; 7(1): 15–31.

12. Mutações nucleares e a derrota total do câncer

1. Parte do DNA codifica RNA que tem funções diferentes da fabricação de proteínas.

2. Freitas, R. A. The future of nanofabrication and molecular scale devices in nanomedicine. *Stud Health Technol Inform* 2002; 80: 45–59.

3. de Grey, A. D. N. J. Falsifying falsifications: the most critical task of theoreticians in biology. *Med Hypotheses* 2004; 62(6): 1012–1020. Este artigo explica o uso e o mau uso de diferentes testes para provar ou descartar o envolvimento de algum processo com o envelhecimento.

4. Klungland, A.; Rosewell, I.; Hollenbach, S.; Larsen, E.; Daly, G.; Epe, B.; Seeberg, E.; Lindahl, T.; Barnes, D. E. Accumulation of premutagenic DNA lesions in mice defective in removal of oxidative base damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(23): 13300–13305.

5. Dollé, M. E.; Busuttil, R. A.; Garcia, A. M.; Wijnhoven, S.; van Drunen, E.; Niedernhofer, L. J.; van der Horst, G.; Hoeijmakers, J. H.; van Steeg, H.; Vijg, J. Increased genomic instability is not a prerequisite for shortened lifespan in DNA repair deficient mice. *Mutat Res* 2006; 596(1–2): 22–35.

6. Schriner, S. E.; Linford, N. J.; Martin, G. M.; Treuting, P.; Ogburn, C. E.; Emond, M.; Coskun, P. E.; Ladiges, W.; Wolf, N.; Van Remmen, H.; Wallace, D. C.; Rabinovitch, P. S. Extension of murine lifespan by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 2005; 308(5730): 1909–1911.

7. Schriner, S. E.; Linford, N. J. Extension of mouse lifespan by overexpression of catalase. *AGE* 2006; 28(2): 209–218.

8. Vijg, J.; Dollé, M. E. Large genome rearrangements as a primary cause of aging. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(8): 907–915.

9. Dollé, M. E.; Giese, H.; Hopkins, C. L.; Martus, H. J.; Hausdorff, J. M.; Vijg, J. Rapid accumulation of genome rearrangements in liver but not in brain of old mice. *Nat Genet* 1997; 17(4): 431–434.

10. Dollé, M. E.; Vijg, J. Genome dynamics in aging mice. *Genome Res* 2002; 12(11): 1732–1738.

11. Bennett-Baker, P. E.; Wilkowski, J.; Burke, D. T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics* 2003; 165(4): 2055–2062.

12. Fraga, M. F.; Ballestar, E.; Paz, M. F.; Ropero, S.; Setien, F.; Ballestar, M. L.; Heine-Suner, D.; Cigudosa, J. C.; Urioste, M.; Benitez, J.; Boix-Chornet, M.; Sanchez-Aguilera, A.; Ling, C.; Carlsson, E.; Poulsen, P.; Vaag, A.; Stephan, Z.; Spector, T. D.; Wu, Y. Z.; Plass, C.; Esteller, M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(30): 10604–10609.

13. Lu, T.; Pan, Y.; Kao, S. Y.; Li, C.; Kohane, I.; Chan, J.; Yankner, B. A. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* 2004; 429(6994): 883–891.

14. Weindruch, R.; Kayo, T.; Lee, C. K.; Prolla, T. A. Gene expression profiling of aging using DNA microarrays. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(2–3): 177–193.

15. Dhahbi, J. M.; Tsuchiya, T.; Kim, H. J.; Mote, P. L.; Spindler, S. R. Gene expression and physiologic responses of the heart to the initiation and withdrawal of caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(3): 218–231.

16. Spindler, S. R. Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(9): 960–966.

17. Bahar, R.; Hartmann, C. H.; Rodriguez, K. A.; Denny, A. D.; Busuttil, R. A.; Dolle, M. E.; Calder, R. B.; Chisholm, G. B.; Pollock, B. H.; Klein, C. A.; Vijg, J. Increased cell-to-cell variation in gene expression in ageing mouse heart. *Nature* 2006; 441(7096): 1011–1014.

18. Herndon, L. A.; Schmeissner, P. J.; Dudaronek, J. M.; Brown, P. A.; Listner, K. M.; Sakano, Y.; Paupard, M. C.; Hall, D. H.; Driscoll, M. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* 2002; 419(6909): 808–814.

19. Somel, M.; Khaitovich, P.; Bahn, S.; Paabo, S.; Lachmann, M. Gene expression becomes heterogeneous with age. *Curr Biol* 2006; 16(10): R359–R360.

20. Rubin, H. What keeps cells in tissues behaving normally in the face of myriad mutations? *BioEssays* 2006; 28(5): 515–524.

21. Trosko, J. E.; Ruch, R. J. Cell-cell communication in carcinogenesis. *Front Biosci* 1998; 3: d208–d236.

22. de Grey, A. D. N. J. Protagonistic pleiotropy: Why cancer may be the only pathogenic effect of accumulating nuclear mutations and epimutations in aging. *Mech Ageing Dev* 2007; 128(7-8): 456-459.

23. Além das considerações evolutivas, há um motivo provável para explicar por que a quantidade de células com mutações nucleares não aumenta muito com a idade: o fato de que algumas mutações matarão a célula em vez de deixá-la aleijada, seja porque a mutação será tão severa que a célula simplesmente não conseguirá sobreviver, seja porque a mutação acionará alarmes dentro da célula, levando à apoptose (a "programação de morte" anticâncer embutida na célula) ou à ativação da resposta de senescência (caso no qual, pelo menos, as mutações não serão passadas a nenhuma célula de sua prole, porque

nenhuma prole será criada a partir de então). O número de células com mutações obviamente não aumenta quando as células que as contêm são perdidas. Obviamente, a perda de células é um desfecho ruim, e dependendo da extensão na qual ocorre deve em algum momento ser reparada. Porém, isso não muda nada, de nossa perspectiva prática de engenheiros antienvelhecimento, em relação às mutações, porque nestes casos não há mutações para reparar ou tornar inofensivas, ao já não haver uma célula a ser resgatada com a eventual resolução do problema. Felizmente, como se lembrarão, temos um reparo já antevisto para a perda de células por qualquer causa: o uso de células-tronco.

24. Miller, M. 2015: a target date for eliminating suffering and death due to cancer. *BenchMarks* 2003 May 16; 3(2). Acessado online em 27/10/2006 no endereço http://www.cancer.gov/newscenter/archive/benchmarks-vol3-issue2/page1

25. Isso, a propósito, é a parte da resposta a muitos dos questionamentos usuais do "design inteligente" sobre a teoria da evolução referente a que estruturas muito complexas, como os olhos, não poderiam ter evoluído se não houvesse um propósito previamente estabelecido para cada uma de suas partes integrantes.

26. de Grey, A. D. N. J.; Ames, B. N.; Andersen, J. K.; Bartke, A.; Campisi, J.; Heward, C. B.; McCarter, R. J. M.; Stock, G. Time to talk SENS: critiquing the immutability of human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 452–462.

27. Bielas, J. H.; Loeb, L. A. Mutator phenotype in cancer: timing and perspectives. *Environ Mol Mutagen* 2005; 45(2–3): 206–213.

