

## O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA MEDICINA REGENERATIVA

Beatriz Neris de Souza<sup>1</sup>, Catarina Akiko Miyamoto<sup>2,5</sup>, Gabriel Capella Machado<sup>3,5</sup>, Ana Claudia Conde Peres<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas-FITL/AEMS; <sup>2</sup> Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; <sup>3</sup> Doutor em Ciência Biológicas (Genética) – IBB/UNESP; <sup>4</sup> Mestre em Biologia Animal – UFMS; <sup>5</sup> Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas - FITL/AEMS

### RESUMO

Esse presente artigo científico de revisão possui o objetivo de apresentar de forma sucinta, uma visão geral sobre células-tronco. As pesquisas realizadas com células-tronco identificam nessas células capacidade de regeneração e de diferenciação em grandes números de células especializadas no organismo humano. Esses estudos estão fornecendo um campo de conhecimento novo para a medicina regenerativa, atualmente é muito realizada a reposição de órgãos por meio de transplantes, mas não é simples o procedimento, visto que há alto custo e uma parcela de doadores reduzida, tornando-se um desagrado para os pacientes que estão na espera. Da mesma forma, há impasses para as outras modalidades de tratamentos, gerando desafios a serem resolvidos pela área médica e biomédica. Dentro do contexto, as células-tronco apresentam alto potencial para solução destes problemas. Essas células quando aplicadas em órgãos ou tecidos lesionado, induz a regeneração desses órgãos ou tecidos, e cria-se uma esperança no uso de células-tronco para a cura de doenças como diabetes, problemas cardíacos, câncer e mal de Alzheimer, dentre outras. A expectativa futura é que os órgãos que hoje estão sendo substituídos por transplantes sejam futuramente substituídos por terapia com estas células primárias. A potencialidade da aplicação destas células é de extrema importância para a medicina, ainda assim, o presente tema traz consigo implicações éticas e morais sobre a utilização dessas células, especialmente as consideradas células tronco de origem embrionárias.

**PALAVRAS-CHAVE:** células-tronco; terapia celular; medicina regenerativa; tratamento de doenças.

### 1 INTRODUÇÃO

As células-tronco se localizam em diferentes partes do organismo humano diferenciando-se em linhagens específicas, apresentando assim alta capacidade de diferenciação e auto renovação. Elas estão presentes durante todo o desenvolvimento embrionário e são encontradas em tecidos adultos, são definidas por suas propriedades funcionais e reconhecidas como totipotentes, pluripotentes e multipotentes (SOUZA et al., 2003).

Inúmeras doenças podem comprometer a homeostase do corpo, desprendendo em alguns casos uma demanda alta para o tratamento dessa doença, como exemplo reconstrução de membros lesionados, ou até a substituição de

órgãos. Nos dias de hoje é muito comum o transplante de órgãos, mas há altos custos financeiros e um número reduzido de doadores, sendo assim, o paciente é submetido a uma longa fila de espera (EITELVEN et al., 2017).

A terapia celular vem ganhando cada vez mais espaço na substituição dessa modalidade terapêutica convencional e apesar dos impasses a serem enfrentados, as pesquisas tomaram grande proporção pela área biomédica, com o aumento do número de pesquisas sendo realizados com apoio de células indiferenciadas. Dentro do contexto, as células-tronco apresentam grandes índices para diminuição destes problemas (EITELVEN et al., 2017).

O objetivo deste trabalho científico

descrever a importância das pesquisas realizadas com células-tronco que são utilizadas para recuperação de tecidos danificados. Pode-se afirmar que estas células têm alto potencial para repor tecidos danificados por doenças e traumas. Desse modo, são visados os aspectos benéficos e maléficos sobre o uso das células-tronco em função da saúde humana.

