

DECIFRANDO AS CÉLULAS-TRONCO

PIETROVSKI, E. F.¹, BORGES, B. E.²

RESUMO

RESUMO - As células-troncos são conhecidas como células capazes de se transformar em praticamente qualquer célula do corpo. Essa capacidade de diferenciação tem chamado a atenção de muitos pesquisadores. Cada vez mais estudos demonstram que as células-tronco podem recompor tecidos danificados e tratar inúmeras desordens, como câncer, doenças cardíacas e degenerativas. Existem vários tipos de células-tronco segundo a capacidade de diferenciação: 1) Totipotentes: células capazes de se diferenciarem em todos os tipos celulares do organismo, além das células da placenta; 2) Pluripotentes: células capazes de se diferenciarem em praticamente todos os tipos, incluindo as células germinativas, exceto as estruturas de suporte como a placenta; 3) Multipotentes: células capazes de se diferenciarem em um pequeno número de tipos celulares distintos. Segundo a sua origem elas são divididas em dois principais tipos celulares: embrionárias e adultas. As células embrionárias são consideradas pluripotentes devido uma célula contribuir para formação de todas as células e tecidos no organismo. Entretanto, o uso de embriões humanos para obter essas células tem repercutido em questões éticas. Já a célula-tronco adulta (multipotente) origina tipos celulares do tecido circundante do qual são derivadas, no entanto, novos experimentos tem demonstrado que essas células tem grande capacidade para diferenciação. O potencial terapêutico das células-tronco tem sido cada vez mais pesquisado. Dessa maneira, fica evidente que as terapias com estas células são muito promissoras e possivelmente a sua utilização seja a medicina do futuro.

Palavras-Chave: Células-Tronco. Células-Tronco Embrionárias. Células-Tronco Adultas.

ABSTRACT

ABSTRACT - The stem cells are known as cells able to turnover in almost cell in the body. This ability to differentiate has called the attention of many researchers. Many studies showed that stem cells can repair damage tissues and treat many disorders as cancer, cardiac and degenerative diseases. There are several types of stem cells according to the differentiation capacity: 1) Totipotent: cells able to differentiate into all cell types of the body, and the placenta cells; 2) Pluripotent: cells able to differentiate into virtually all types, including the germ cells, except the support structures such as the placenta; 3) Multipotent: cells able to differentiate into a small number of cell types. According to their origin, stem cells are divided into two main type cells: embryonic and adult. The embryonic stem cells are considered pluripotent because one cell contributes to formation of all cells and tissues in the body. However, the use of human embryos to obtain these cells has raised ethical issues. The adult stem cells (multipotent) originate cell types from surrounding tissue which are derived; however, further experiments have shown that these cells have great differentiation capacity. The therapeutic potential of stem cells has been increasingly researched. In this way, it's clear that therapies with these cells are very promising and possibly their use is the future of medicine.

Key words: Stem Cells. Embryonic and Adult Stem Cells.

¹ Farmacêutica. Graduada pela Universidade Estadual de Ponta Grossa. Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná. Professora da disciplina de Farmacologia da Faculdade Santa Cruz. C-eletrônico: evelisefernandes@gmail.com.

² Bióloga. Graduada pela Universidade Federal do Paraná. Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Paraná. Professora das disciplinas de Fisiologia Geral e de Sistemas e Patologia da Faculdade Santa Cruz. C-eletrônico: biaessenfelder@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

As células-tronco têm duas propriedades fundamentais que as distinguem dos demais tipos de células. Em primeiro lugar, elas são células não especializadas que se renovam por longos períodos através da divisão celular. A outra característica é que sob determinadas condições fisiológicas ou experimentais, elas podem ser induzidas a transformar-se em células com funções específicas, tais como as células miocárdicas. Dessa maneira podem ser classificadas de duas formas, quanto a capacidade de diferenciação (totipotentes e pluripotentes) e quanto a sua origem (embrionárias - CTE e adultas - CTA). Estas propriedades únicas das células-tronco fazem com que os cientistas cada vez mais busquem aplicações terapêuticas para essas células.

As constantes pesquisas científicas sobre as células-tronco são motivadas pela expectativa que estas células revolucionem o tratamento das doenças e lesões ocasionadas pela morte celular. Desde 1940 já se sabia que existiam células na medula óssea que se diferenciavam e eram capazes de repor as células maduras do sangue, mas não se tinha ideia de como isso acontecia e nem que essas células seriam mais tarde conceituadas como células-tronco (NARDI e MEIRELLES, 2006).