28. de Grey, A. D. N. J.; Campbell, F. C.; Dokal, I.; Fairbairn, L. J.; Graham, G. J.; Jahoda, C. A. B.; Porter, A. C. G. Total deletion of in vivo telomere elongation capacity: an ambitious but possibly ultimate cure for all age-related human cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 147–170.

29. Um caso similar é o do venerável Leonard Hayflick, que fez parte da discussão do segundo workshop das SENS, e que também recusou-se a assinar pelo menos em parte por ser contrário ao eventual sucesso da proposta. Ele também afirma que não acredita que ela funcionará, mas independentemente disso defende a posição extrema de que desacelerar, paralisar ou reverter o envelhecimento biológico através de *qualquer* meio é algo contrário às leis da física: Hayflick L. "Anti-aging" is an oxy-moron. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(6): B573–B578.

30. Algumas informações novas sobre a WILT apareceram em: de Grey A. D. N. J. Whole-body interdiction of lengthening of telomeres: a proposal for cancer prevention. *Front Biosci* 2005; 10: 2420–2429.

31. Rudolph, K.L.; Millard, M.; Bosenberg, M. W.; DePinho, R. A. Telomere dysfunction and evolution of intestinal carcinoma in mice and humans. *Nat Genet* 2001; 28(2): 155–159.

32. Gonzalez-Suarez, E.; Samper, E.; Flores, J. M.; Blasco, M. A. Telomerase-deficient mice with short telomeres are resistant to skin tumorigenesis. *Nat Genet* 2000; 26(1): 114–117.

33. Uma variedade de DC também aumenta o risco de câncer, mas estes pacientes não têm de fato mutações na telomerase em si, mas em uma proteína auxiliar chamada discerina, que também é necessária para outros propósitos que não envolvem a telomerase, de forma que não podemos saber com certeza o que está ocorrendo neste caso; além disso, ocorreram tão poucos casos deste tipo que não houve oportunidades suficientes para se avaliar a ativação do ALT.

34. Vulliamy, T. J.; Marrone, A.; Knight, S. W.; Walne, A.; Mason, P. J.; Dokal, I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 2006; 107(7): 2680–2685.

35. Vulliamy, T.; Marrone, A.; Szydlo, R.; Walne, A.; Mason, P. J.; Dokal, I. Disease anticipation is associated with progressive telomere

shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 2004; 36(5): 447–449.

36. Stelzner, M.; Hoagland, V. D.; Woolman, J. D. Identification of optimal harvest sites of ileal stem cells for treatment of bile acid malabsorption in a dog model. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(4): 516–522.

13. Indo daqui até lá: a guerra contra o envelhecimento

1. A saga da aceitação da teoria quimiosmótica para o funcionamento mitocondrial é tão interessante que livros inteiros foram escritos sobre ela. Um resumo conciso pode ser encontrado em: Prebble, J. Peter Mitchell and the ox phos wars. *Trends Biochem Sci* 2002; 27(4): 209–212.

2. Warner, H.; Anderson, J.; Austad, S.; Bergamini, E.; Bredesen, D.; Butler, R.; Carnes, B. A.; Clark, B. F.; Cristofalo, V.; Faulkner, J.; Guarente, L.; Harrison, D. E.; Kirkwood, T.; Lithgow, G.; Martin, G.; Masoro, E.; Melov, S.; Miller, R. A.; Olshansky, S. J.; Partridge, L.; Pereira-Smith, O.; Perls, T.; Richardson, A.; Smith, J.; von Zglinicki, T.; Wang, E.; Wei, J. Y.; Williams, T. F. Science fact and the SENS agenda. What can we reasonably expect from ageing research? *EMBO Rep* 2005; 6(11): 1006–1008.

3. Warner, H. Scientific and ethical concerns regarding engineering human longevity. *Rejuvenation Res* 2006; 9(4): 440–442.

4. de Grey, A. D. N. J. SENS is hard, yes, but not too hard to try: a reply to Warner. *Rejuvenation Res* 2006; 9(4): 443–445.

5. A Aliança apresentou uma carta intitulada "Buscando o Dividendo da Longevidade" para um grupo de parlamentares dos EUA em um simpósio especial ocorrido no Capitólio em 12 de setembro de 2006. Fui um dos cerca de 100 cientistas que a assinaram. Seu texto

completo pode ser encontrado em http://www.agingresearch.org/longevitydividend/overview.pdf.

6. A guerra contra o câncer oficialmente começou no discurso sobre o Estado da União do então presidente Nixon (EUA) em 1971 e levou à Lei Nacional do Câncer naquele ano. Ainda existe uma variedade de opiniões sobre se a triplicação (aproximadamente) do financiamento público para a pesquisa do câncer que ocorreu na época foi utilizada de forma adequada. Um relato recente pode ser encontrado em Faguet, G. B. *The War on Cancer: An Anatomy of Failure, a Blueprint for the Future*. 2006; New York, NY: Springer.

7. Somia, N.; Verma, I. M. Gene therapy: trials and tribulations. *Nat Rev Genet* 2000; 1(2): 91–99.

8. Ruwart, M. 11 de outubro de 2005. The law most likely to kill you. Disponível online em http://www.lewrockwell.com/orig3/ruwart2.html

14. Abrindo nosso caminho rumo a um futuro sem envelhecimento

1. Usei pela primeira vez o termo "velocidade de escape" na forma impressa no artigo que surgiu do segundo workshop SENS — de Grey, A. D. N. J.; Baynes, J. W.; Berd, D.; Heward, C. B.; Pawelec, G.; Stock, G. Is human aging still mysterious enough to be left only to scientists? *BioEssays* 2002; 24(7): 667–676. Minha primeira descrição completa do conceito, entretanto, só apareceu dois anos depois: de Grey, A. D. N. J. Escape velocity: why the prospect of extreme human life extension matters now. *PLoS Biology* 2004; 2(6): e187.

2. Gates desembolsa esses recursos através da Fundação Bill e Melinda Gates, http://www.gatesfoundation.org/

3. A decisão de Buffett de doar a maior parte de sua fortuna à Fundação Gates foi anunciada em junho de 2006 e é o maior ato de doação para caridade da história dos Estados Unidos.

OceanofPDF.com

NOTAS DE TRADUÇÃO

2. Acordem: o envelhecimento mata!

* Em 2009, ou seja, dois anos após escrever este livro, Aubrey de Grey criou a Fundação de Pesquisa SENS, independente da Fundação Matusalém.

** É importante lembrar que isso se refere ao ano de 2007, data em que originalmente foi escrito este livro, fato que os leitores devem ter em mente ao longo de todo o livro.

3. Desmistificando o envelhecimento

* Richard Nixon foi presidente dos Estados Unidos entre 1969 e 1974.

4. Aplicando a engenharia ao envelhecimento

* "engineered negligible senescence" no original em inglês.

5. O colapso das usinas de energia das células

* Da sigla em inglês (*Survival of the Slowest*).

6. Saindo do sistema

* Da sigla em inglês (Advanced Glycation Endproducts).

** A FDA (Food and Drug Administration) é a agência reguladora federal dos EUA responsável (entre outras funções) por aprovar os testes e a utilização de fármacos e procedimentos médicos.