Este estudo caracteriza-se como uma revisão de literaturas nacionais e internacionais, acerca das publicações sobre transplante de células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais e seu uso na medicina regenerativa, que se encontram ordenados em diversas plataformas de pesquisas virtuais, tais como Scielo, Lilacs e Pubmed. O acervo dos dados priorizou-se estudos entre os anos de 2004 e 2017, contudo, não foram exclusas edições anteriores com dados relevantes ao proposto tema. Dentre as principais palavras-chave empregadas para a pesquisa foram destacadas: células-tronco; terapia celular; medicina regenerativa e tratamento de doenças.

## 2 UMA VISÃO GERAL SOBRE CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são células que se apresentam com características próprias de modo indiferenciado, não contém especialidades, pode-se dividir por longos períodos e ainda assim, se manter indiferenciadas. Sendo assim, um número reduzido de células dará origem às suas semelhantes e ainda, podem gerar células com características de determinado tecido (ZAGO; COVAS, 2014).

As terapias celulares com células precursoras indiferenciadas, mais conhecidas como células-tronco, vêm sendo utilizadas na medicina regenerativa para substituir procedimentos terapêuticos convencionais, pois seu uso pode trazer benefícios à saúde humana. Além do mais, as áreas da saúde já utilizam desse processo para pesquisas

(MASSUMOTO et al., 2014).

Os órgãos e os tecidos são formados naturalmente com o desenvolvimento antes do nascimento do indivíduo, e se mantêm durante a vida deste por meio de processos de reparação celular, estes ajustes têm início durante traumas ou doenças (CELSONI et al., 2014). Quando o organismo se torna adulto a capacidade de regeneração torna-se mais limitada. Diante dessa questão o processo de diferenciação se torna fundamental para o desenvolvimento, o crescimento e a reparação dos órgãos, incluindo a proliferação e a capacidade de se diferenciar em linhagens específicas (MASSUMOTO et al., 2014).

As células-tronco de acordo com sua plasticidade, podem ser denominadas: totipotentes, pluripotentes e multipotentes. Células-troncos totipotentes são precursoras e ainda não se encontram em processo de diferenciação. Elas estão presentes no desenvolvimento embrionário. Se destacam por poder se autorreplicar e por constituir todo e qualquer tipo de células embrionárias e dos anexos que a este pertence (ZAGO; COVAS, 2014).

As células-tronco totipotentes originam de um organismo inteiramente ou qualquer outro tipo de célula específica do corpo, inclui-se nessa diferenciação todo o sistema nervoso central e periférico. São células que formam o futuro embrião e é através destas que se dá origem aos tecidos que formarão a placenta. No entanto, são células passageiras que desaparecem em poucos dias após a fertilização. As pluripotentes são células que originam qualquer tecido humano adulto, mas não são células que podem originar os anexos embrionários. As células-tronco multipotentes são encontradas em sua grande maioria em forma madura, originando um número reduzido de células e tipos específicos de tecidos. Estas são designadas a reparação dos órgãos ou tecidos que estão localizadas, tornando se ainda mais

limitada sua a regeneração tecidual (SOUZA et al., 2003).

As células-tronco adultas são reconhecidas como hematopoiéticas e mesenquimais, as de origem medular óssea são as mais conhecidas e aplicadas nos dias de hoje, e são essenciais na terapia das doenças hematológicas. As células hematopoiéticas darão origem às células sanguíneas (eritrócitos, leucócitos) e as plaquetas (SIMÕES et al., 2010; GASPER, 2000).

Células-tronco mesenquimais são localizadas na medula e em diferentes tecidos e são constituídas de células hematopoiéticas e endoteliais. São consideradas células pluripotentes, que dão origem a tecidos mesenquimais e não mesenquimais. São de extrema importância para o tratamento de medula óssea lesionada (SANTOS; DANTAS, 2013).