Em 1963, James Edgar Till e Ernest Armstrong McCulloch estavam trabalhando em seus laboratórios e acidentalmente descobriram que as células transplantadas da medula óssea no baço de ratos se auto-replicavam. O Dr. McCulloch estava fazendo autópsia em ratos como parte de um experimento em que ratos irradiados tinham recebido, 10 dias antes, transplantes de 10 mil a 100 mil células nucleadas da medula óssea. Ele descobriu que haviam blocos inesperados (pequenos inchaços) visíveis nos baços desses ratos, contou o número de blocos e ficou surpreso ao descobrir que, quanto mais células da medula tivessem sido transplantadas, mais números de blocos eram detectados. Rapidamente os dois pesquisadores concordaram que os blocos eram colônias de células derivadas de células individuais da medula óssea transplantada, descobrindo dessa maneira as células-tronco (TILL, MCCULLOCH e SIMINOVITCH, 1964).

A partir desse momento, as células-tronco foram definidas como células que são capazes de se dividirem indefinidamente e se diferenciarem em diversos tipos celulares especializados (PASSIER e MUMMERY, 2003). Conforme a capacidade de diferenciação, as células-tronco podem ser classificadas da seguinte forma: 1) Totipotentes: células capazes de se diferenciarem em todos os tipos celulares do organismo, além das células da placenta. Apenas o zigoto, o embrião e as células descendentes das primeiras divisões celulares (até 64 divisões) são considerados células totipotentes; 2) Pluripotentes: células capazes de se diferenciarem em praticamente todos os tipos, incluindo as células germinativas, exceto as estruturas de suporte como a placenta; 3) Multipotentes: células capazes de se diferenciarem em um pequeno número de tipos celulares distintos (Figura 1) (ABREU *et al.*, 2008).

As células-tronco também podem ser classificadas, segundo a sua origem, em dois principais tipos celulares: embrionárias e adultas (células somáticas, ou seja, células do corpo) (Figura 1) (PASSIER e MUMMERY, 2003). Os cientistas trabalham com estes dois tipos de células-tronco de seres humanos.

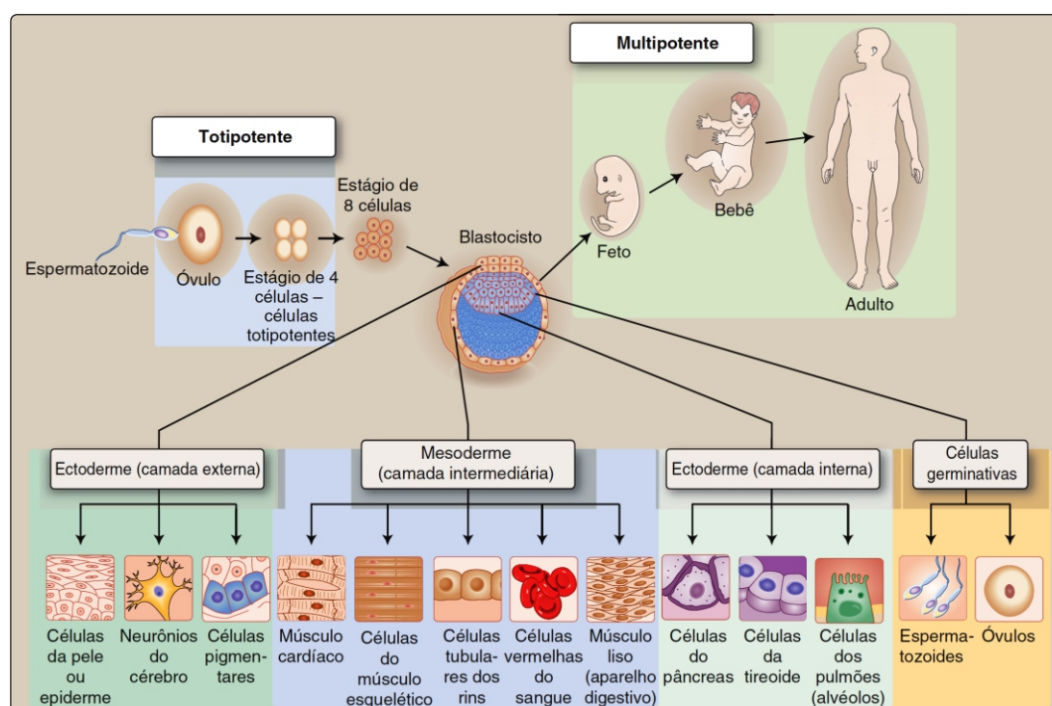


Figura 1: Células Tronco Embrionárias e Adultas
 Fonte: VISELLI e CHANDAR, *Biologia Celular e Molecular Ilustrada*, 2011.