*** Das siglas em inglês (TIM: "Translocase of the Inner Mitochondrial" membrane; TOM: "Translocase of the Outer Mitochondrial" membrane).

**** Margaret Thatcher foi primeira-ministra do Reino Unido entre 1979 e 1990.

7. Aperfeiçoando os incineradores biológicos

* Mary Shelley é a autora do livro *Frankenstein*.

** Nesta frase, foi mantida a palavra em inglês "*superfund*" (nesse caso significando "superfinanciamento") porque logo a seguir no texto ela será usada em um sentido um pouco distinto.

*** Em inglês, esse método é chamado de *molecular fingerprinting*, o que poderia ser entendido como "identificação molecular".

8. Libertando-se das teias de aranha celulares

* Trecho do livro *Um Conto de Natal* de Charles Dickens.

9. Quebrando as algemas do AGE

* Neste capítulo deve-se ter em mente, por razões que serão compreendidas durante sua leitura, que a palavra "*age*" significa "idade" em inglês.

** Aqui explica-se o trocadilho do título do capítulo entre a sigla "AGE" e a palavra "age", cuja tradução para o português é "idade".

10. Acabando com os zumbis

* Skunk Works: o termo vem dos Programas de Desenvolvimento Avançado da Lockheed Martin. Hoje em dia, o termo é usado na engenharia para se referir aos departamentos especializados no desenvolvimento de projetos secretos de pesquisa tecnológica avançada.

13. Indo daqui até lá: a guerra contra o envelhecimento

* O Capitólio é o prédio do parlamento dos Estados Unidos.

** A FDA (Food and Drug Administration) é a agência reguladora federal dos EUA responsável (entre outras funções) por aprovar os testes e a utilização de fármacos e procedimentos médicos.

15. Títulos de guerra para a campanha contra o envelhecimento

* Em 2009, ou seja, dois anos após escrever este livro, Aubrey de Grey criou a Fundação de Pesquisa SENS, independente da Fundação Matusalém.

OceanofPDF.com

Glossário

2-deoxiglicose (2-DG): composto que se parece muito com o açúcar no sangue mas que, diferentemente do açúcar, não pode ser metabolizado nas *mitocôndrias* e assim transformado em energia. Por algum tempo, a 2-DG pareceu ser um *mimético de restrição calórica*.

Adenosina trifosfato: ver *ATP*.

Agente oxidante: ver *oxidante*.

Alagebrium: um fármaco que aparentemente quebra *ligações cruzadas de produtos finais da glicação avançada*. Quimicamente, é o cloreto de 4,5-dimetil-3-(2-oxo-feniletil)-tiazólio. Originalmente tinha o nome de ALT-711.

Alfa-dicetona: uma ligação cruzada de *produtos finais da glicação avançada*. Teoricamente, esse é o AGE quebrado pelo *alagebrium*.

Alfa-secretase: uma enzima necessária para o processamento normal da *proteína precursora de amiloide (APP)*. A APP não forma a *proteína beta amiloide* quando é processada por esta enzima.

Alongamento alternativo dos telômeros (ALT): mecanismo pouco compreendido pelo qual algumas células cancerosas alongam seus *telômeros* sem usar a *telomerase*.

ALT: ver *alongamento alternativo dos telômeros*.

ALT-711: nome original do *alagebrium*.

Amiloide: qualquer uma de uma gama de cadeias de moléculas que funcionam como armadilhas para células que são criadas quando se danificam proteínas saudáveis naturalmente presentes no corpo, fazendo com que fiquem torcidas fora de sua configuração adequada de maneiras que fazem com que sofram interações tóxicas umas com as outras, ou com

outros constituintes da célula. Tipicamente, formam "teias" quimicamente "aderentes" em volta de estruturas celulares que inibem seu funcionamento. Ver, por exemplo, a *proteína beta amiloide*.

Amiloidose AL sistêmica: a forma mais comum de *amiloidose* nos Estados Unidos e em alguns outros países industrializados, causada pela superprodução, por um tipo de célula do sangue, de um componente de uma classe de *anticorpos* chamado "imunoglobulina de cadeia leve" ("L" de "leve"; portanto, "AL" de "amiloidose de cadeia leve").

Amiloidose de proteína amiloide A (AA): uma *amiloidose* causada pela produção excessiva da *proteína amiloide A*, uma proteína envolvida na resposta inflamatória, geralmente como resultado de condições de inflamação crônica. É a doença amiloide mais comum fora dos Estados Unidos. Também é chamada de amiloidose "inflamatória" ou "secundária".

Amiloidoses: doenças causadas pelo acúmulo de *amiloides*.

Aminoguanidina: fármaco que inibe a formação de *produtos finais da glicação avançada*, primeiramente inibindo a reação inicial de *glicação*, e depois reduzindo a *glicoxidação* através de efeitos *antioxidantes* e de *quelação* de metais, e acima de tudo através de sua capacidade de acabar com *oxoaldeídos*. Seu nome comercial é *Pimagedina*.

Angiogênese: o crescimento de novos vasos sanguíneos.

Angiopatia amiloide cerebral (AAC): doença que ocorre quando o beta amiloide se liga à superfície interna dos vasos sanguíneos do cérebro, fazendo com que fiquem encrustados, enfraquecendo-os e reduzindo sua capacidade de se flexionar em resposta ao incremento do fluxo do pulso. Isso deixa-os vulneráveis à ruptura e ocorrência de derrame hemorrágico.

Anticorpo monoclonal: um *anticorpo* produzido em grande escala em laboratório tendo como alvo um *antígeno* específico.

Anticorpos: proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a *antígenos* do organismo contra o qual supostamente devem lutar, seja marcando o invasor para ser atacado por outros componentes do sistema

imunológico, seja bloqueando receptores e outras proteínas que são necessárias para a sobrevivência do patógeno.

Antígeno: uma proteína reconhecida pelo sistema imunológico.

Apoptose: frequentemente chamada de "morte celular programada" ou "suicídio celular". Ela é um processo programado cuidadosamente orquestrado de autodestruição que ocorre em células que foram sequestradas por "forças inimigas" (vírus ou câncer, por exemplo) para evitar que ameacem o organismo como um todo. Também é usada de forma extensa durante o desenvolvimento para se abater células desnecessárias. A apoptose segue uma sequência precisa de forma a evitar danos às células no entorno (ver *necrose*).

ASP-2: ver *beta-secretase*.

ATP: adenosina trifosfato, a "moeda de energia" celular. Assim como é possível usar muitos combustíveis diferentes (urânio enriquecido, carvão ou energia solar, por exemplo) e transformá-los em "energia universal" utilizável (eletricidade) para abastecer uma ampla gama de dispositivos (como aparelhos de DVD, processadores de alimentos e máquinas de lavar roupa), o corpo usa a energia química armazenada em diversos combustíveis (glicose, aminoácidos, ácidos graxos, etc.) para fazer ATP para impulsionar muitos de seus processos metabólicos.

ATP sintase F_0/F_1: ver *Complexo V*.

ATPase vacuolar: uma bomba consumidora de energia (ou seja, ATP) localizada na membrana do *lisossomo* que puxa prótons extras para dentro do lisossomo vindos do corpo principal da célula, aumentando sua acidez.

BACE: ver *beta-secretase*.