## 2.1 Células-tronco hematopoiéticas

A hematopoiese (*hemato*+grego *poiesis*, fabricação, composição, criação) é o processo que forma, desenvolve, madura e promove a renovação celular das células do sangue: leucócitos e eritrócitos (ou hemácias), por meio de mitoses. São nos órgãos hematopoiéticos que são desenvolvidas, e esses são constituídos de células-tronco hematopoiéticas. morfofuncionalmente adultas, são localizadas na medula óssea, baço, fígado, linfonodos e timo. De forma conjunta o sistema hematopoiético inicia sua fase de diferenciação celular de uma parcela de células-tronco pluripotentes, e que dão origem às células diferenciadas e funcionais do sangue e do sistema imune (GASPER, 2000).

Ocasionalmente, as células-tronco oriundas da medula óssea são mais utilizadas no tratamento de doenças sanguíneas. Essas células quando aplicadas são de grande relevância para o tratamento de hemoglobinopatias, sendo potencialmente consideradas para cura de tais doenças. São muito utilizadas no tratamento de leucemia, sendo que para

esse procedimento é necessário a compatibilidade entre doador e receptor (SIMÕES et al., 2010).

### 2.1.2 Células-tronco mesenquimais

São compostas por células primárias hematopoiéticas e endoteliais. Apresentando-se de forma pluripotente, geram tecidos conjuntivos mesenquimais e os não mesenquimais (SANTOS; DANTAS, 2013). Essas são capazes de originar células adiposas, tecido ósseo, muscular, dentre outros. Dispõem de grande relevância no tratamento para restaurar lesões, como exemplo os da medula óssea. As lesões na medula são muito observadas em diagnósticos clínicos. Com os tratamentos habituais ainda não é possível reverter o quadro de paralisia ocasionado após o trauma (KAMINSKI, 2010). O transplante de células-tronco pode repor células perdidas e regenerar células lesadas da medula espinhal e permitir a continuidade do impulso nervoso. Nesse caso as células hematopoiéticas adultas saem em vantagem em relação às embrionárias, por não envolver questões éticas e a porcentagem de rejeição ser reduzida (KAMINSKI; COSTA; FALAVIGNA, 2010).

Em testes com animais de laboratório, as células se diferenciam em hepatócitos, células do pulmão, da epiderme e do trato gastrointestinal, e quando aplicadas em casos de infarto agudo do miocárdio traz bons resultados de regeneração (PEREIRA, 2008). As cardiopatias têm sido utilizadas nas terapias celulares desde o início das pesquisas, principalmente por serem a maior causa de morte em todo o mundo. Acredita-se inclusive que seja a área em que as terapias celulares se encontram avançadas e com boa capacidade de implantação nos serviços de saúde, desde que sejam realizados estudos controlados e que seja comprovada a eficácia do tratamento (LIMA; SOARES; SANTOS, 2009).

Por mais positivos que tenham sido os resultados das pesquisas na

reposição de células danificadas dos tecidos, além dos hematopoiéticos, é preciso que se dê continuidade nos estudos para se fazer necessária a função da possibilidade de as células-tronco da medula óssea estarem apenas se diferenciando em células do tecido lesado (SCHETTERT, 2008).

## 2.2 Células-tronco de origem embrionária

As células-tronco embrionárias são células ainda não indiferenciadas que podem se autorreplicar ou se diferenciar em diferentes tecidos do corpo (LARGE-AULT, 2004). São encontradas na massa celular interna do blastocisto Peri-implantado e são pluripotentes, sendo capazes de formar qualquer tipo de célula durante a formação do embrião *in vivo* e *in vitro* (GAVAGHAN, 2001; VATS et al., 2002). Os tecidos do corpo começam a se diferenciar desde a formação do embrião. Contudo, mesmo sendo muito amplo o potencial destas pesquisas não determina em qual tecido cada uma dessas células se transformara, podendo ocasionar erros durante a diferenciação das células-tronco e proporcionar o surgimento de processos carcinogênicos (EITELVEN et al., 2017). Porém, em condições adequadas elas se mantêm de modo indiferenciado se multiplicando, e no laboratório, mantêm seu potencial em formar todos os tipos celulares humano (PEREIRA, 2008).