Bainha de mielina: material de isolamento que fica em volta dos nervos.

Barreira hematoencefálica: a camada protetora de células em volta dos vasos sanguíneos que alimentam o cérebro que impede que muitas moléculas na circulação tenham livre acesso ao cérebro.

Base de Schiff: um composto, que pode resultar de diversas reações de *glicação*, que contém uma ligação dupla entre um átomo de carbono e um de nitrogênio, com classes específicas de compostos conectadas a ele através do átomo de nitrogênio. As bases de Schiff que resultam da glicação são instáveis e tendem a formar *produtos de Amadori*.

Beta amiloide: ver *proteína beta amiloide*.

Beta-galactosidase associada à senescência (SA-beta-gal): uma enzima cuja atividade identifica células senescentes.

Beta-secretase: uma enzima com uma função indefinida que algumas vezes processa por engano a *proteína precursora de amiloide*, contribuindo para a formação da *proteína beta amiloide*.

Biogerontologia: o estudo do envelhecimento biológico focado em sua melhor compreensão.

Blastocisto: a bola de células muito primitiva que se forma dentro de apenas alguns dias após o esperma fertilizar o óvulo. O embrião só permanece neste estágio de desenvolvimento muito brevemente; o desenvolvimento já está muito mais avançado no momento em que o embrião é implantado no útero.

Brometo de N-fenaciltiazólio: um quebrador de *tiazólio de produtos finais da glicação avançada*. É um parente químico e predecessor do *alagebrium*.

C. elegans: ver *Caenorhabditis elegans*.

Cadeia transportadora de elétrons: a série de "bombas" que usa a energia dos alimentos na forma de *elétrons* fornecidos pelo *NADH* para encher um "reservatório" de *prótons* estruturado pela *membrana interna mitocondrial* (a "represa" mitocondrial), para impulsionar a produção de energia na forma de *ATP* pelo *Complexo V* através da *fosforilação oxidativa*.

Caenorhabditis elegans (C. elegans): um nematódeo que atualmente é amplamente usado para estudar os caminhos genéticos envolvidos na

velocidade do envelhecimento.

Caminho dauer: um estado semelhante à hibernação em nematódeos como o *C. elegans*. No caminho dauer, uma larva suspende seu desenvolvimento por um período que pode durar muito mais do que a vida inteira de um nematódeo que segue a trajetória normal não dauer.

Carbonila: molécula orgânica com um átomo de carbono formando uma ligação dupla com um átomo de oxigênio. Essa estrutura faz com que muitas carbonilas sejam extremamente ativas biologicamente, e muitos precursores virulentos dos *produtos finais da glicação avançada* são carbonilas, como os *oxoaldeídos*.

Carboximetil-lisina: um *produto final da glicação avançada* comum derivado da *glicoxidação*. Também pode ser um *produto final da lipoxidação avançada*.

Catalase: uma enzima produzida pelo corpo que destoxifica o *peróxido de hidrogênio* ao decompô-lo em água e oxigênio.

CD28: um *receptor* na superfície de *células T* que permite que *células apresentadoras de antígenos* identifiquem as células *CD8* que visam o *antígeno* encontrado pelas APCs.

Células apresentadoras de antígeno (APCs): são as equipes de reconhecimento do sistema imunológico, que identificam antígenos dos combatentes inimigos através de encontros diretos com eles ou cavando nos destroços de antigas batalhas (os restos de células destruídas por eles) e então alertando as células T especializadas em combater os invasores específicos que carregam esses antígenos.

Células B: células do sistema imunológico que reconhecem marcadores específicos (*antígenos*) na superfície de invasores que os marcam como estrangeiros, e produzem grandes quantidades de *anticorpos* específicos para eles. São em grande parte responsáveis por nos defender de patógenos como bactérias e parasitas que são completamente externos ao corpo, podendo portanto ser marcados *diretamente* para destruição.

Células CD4: células do sistema imunológico que ajudam outras células imunológicas a incrementar sua contraofensiva quando patógenos invadem pela primeira vez. Também são conhecidas como células "T auxiliares".

Células CD8: ver *células T citotóxicas*.

Células da glia: parte da "equipe" de apoio e cuidados dos *neurônios*.

Células senescentes: células que perderam a capacidade de se dividir como resultado de danos do envelhecimento (e, geralmente, da *resposta* do corpo a esses danos).

Células T: células do sistema imunológico que amadurecem no timo. Incluem *células T citotóxicas* e *células T auxiliares*.

Células T anérgicas: células T que não conseguem mais executar suas funções.

Células T auxiliares: ver *células CD4*.

Células T citotóxicas: *células T* responsáveis por eliminar células que são nativas do corpo mas que se voltaram contra ele, como células cancerosas ou células tomadas por vírus. Também são chamadas de *células CD8* por causa do receptor característico que possuem.

Células T citotóxicas de memória: especializadas em atacar células "tomadas pelo inimigo" que contêm antígenos encontrados em batalhas imunológicas anteriores.

Células T citotóxicas virgens: uma reserva de *células T citotóxicas* ainda não especializadas que estão prontas para identificar novas ameaças, "aprender" sobre seus antígenos principais e então lançar um ataque.

Célula-tronco: uma célula inicial e não especializada que pode se renovar indefinidamente e se desenvolver em uma ou mais das células maduras altamente especializadas de cada tecido do corpo. Há *células-tronco embrionárias* e *células-tronco adultas*.

Célula-tronco adulta: células-tronco encontradas em corpos maduros, cujo desenvolvimento só pode gerar uma gama relativamente pequena de células maduras especializadas. Comparar *com célula-tronco embrionária*.

Célula-tronco embrionária: as "células-mestras" primordiais a partir das quais nossas células maduras se desenvolveram. São *células-tronco* aparentemente encontradas somente em embriões, as quais têm a capacidade de se tornar *qualquer* uma das muitas células maduras diferentes do corpo. Comparar com *célula-tronco adulta*.

Ceroide: conjunto de substâncias que compartilha muitas das propriedades da *lipofuscina* (e portanto é frequentemente confundido com ela) mas que é muito mais fácil de ser decomposto pela célula e não se acumula no *envelhecimento biológico* "normal".

Citocina: uma molécula de sinalização inflamatória do sistema imunológico.

Citocromo c oxidase: um dos complexos de bombeamento da *cadeia transportadora de elétrons*.

Citomegalovírus (CMV): um vírus persistente da família da herpes.

Clonagem terapêutica: ver *transferência nuclear de célula somática*.

CML: ver *carboximetil-lisina*.

CMV: ver *citomegalovírus*.

Complexo TIM/TOM: nome curto para "translocase da membrana interna mitocondrial" (TIM) e "translocase da membrana externa mitocondrial" (TOM). É o elaborado maquinário que especificamente transporta ("transloca") proteínas através das membranas mitocondriais.

Complexo V: a "turbina" mitocondrial que usa o fluxo de *prótons* para abastecer o estoque de energia na forma de ATP.

Creatinina: um resíduo da decomposição de proteínas que rins saudáveis removem eficientemente, e que portanto é usado como um teste, a partir dos

níveis no sangue, do funcionamento renal.

Cristalinas: proteínas transparentes e flexíveis que constituem a estrutura do cristalino dos olhos.