Essas células embrionárias são definidas como sendo células originadas de uma massa de células indiferenciadas que se propagaram deste modo durante o estágio embrionário primitivo (auto renovação), por um período e que se diferencia, naturalmente, em três camadas germinativas *in vitro* e *in vivo*. Sendo assim, podem ser induzidas a se diferenciar em vários tipos celulares, assim que iniciado o processo de diferenciação (GARGETT et al., 2004).

No Brasil, em março de 2015, foi aprovada a lei 11.115 de biossegurança,

que determina e regulariza o uso células-tronco embrionárias para fins terapêuticos e de pesquisas. Desta forma, foi autorizado o uso de embriões que resultaram da técnica de reprodução assistida e foram inviáveis ou que estejam congelados a mais de três anos da data da publicação da lei, com a permissão dos genitores para sua utilização (PEREIRA, 2008).

As células-tronco oriundas do cordão umbilical necessitam de compatibilidade entre doador-receptor, as embrionárias também necessitam desta mesma compatibilidade. No entanto, mesmo com a lei da biossegurança ainda é difícil a manipulação das células germinativas masculinas e femininas *in vitro* para obtenção de células-tronco para pesquisa. Logo, o meio mais viável é a manipulação genética das células-tronco embrionárias, com técnicas de clonagem, pode-se criar células clonadas do paciente e destas extrair as células-tronco embrionárias, evitando problemas de compatibilidade (PEREIRA, 2008).

## 2.3 Células-tronco pluripotentes induzidas

Como forma alternativa de técnicas para produção de células-tronco embrionárias, a reprogramação de genes das células diferenciadas permitiu a obtenção de células-tronco pluripotentes induzidas de forma a não apresentar hesitações éticas que envolvem as células-tronco embrionárias (que tenham ligação direta ao embrião) e nem o risco de rejeição imunológica (TAKAHASHI et al., 2007).

Takahashi e Yamanaka (2013) obtiveram as primeiras células-tronco pluripotentes induzidas através de fibroblastos modificados por meio da expressão de fatores de transcrição específicos. Esses fatores de transcrição são característicos de células pluripotentes e foram inseridos por retrovírus com integração ao genoma e expressos

simultaneamente. As células-tronco pluripotentes induzidas apresentaram características de células-tronco embrionárias ao final do teste. Essa técnica torna o debate ético envolto das células-tronco embrionárias ultrapassado e ainda exclui os problemas relacionados a rejeição imunológica, sendo que essas células induzidas são autólogas.

Uma célula adulta é capaz de recuperar sua capacidade pluripotente embrionária pela expressão de fatores de transcrição, tais como OCT4 (também conhecido como POU5F1), SOX2, NANOG, MYC, KLF4, e LIN28, mas os fatores OCT4, SOX2, NANOG e LIN28 são suficientes para que haja regressão da célula, ou seja, a expressão destes fatores é suficiente para que a célula adulta retorne a sua capacidade pluripotente embrionária. O entusiasmo para com essa técnica está na sua grande importância para o uso na medicina regenerativa, especialmente na substituição de células danificadas em patologias (TAKAHASHI et al., 2007; YU et al., 2007).

### 3 TÉCNICAS DE CLONAGEM

Devido à grande capacidade de regeneração e diferenciação das células-tronco embrionárias, há a possibilidade de que o ovócito já fecundado se multiplique em laboratório para produzir diferentes tecidos. Isto abre uma nova visão para os futuros tratamentos, pois hoje a técnica que mais se utiliza em laboratório consiste em gerar células com as mesmas propriedades dos tecidos dos quais foram retiradas e a clonagem terapêutica ainda está distante da realidade (ZATS, 2004).

A clonagem terapêutica consiste no uso de embriões, que não seriam implantados no útero, para obtenção de células-tronco (ZATZ, 2002). Evitaria rejeição se o doador fosse a própria pessoa, por exemplo, recuperar a medula lesionada de alguém que, por acidente se tornou paraplégico (ZATZ, 2004).

A técnica da clonagem, que consiste em substituir o núcleo de um ovócito (núcleo com número haploide de cromossomos de uma célula germinativa fêmea) pelo de uma célula somática (núcleo com o número diploide de cromossomos de uma célula do corpo qualquer). Desta forma o núcleo diploide (2n) transferido é programado a voltar as suas características embrionárias. A célula que a qual ocorre a substituição se torna a primeira célula embrionária do organismo de um indivíduo. Tudo depende do que é feito em relação a finalização dessa técnica, pois a clonagem de caráter reprodutivo humano, utilizada para produzir clones humanos, é ilegal. A clonagem de caráter terapêutico é conduzida para se obter células, para serem aplicadas a fim de tratar enfermidades. A exemplo da possível substituição das células neurais danificadas pela doença de Parkinson (LARGEAULT, 2004).

### 4 APLICAÇÕES DE CÉLULAS-TRONCO E SEUS BENEFÍCIOS PARA AS CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Estima-se uma grande expectativa em torno das pesquisas com células-tronco, para que aumentem a capacidade de reparação intrínseca do corpo humano pela regeneração de órgãos, tecidos ou membros do corpo feridos ou doentes. Os maiores alvos são doenças do sistema hematológico (leucemias e linfomas), nervoso (acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, traumatismo raquimedular) e também reconstrução de tecidos não reparáveis (ROCHA et al., 2012). O uso terapêutico celular tem sido de grande interesse também para o tratamento cardiovascular, especialmente na doença arterial coronariana, sendo essa uma das principais causas de doenças (SCHETTERT, 2008).

O alto número de doenças cardiovasculares que atinge a sociedade atualmente é impactante, principalmente

por ser causa de morte mundial desde meados últimos dez anos até futuramente para 2030. Assim, investir em pesquisas e ensaios clínicos com células-tronco é considerado estratégico por entidades públicas e privadas (SCHETTERT, 2008).

Assim como uma alta possibilidade para as doenças cardíacas, pode-se observar o mesmo na neurociência e neurocirurgia, uma vez que as células-tronco são também encontradas no sistema nervoso central. Isto reacende uma esperança da possibilidade de regeneração de células nervosas (FALAVIGNA, 2007).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As células-tronco trazem muita esperança para, em um futuro não muito longe, se obter novos avanços e novas técnicas no tratamento de doenças, que hoje são enigmáticas para área médica. E isso não se aplica apenas para o paciente, como também para os familiares destes que convivem com a situação. Essas células trazem formas alternativas positivas para reversão de quadros clínicos de difícil restituição, e oferecem também chance de cura, para diversas patologias.

Atualmente, processos lentos como transplantes de órgãos, podem ser facilmente conduzidos com o apoio de células-tronco, que, de modo menos invasivo, podem recuperar o órgão ou tecido doente, de maneira eficaz garantindo maiores chances de cura ao enfermo.

Embora os avanços dos estudos sobre determinado assunto sejam valiosos, existe ainda limitações a serem superadas sobre o uso de células-tronco e suas aplicações, em vista de que a sua utilização pode acarretar o surgimento de teratomas e terato carcinomas.

Para que isso não ocorra, deve-se, primeiramente, induzir a alteração celular em laboratório, para que sejam

obtidos apenas os tecidos de interesse, pois uma vez aplicadas nos organismos as células em estado nativo podem se diferenciar desordenadamente, levando a formação de tumores. Em outras palavras, diversas observações sugerem que as vantagens da manipulação de células-tronco são inquestionáveis, mesmo que ainda haja um longo trajeto de pesquisas a ser percorrido.

## REFERÊNCIAS

BALESTRIN, R.C. Entrevista concedida pela professora e coordenadora do curso de Biologia UCS/CARVI, Bento Gonçalves, 03/05/2016.

EITELVEN, T. et al. Aplicações Biológicas de Células-tronco: Benefícios e Restrições, Rica: Revista Interdisciplinar de Ciência Aplicada, v. 2, p.13-20, 2017.