Danos do envelhecimento: do ponto de vista prático da *escola de engenharia* da medicina antienvelhecimento, eles são as mudanças a nível molecular na estrutura do organismo que distinguem um organismo que existe há bastante tempo daquele que existe há pouco tempo. A nível abstrato e teórico, só incluiríamos aquelas alterações que de fato contribuem para o *envelhecimento biológico*, ou seja, aquelas que contribuem para o crescente risco de doenças, disfunções e morte durante nossa vida. Entretanto, do ponto de vista da *medicina antienvelhecimento*, essa distinção torna-se problemática, pois requereria que *primeiramente* identificássemos quais danos de fato contribuem para o *envelhecimento biológico* e quais não contribuem — o que precisaria de muitas décadas adicionais de pesquisa. A *escola de engenharia* da medicina antienvelhecimento contorna essa ignorância ao classificar *todas* as mudanças do envelhecimento que poderiam contribuir para o envelhecimento biológico como "danos", e então tenta intervir para repará-los ou torná-los inofensivos.

Deleção: *mutação* que envolve a remoção completa de grandes faixas de DNA, aniquilando muitos genes de uma vez só, apesar de ser, a rigor, apenas uma única mutação.

Dendrímero: minúscula estrutura *nanotecnológica* com estruturas de ramificação requintadamente complexas que se estendem para fora como arbustos, resultando em um formato esférico. Os ramos dos dendrímeros são projetados de uma forma que nos permite ligar uma ampla gama de moléculas a eles.

Disparidade de código: diferenças nos "idiomas" feitos de "letras" de DNA dos genes na mitocôndria e no núcleo da célula. A disparidade de código faz com que alguns genes na mitocôndria sejam ilegíveis para o maquinário de *expressão do núcleo* (e vice-versa).

DNA polimerase: a enzima responsável por fazer uma nova cópia do DNA de uma célula.

Doenças de depósito lisossômico (DDLs): uma gama de doenças genéticas causadas por falhas, ocasionadas por um ou outro mecanismo, nos *lisossomos*. Muitos pacientes carecem completamente do gene para uma *enzima* lisossômica, ou possuem uma cópia mutante dele, o que ocasiona uma versão deformada e inefetiva da proteína. Em outros casos, o problema é que uma das proteínas especializadas de transporte na superfície da membrana lisossômica está ausente ou é defeituosa, de forma que o lisossomo não consegue trazer o lixo para *dentro* de si para decompô-lo. Todas as LSDs resultam em doenças degenerativas mortais, com sintomas específicos que variam de acordo com quais órgãos uma determinada mutação afeta, e com qual severidade isso ocorre.

EGFR e EGFRvIII: ver *receptor do fator de crescimento epidérmico*.

Elétron: uma partícula com carga em um átomo. O fluxo de elétrons é a base da eletricidade e da *fosforilação oxidativa*.

Envelhecimento: essa palavra é usada em muitos sentidos, mas aquele que é importante para nossos propósitos é o *envelhecimento biológico*.

Envelhecimento biológico: processo universal, progressivo e nocivo de perda cada vez maior da fidelidade molecular com o passar dos anos, resultando aleatoriamente dos processos metabólicos intrínsecos do organismo, que degradam sua capacidade de manter a homeostase diante de estressores do ambiente, levando à vulnerabilidade intrínseca crescente a patologias e à mortalidade.

Enzima: um catalisador biológico que facilita uma reação química no corpo.

Epimutação: uma alteração estrutural permanente e não programada na "superestrutura" ou "armação" que controla a expressão de genes. Como mudanças nesta "armação" induzem alterações na regulação da expressão gênica (a ativação e desativação de genes), as epimutações são

funcionalmente o mesmo que as mutações, e assim, são tratadas da mesma forma pelas *SENS*.

Escola de engenharia da medicina antienvelhecimento: intervenção direta nos *danos* moleculares do envelhecimento. Inclui deixar o metabolismo livre para causar danos em nossas estruturas moleculares, mas também evitar que essa sequência de danos leve a patologias, eliminando os danos (mantendo-os [ou reduzindo sua quantidade para que estejam] abaixo de um patamar a partir do qual se tornam patológicos) ou criando maneiras de tornar os danos em si inofensivos.

Escola de geriatria da medicina antienvelhecimento: tentativa de interferir nas *consequências* patológicas do envelhecimento quando estas surgem, tratando-as medicamente uma a uma.

Escola de gerontologia da medicina antienvelhecimento: tentativa de interferir nos *mecanismos* do envelhecimento, "arrumando-se" os processos bioquimicamente "bagunçados" do metabolismo ou neutralizando-se os produtos secundários reativos do *metabolismo* antes que causem danos a nossas estruturas moleculares.

Estresse oxidativo: desequilíbrio gerado pelo excesso das substâncias do corpo que tendem a quimicamente "necessitar" de elétrons (*oxidantes* incluindo *radicais livres*, mas também intermediários bioquímicos normais que algumas vezes precisam estar neste estado) em relação às substâncias que quimicamente "querem" doar elétrons (*redutores* ou *agentes redutores*). O estresse oxidativo aumenta o risco de *radicais livres* danificarem componentes celulares essenciais em vez de serem destoxificados, e também pode levar a desequilíbrios disfuncionais nos processos metabólicos por alterar a homeostase elétrica da célula.

Estruturas epigenéticas: as "armações" que ficam ancoradas no DNA em nossos cromossomos. As estruturas epigenéticas ajudam a determinar quais genes ficam ativados em uma célula e quais ficam desativados, permitindo que o mesmo DNA geral seja usado para criar células tão diversas quanto as células do fígado, do coração e dos rins, por exemplo.

Expansão clonal: processo pelo qual uma única célula (como por exemplo uma *célula T citotóxica de memória*) se reproduz em grande quantidade, criando "clones" de células idênticas.

Expressão: processo pelo qual as "instruções" presentes nos genes são executadas na criação de proteínas.

Expressão alotópica: expressão de proteínas a partir de um outro (*allo*, em grego) lugar (*topos*, em grego). É a criação de "cópias de *backup*" no *núcleo* dos genes codificadores de proteínas atualmente alojados no DNA mitocondrial.

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF): um mensageiro químico que estimula o crescimento de novos vasos sanguíneos.

Fluido cerebrospinal: fluido que banha o cérebro e a medula espinhal.

Fosforilação oxidativa (OXPHOS): o "carregamento" da "bateria" do ATP através do *Complexo V*, realizado adicionando-se fosfato a sua molécula precursora. Consome oxigênio e produz dióxido de carbono e água, e assim é chamada de *respiração celular*.

Gama-secretase: uma enzima necessária para o processamento normal da *proteína precursora de amiloide* mas que pode também desempenhar um papel em seu processamento anormal que a transforma na *proteína beta amiloide*, especialmente se a enzima tiver sofrido uma mutação e, assim, produzir uma forma anormal da proteína.

Gerontologia: o estudo do "envelhecimento", em quaisquer de seus aspectos ou significados: a psicologia dos idosos em nossa sociedade; os preconceitos contra idosos; as estruturas sociais que promovem ou restringem o acesso dos idosos debilitados à sociedade; e a biologia do envelhecimento (*biogerontologia*).

Gerontologia biomédica: o estudo do envelhecimento biológico focado em combatê-lo em humanos.

Glicação: a formação de uma ligação química espontânea entre moléculas de açúcar e proteínas.

Glicosepano: um *produto final da glicação avançada* complexo que é o maior contribuinte individual conhecido até o momento do fardo de AGE do corpo, prendendo até uma em cada cinco moléculas da proteína estrutural essencial *colágeno* em humanos velhos não diabéticos.

Glicoxidação: a conversão acelerada de alguns precursores de *produtos finais da glicação avançada* nesses produtos finais por ação de *radicais livres*.

Glioblastoma multiforme: um câncer de cérebro raro, extremamente agressivo e difícil de tratar.

Glomerulonefrite crescêntica: uma forma de doença renal muito inflamatória chamada dessa forma por causa das anormalidades em forma de lua crescente que são vistas nas biópsias dos rins dos pacientes. Uma vez que se desenvolve, a glomerulonefrite crescêntica leva a uma perda muito rápida do funcionamento renal.

Gordura subcutânea: gordura que fica sob a pele por todo o corpo, levando a um "formato de pera" quando presente em excesso. Comparar com *gordura visceral*.

Gordura visceral: tecido gorduroso que envolve nossos órgãos internos, em oposição à gordura *subcutânea*, que fica sob a pele por todo o corpo. A gordura visceral em excesso é responsável pela aparência de "formato de maçã" ou "barriga de cerveja" de pessoas com sobrepeso. A gordura visceral parece estar relacionada com grande parte da desregulação metabólica da diabetes e do envelhecimento.

HbA1c: ver *hemoglobina glicada*.

Hemoglobina glicada (HbA1c): um *produto de Amadori* que se forma nas hemácias. Como a HbA1c persiste por um período entre dois e três meses, ela reflete os níveis médios de açúcar no sangue para este período, e assim é

usada como um teste de laboratório para avaliar-se o controle geral de açúcar no sangue.

Herceptin: um *anticorpo monoclonal* usado como uma *terapia de câncer direcionada*. O herceptin tem como alvo um *receptor* chamado HER-2 que estimula o crescimento celular. Ao incapacitar o HER-2, o herceptin evita o crescimento excessivo de células cancerosas dependentes da superestimulação do HER-2 para manter sua velocidade de reprodução extremamente rápida.

Hipertensão sistólica isolada (HSI): o tipo de pressão arterial alta em que o valor de pressão *sistólica* (o primeiro dos dois números de uma leitura de pressão arterial, como o "11" de "11 por 8") é alto, embora a pressão *diastólica* (o segundo número) esteja adequada.

Homeostase: a capacidade da célula ou do organismo de manter um equilíbrio metabólico definido.

Imunização ativa: dar a uma pessoa o *antígeno* contra o qual os médicos querem proporcionar a proteção imunológica, de forma a ativar a produção, pelo sistema imunológico, de *anticorpos* que irão atacá-lo.

Imunização passiva: fornecimento direto de anticorpos contra um *antígeno* que se deseja que sofra um ataque imunológico, invocando a resposta imunológica que esses mesmos anticorpos invocam quando são produzidos pelo corpo.

Insuficiência cardíaca diastólica (ICD): insuficiência cardíaca que ocorre quando a câmara de bombeamento do coração não consegue se expandir o suficiente para receber a quantidade de sangue necessária.

Insulina: hormônio cujo trabalho é mover carboidratos e aminoácidos para dentro de células musculares e de gordura.

Inteína: sequências que são inseridas temporariamente em algumas proteínas logo quando são sintetizadas, possivelmente para ajudar a proteína a maturar adequadamente rumo a sua forma final, e são removidas após terem servido a seu propósito.

K2P: um dos principais *produtos finais da glicação avançada* do cristalino dos olhos e possivelmente de outros tecidos.

KLRG1: um *receptor* que evita que *células T citotóxicas* se proliferem quando não há nenhuma infecção presente. Células saudáveis que contêm o KLRG1 são capazes de se reproduzir quando uma ameaça está de fato presente; células CD8 *anérgicas* não o conseguem, por causa de um outro receptor chamado CD57.

Ligação cruzada: uma "algema" molecular entre proteínas adjacentes.

Lipofuscina: termo amplo para a mistura de resíduos resistentes que se acumulam nos *lisossomos* de células de vida longa como as do coração e do cérebro à medida que envelhecemos. É uma miscelânea química de materiais lipídicos e proteicos derivados de membranas, metais reativos como ferro e cobre e uma variedade de outras moléculas orgânicas com a qual o conjunto normal de *enzimas do lisossomo* não sabe lidar e que portanto não se decompõe após ser enviada para lá. Ela tem um brilho vermelho quando exposta a luz de um comprimento de onda específico. É chamada popularmente de "pigmento da idade".

Lisossomo: *organela* ácida que usa *enzimas* para decompor componentes celulares danificados a nível molecular em constituintes mais básicos que podem ser usados como matérias-primas para a biossíntese de novas membranas celulares, enzimas e outros importantes componentes do maquinário celular. É o "incinerador de lixo" ou "centro de reciclagem" biológico. Os prótons extras que criam a acidez do lisossomo são ativamente bombeados do corpo principal da célula para dentro do lisossomo por uma bomba consumidora de energia (ou seja, ATP) localizada em sua membrana (a *ATPase vacuolar*).

Medicina antienvelhecimento: tentativas biomédicas de intervir nos efeitos patológicos do *envelhecimento biológico*. Ver *escola de geriatria*, *escola de gerontologia* e *escola de engenharia* da medicina antienvelhecimento. A maior parte do que é chamado de "medicina antienvelhecimento" e está disponível no mercado atualmente é completa baboseira ou uma mistura de tentativas cruas e não provadas da *escola de*

gerontologia da medicina antienvelhecimento (como injeções hormonais e vitaminas antioxidantes) combinadas com a medicina preventiva básica (que apesar de básica é infelizmente pouco praticada, e inclui a melhora na alimentação e exercícios) e a *escola de geriatria* da medicina antienvelhecimento.

Memapsina: ver *beta-secretase*.

Membrana basal: o material biológico de filtragem dos rins.

Membrana interna mitocondrial: a "represa" mitocondrial que contém o "reservatório" de *prótons* usado para impulsionar a produção de ATP pelo *Complexo V* (a "turbina" da "represa hidrelétrica" mitocondrial).

Meningoencefalite: inchaço mortal do cérebro, aparentemente resultante de uma reação exagerada do sistema imunológico dentro do cérebro.

Metabolismo: a soma dos processos físicos e químicos que ocorrem no corpo vivo, incluindo a decomposição e construção de proteínas e estruturas corporais, e o consumo, distribuição dentro do corpo, transformação química e física, e por fim eliminação de comida, ar e outros compostos provindos do meio ambiente.

Metais de transição: elementos como o ferro e o cobre que podem intensificar o estresse oxidativo através de seu papel na *reação de Fenton*.

Metaloproteinases de matriz (MMPs): enzimas digestoras de proteínas que agem como as "equipes de demolição" da reestruturação de tecidos, limpando a "estrutura" velha e danificada na qual as células ficam incorporadas em um tecido, abrindo espaço para um novo crescimento.