FALAVIGNA, A. Células-tronco: visão do especialista em neurologia e neurocirurgia. In: PASQUALOTTO, Fábio Firmbach. Células-Tronco: visão do especialista, Caxias do Sul, RS: Educus, p.199-205, 2007.

GARGETT, C. E. Stem cells in gynaecology. Australian and Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, v. 4, n. 4, p. 380-386, 2004.

GASPER, P. W. O sistema hemopoiético. Em: FELDMAN, B.F. et al. Hematologia veterinária de Schalm. Philadelphia: Williams & Wilkins, cap.11, p.63-68, 2000.

GAVAGHAN, H. The promise of stem cells. Bull World Health Organ, v. 79, n. 8, p. 800-801, 2001.

KAMINSKI, E. L.; COSTA, J. C.; FALAVIGNA, A. Transplante de células-tronco da medula óssea em lesões traumáticas da medula espinhal. Mostra de pesquisa da pós-graduação PUCRS, p. 1040-

1042, 2010. Disponível em: <[https://www.pucrs.br/edipucrs/Vmosttra/V\\_MOSTRA\\_PDF/Medicina\\_e\\_CI.pdf](https://www.pucrs.br/edipucrs/Vmosttra/V_MOSTRA_PDF/Medicina_e_CI.pdf)>. Acesso em: 27 abr. 2021.

LARGEAULT, A. F. Embriões, células-tronco e terapias celulares: questões filosóficas e antropológicas. *Estudos Avançados*, v. 18, n. 51, p. 227-245. 2004.

LIMA, R.; SOARES, M.; SANTOS, R. Terapia celular na doença de Chagas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, supl. 1, p. 87-92. 2009.

MASSUMOTO, C. et al. Células-tronco: da coleta aos protocolos terapêuticos; 1ª edição, São Paulo, Atheneu, p.9, 2014.

PEREIRA, L. V. A importância do uso das células-tronco para a saúde pública. *Ciência e saúde coletiva*, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 07-14, 2008.

ROCHA, A. S. et al. Considerações sobre células-tronco embrionárias. *Revista Veterinária e Zootecnia*, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 303-313, 2012. Disponível em: Acesso em: 14 maio 2021.

SANTOS, A. B. R.; DANTAS, S. F. I. M. Utilização de células-tronco mesenquimais na restauração da função cardíaca. Goiás. 2013. Disponível em: <<http://docslide.com.br/documents/celulas-tronco-e-funcao-cardiaca.html>>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SCHETTERT, I. Ensaio clínico no Brasil para doenças cardíacas utilizando células-tronco. *Ciência Saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, jan./fev. 2008.

SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro de transplante de células-tronco

hematopoiéticas: Comitê de hemoglobinopatias. *Revista brasileira de hematologia e hematoterapia*. São Paulo e Rio de Janeiro. p. 46-53. 2010.

SOUZA, V. F. et al. Células-tronco: Uma breve revisão. *Revista de ciências médicas e biológicas*, Salvador, v. 2, n. 2, p. 251-256, jul./dez., 2003.

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*, v. 140, n. 12, p. 2457-2461, 2013.

TAKAHASHI, K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, v. 131, n. 5, p. 861-872, 2007.

VATS, A. et al. Stem cells: sources and applications. *Clin Otorlaringol*, v. 27, p. 227-234, 2002.

YU, J. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, v. 318, n. 5858, p. 1917-1920, 2007.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. Pesquisas com células-tronco: aspectos científicos, éticos e sociais. *Seminário Instituto Fernando Henrique Cardoso*, São Paulo, 2004. Disponível em: <<https://fundacaofhc.org.br/files/apresentações/1936.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

ZATZ, M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciência Saúde Coletiva*, v.7, n. 1, p. 85-99, 2002.

ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. *Estudos avançados*, v. 18, p. 247-256, 2004.