Metástase: processo pelo qual células cancerosas escapam das "amarras" do tecido no qual estiveram originalmente incorporadas, e começam uma nova colônia em tecidos distantes do local original do câncer.

Metilglioxal: um importante *oxoaldeído* precursor de *produtos finais da glicação avançada*, até 40.000 vezes mais reativo do que o açúcar no sangue.

Micróglia: as células imunológicas do cérebro.

Mieloperoxidase: uma enzima usada por macrófagos para matar bactérias através da geração do tóxico ácido hipocloroso.

Mimético de restrição calórica: substância que supostamente induz alterações metabólicas que reproduzem as características antienvelhecimento essenciais da *restrição calórica*.

Mitocondriopatias: uma classe de doenças causadas por defeitos *hereditários* no DNA mitocondrial (ou, mais raramente, por mutações adquiridas através de causas independentes do processo do envelhecimento). Essas mutações levam a problemas na produção de energia que causam uma variedade de disfunções em diversos órgãos, de acordo com a mutação específica envolvida.

Mitocôndrias: as "usinas de energia" celulares que transformam os combustíveis não processados do corpo (glicose, aminoácidos, ácidos graxos, etc.) em energia celular utilizável (*adenosina trifosfato* — ATP).

MMPs: ver *metaloproteinases de matriz*.

Monômero de beta amiloide: um fragmento individual da *proteína beta amiloide* que inicialmente flutua livremente no cérebro.

mRNA: transcrições das instruções do DNA da célula.

mRNA antissentido: material genético que se liga a um gene transcrito predefinido quando ele emerge, impedindo-o de ser usado para fabricar a proteína que codifica.

Mutação: uma alteração estrutural permanente e não programada no DNA. Da forma que este termo foi usado no Capítulo 12, inclui as *epimutações*.

Mutações pontuais: *mutações* que mudam somente uma, ou algumas, das "letras" em uma "palavra" na "frase" de instruções que constitui um determinado gene.

NAD+/NADH: "transportador molecular" biológico que transporta *elétrons* da comida para dentro das *mitocôndrias*.

Nanotecnologia: engenharia realizada a nível molecular.

Necrose: morte traumática e não controlada de uma célula. A necrose geralmente faz com que a célula inche e se rompa, nocivamente liberando seu conteúdo e danificando células vizinhas.

Neurito: "cabos de fibra ótica" ramificados que permitem que os *neurônios* comuniquem-se uns com os outros.

Neuropatia (diabética): os danos debilitantes nos *nervos* que muitos diabéticos sofrem, resultantes da degeneração das *bainhas de mielina* isolantes, sendo esse quadro agravado pelo lento encolhimento dos "cabos elétricos" (dendritos e axônios) através dos quais os nervos comunicam-se uns com os outros.

Neurônio: um tipo essencial de célula do cérebro e do sistema nervoso especializada em receber e transmitir informações do corpo e de outros neurônios.

Núcleo: a parte da célula que aloja suas instruções genéticas de DNA centrais.

Oligômero de beta amiloide: uma cadeia curta de monômeros da *proteína beta amiloide* que ainda consegue flutuar livremente no cérebro.

Organela: uma "fábrica" celular autônoma que existe fora do *núcleo* e realiza funções metabólicas específicas para a célula como um todo. Exemplos incluem *mitocôndrias* e *lisossomos*.

Oxidante: substâncias que quimicamente "precisam" de *elétrons*. É o caso de muitos *radicais livres*, mas também de intermediários bioquímicos normais que algumas vezes precisam estar neste estado.

Oxoaldeído: um produto intermediário *carbonila* muito reativo da química da *glicação*.

OXPHOS: ver *fosforilação oxidativa*.

Pentosidina: um dos *produtos finais da glicação avançada* mais fáceis de se medir.

Peróxido de hidrogênio: uma molécula que age como um radical livre. É produzido pela decomposição de *radicais superóxido*.

Pimagedina: ver *aminoguanidina.*

Pressão arterial sistólica: o primeiro dos dois números que se obtêm de uma medição de pressão arterial, como o "11" de "11 por 8". É uma medida de quanta pressão é aplicada sobre a parede da artéria pelo influxo de sangue no vaso quando o coração se contrai.

Pressão arterial diastólica: o segundo número de uma leitura de pressão arterial, como o "8" em "11 por 8". É a pressão de base das artérias em descanso.

Produto de Amadori: composto intermediário relativamente estável da química da *glicação*, que se forma entre as *bases de Schiff* e os *produtos finais da glicação avançada* (AGEs) no processo de formação de AGEs. A *hemoglobina glicada* ou *HbA1c* é um produto de Amadori.

Produtos finais da glicação avançada (AGEs): compostos quimicamente muito estáveis que são os "produtos finais" de uma série de reações químicas na química da *glicação*.

Produtos finais da lipoxidação avançada (ALEs): danos químicos estáveis a proteínas causados por sua interação com lipídios; são similares aos *produtos finais da glicação avançada*.

Proteína beta amiloide: peptídeo formado a partir da *proteína precursora de amiloide* que se acumula como as "placas senis" cerosas que se juntam no cérebro das pessoas com o mal de Alzheimer, interrompendo a alimentação dos neurônios e impedindo seu funcionamento normal.

Proteína precursora de amiloide (APP): proteína produzida no cérebro que, quando danificada, pode formar a *proteína beta amiloide*. Tem *algumas* funções essenciais em nosso corpo, possivelmente incluindo ser necessária para permitir que os *neurônios* renovem seus circuitos em resposta ao aprendizado e façam crescer *neuritos*.

Pró-fármaco: substância que é inativa até ser metabolizada de alguma forma, quando é então quimicamente transformada em um produto farmacologicamente ativo.

Próton: uma partícula eletricamente carregada presente no átomo. O fluxo de prótons pela *membrana interna mitocondrial* através do *Complexo V* fornece a potência para impulsionar-se o armazenamento de energia celular na forma de *ATP*.

Quelar: prender um metal em uma forma não reativa.

Radicais livres: geralmente são definidos como átomos ou moléculas eletricamente neutros que contêm um elétron que está sem seu "par" gêmeo. Esta deficiência torna os radicais livres instáveis e muito reativos quimicamente. Muitos radicais livres "roubam" elétrons de outras moléculas para se estabilizar, e no processo, danificam a molécula da qual os elétrons foram "roubados", frequentemente transformando-a em um radical livre. Um excesso de radicais livres na célula pode causar *estresse oxidativo*, ocasionando desequilíbrios metabólicos disfuncionais e danos diretos em componentes estruturais essenciais como proteínas, DNA e membranas lipídicas. Muitas substâncias comportam-se como "radicais livres" e são frequentemente *chamadas* de radicais livres, mas não se enquadram, a rigor, nesta definição (*íons de ferro reduzido*, Fe^{2+}, por exemplo); da mesma forma, algumas moléculas que a rigor são radicais livres não são nocivas de forma alguma.

Radical superóxido: radical livre produzido pela "perda" de *elétrons* na *cadeia transportadora de elétrons* nas *mitocôndrias*.

Reação de Fenton: reação química na qual *metais de transição* fazem com que radicais livres preexistentes mas relativamente inofensivos tornem-se mais virulentos.

Reação de Maillard: uma forma essencial da química da *glicação*, na qual uma molécula de açúcar abre sua estrutura e adere-se a uma molécula de proteína, formando uma *base de Schiff*. Esta estrutura é relativamente instável, de modo que a base de Schiff frequentemente decompõe-se espontaneamente. Entretanto, algumas vezes ela colapsa tornando-se um composto mais estável chamado *produto de Amadori*.

Receptor: uma "fechadura" molecular na superfície da célula que responde à "chave" molecular correta realizando funções como abrir a célula para a entrada de um nutriente necessário ou induzir uma cascata de sinalização.

Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR): um *receptor* que estimula o crescimento celular. A produção excessiva de EGFR, ou a produção de uma forma mutante chamada *EGFRvIII*, está envolvida em muitos cânceres.

Receptor Notch 1 (NOTCH1): proteína necessária para a ativação de *células-tronco*, o crescimento de novos vasos sanguíneos e a maturação de alguns tipos de células imunológicas.

Redutor: uma substância que tem como característica "querer" dar elétrons a outros compostos.

Rejuvenescimento robusto de camundongos (RRC): a *reversão* irrefutável do envelhecimento em camundongos. O RRC será alcançado quando pudermos administrar em pelo menos 20 camundongos da espécie *Mus musculus* (o camundongo comum de casas e laboratórios), de uma linhagem saudável (uma com um tempo de vida médio normal de pelo menos três anos), tratamentos antienvelhecimento que comecem somente quando eles tenham pelo menos dois anos de idade, levando-os a ser capazes de viver com boa saúde até uma média de cinco anos de idade.

Restrição calórica: redução da quantidade de energia alimentar (calorias) da dieta concomitante à manutenção de níveis adequados de vitaminas, minerais, gorduras e proteínas essenciais. Em roedores de laboratório e muitas outras espécies, a restrição calórica desacelera o envelhecimento (prolongando a vida além de seus limites "naturais" preservando-se a

funcionalidade jovial e aumentando-se a proteção contra quase todos os processos degenerativos e doenças relacionadas ao envelhecimento) em proporção direta ao nível de restrição: menos calorias levam a mais vida saudável e jovial. É a primeira e mais bem estudada forma de desacelerar o envelhecimento em mamíferos. Também é conhecida como "restrição dietética", "restrição energética" ou "restrição de alimentos".

Retinopatia (diabética): perda de visão em diabéticos ligada a danos nos finos vasos sanguíneos que alimentam os tecidos que absorvem luz no fundo dos olhos.

RRC: ver *rejuvenescimento robusto de camundongos*.

SA-beta-gal: ver *beta-galactosidade associada à senescência*.

SENS: Estratégias para a Construção de um Envelhecimento Negligenciável. É a plataforma científica da medicina antienvelhecimento baseada na heurística da *escola de engenharia* da *medicina antienvelhecimento*.

Sequência de direcionamento: sequência especial de aminoácidos que, quando presa ao "nariz" de uma proteína produzida no corpo principal da célula, direciona-a para um local específico, como por exemplo as mitocôndrias.

Serotonina: um mensageiro químico nos *neurônios* (e em outros locais) que tem influência no humor, apetite, pensamento e percepção sensorial. A serotonina é a substância cujo metabolismo é modulado por fármacos como o Prozac.

Sistema imunológico adaptativo: ramo do sistema imunológico que aprende sobre — e tem como alvo — células específicas estrangeiras e "tomadas pelo inimigo" através de seus *antígenos*. A existência do sistema imunológico adaptativo proporciona a base para as vacinas.

Sistema imunológico inato: ramo do sistema imunológico que não tem que "aprender" a identificar um inimigo específico. Seu trabalho é similar ao de soldados regulares em patrulha em uma zona desmilitarizada, tentando

manter a ordem mas sem terem certeza de quem poderia ser o inimigo, estando prontos para confrontar qualquer coisa aparentemente suspeita que encontrarem.

Telomerase: enzima que volta a alongar *telômeros* encurtados.

Telômeros: longas faixas de DNA presentes nas extremidades de todos os nossos cromossomos que não contêm nenhuma instrução para formar proteínas. Os telômeros vão sendo desgastados a cada rodada de replicação de DNA.

Tempo de vida máximo: ver *tempo de vida máximo de uma espécie*.

Tempo de vida máximo de uma espécie: quanto tempo o mais velho dos velhos de uma espécie (e não somente de uma linhagem específica, ou do grupo de animais nos quais a intervenção foi testada) pode viver sob as melhores condições possíveis.

Terapia contra o câncer direcionada: um tratamento de câncer seletivo que tem como "alvo" células cancerosas seletivamente. Geralmente refere-se especificamente a fármacos que interferem em *receptores* específicos ou processos de sinalização dos quais um determinado câncer depende fortemente.

Tiazólio: membro de uma classe de compostos com uma estrutura química relacionada com a tiamina (vitamina B1).

Timidina quinase (TK): uma enzima que é necessária para a síntese de DNA.

TK: ver *timidina quinase*.

TNCS: ver *transferência nuclear de célula somática*.

Transferência nuclear de célula somática (TNCS): processo de se fazer novas *células-tronco embrionárias* perfeitamente adaptadas a partir de uma célula madura especializada (uma "célula somática") de um paciente através de sua fusão com um óvulo (fornecido por uma doadora) cujo núcleo

celular é removido para dar lugar àquele da célula do paciente. Quando a célula fundida começa a se dividir, ela cria células-tronco embrionárias com o código genético do paciente, e assim sem nenhum risco de rejeição.

Translocase da membrana externa mitocondrial (TOM): ver *complexo TIM/TOM*.

Translocase da membrana interna mitocondrial (TIM): ver *complexo TIM/TOM*.

Triglicerídeos: lipídios, em especial lipídios circulando no sangue.

VEGF: ver *fator de crescimento endotelial vascular*.

VEL: ver *velocidade de escape de longevidade*.

Velocidade de escape de longevidade (VEL): patamar de velocidade do progresso biomédico que nos permitirá evitar o envelhecimento indefinidamente. É o ponto no qual cada rodada sucessiva de refinamentos do conjunto de ferramentas de reversão do envelhecimento das SENS estiver dando-nos mais tempo do que precisamos para desenvolver a próxima rodada de refinamentos, até podermos por fim escapar do declínio relacionado ao envelhecimento indefinidamente, independentemente de quão velhos nos tornarmos em termos puramente cronológicos.

OceanofPDF.com

Table of Contents

Folha de rosto
Expediente
Sumário
Prefácio
Parte 1
1. O momento "eureca"
2. Acordem: o envelhecimento mata!
3. Desmistificando o envelhecimento
4. Aplicando a engenharia ao envelhecimento
Parte 2
5. O colapso das usinas de energia das células
6. Saindo do sistema
7. Aperfeiçoando os incineradores biológicos
8. Libertando-se das teias de aranha celulares
9. Quebrando as algemas do AGE
10. Acabando com os zumbis
11. Trocando células velhas por novas
12. Mutações nucleares e a derrota total do câncer
Parte 3
13. Indo daqui até lá: a guerra contra o envelhecimento
14. Abrindo nosso caminho rumo a um futuro sem envelhecimento
15. Títulos de guerra para a campanha contra o envelhecimento
NOTAS
NOTAS DE TRADUÇÃO
Glossário

OceanofPDF.com