2 CÉLULAS TRONCO EMBRIONÁRIAS (CTE)

CTE são células pluripotentes e tem capacidade de auto-renovação e a diferenciação destas células podem render aproximadamente 200 tipos celulares diferentes (GREENOW e CLARKE, 2012). Tais células foram primeiramente isoladas por James Thomson e colaboradores, em 1998, sendo obtidas de embriões criados por fertilização “*in vitro*” (THOMSON *et al.*, 1998).

A habilidade das CTE se diferenciarem e produzirem uma fonte potencial de células somáticas fazem destas células uma escolha ideal para a medicina regenerativa (GREENOW e CLARKE, 2012). CTE são ferramentas para o entendimento do desenvolvimento normal e de doenças; aplicações terapêuticas celulares para o tratamento de desordens incuráveis e devastantes, como lesão da medula espinhal, doenças neurológicas, cegueira e diabetes tipo I. Entretanto, o uso de embriões humanos para obter estas células, provenientes do interior da massa celular de embriões em estado de blastocisto, o qual é um estágio do desenvolvimento dos embriões, tem repercutido em diversas questões éticas (PURI e NAGY, 2012).

Outro fator que dificulta o uso terapêutico das CTE é a elevada incidência de formação de tumores (teratomas e teratocarcinomas) após o transplante de CTE (ABREU *et al.*, 2008). Com a aprovação da Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/2005) pelo Congresso Nacional, em março de 2005, foi autorizada a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos para fins de pesquisa, pondo fim a um longo período de incertezas aos desafios científicos e às restrições legais associados ao tema (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

3 CÉLULAS-TRONCO ADULTAS (CTA)

Células-tronco em alguns tecidos adultos estão envolvidas na renovação e reparo, usualmente originando somente tipos celulares que já estão presentes no tecido circundante do qual são derivadas. Estas células CTA são consideradas como multipotentes. Entretanto, as CTE originam células de todos os tipos de

tecidos do corpo adulto e são denominadas pluripotentes, sendo esta a principal diferença entre as células CTE e CTA (PASSIER e MUMMERY, 2003).

Originalmente acreditava-se que as CTA estavam somente presentes em órgãos como o sangue, pele, intestino, testículo e trato respiratório, os quais apresentam alta taxa de renovação. Atualmente, entretanto, conhece-se que é possível que a maioria, se não todos, os órgãos adultos apresentem células-tronco, ou pelo menos podem produzir células-tronco em cultura, processo pelo qual as células são desenvolvidas em laboratório sob condições controladas (RAFF, 2003).

Com isso, o debate sobre o uso de CTE, desde o primeiro relato de isolamento de células-tronco em embriões em 1998, tem sido potencializado com as evidências de que as CTA tem grande capacidade para diferenciação, comparado ao que foi pensado inicialmente (PASSIER e MUMMERY, 2003).

A elevada capacidade de diferenciação das CTA está relacionada a alguns fenômenos, tais como: 1) diferenciação: processo através do qual uma célula indiferenciada torna-se mais complexa e especializada, no que tange à sua estrutura e função; 2) desdiferenciação: processo pelo qual uma célula já comprometida com uma determinada linhagem é reprogramada, tornando-se uma célula mais imatura e com maior potencial proliferativo e de diferenciação; 3) transdiferenciação: nesse evento, uma célula já diferenciada se transforma em outro tipo celular completamente diferenciado (ex: células-tronco hematopoiéticas, as células que compõem o sangue, se diferenciando em tecido pulmonar); 4) transdiferenciação direta: processo através do qual uma célula diferenciada multipotente se transforma de forma direta em outro tipo celular com estrutura e função mais complexas e especializadas (ex: células tronco hematopoiéticas se diferenciando em célula epitelial tipo I, estas são células do tecido que recobre o corpo e as cavidades internas) e 5) transdiferenciação oblíqua: processo caracterizado pela transformação, de forma indireta, de células diferenciadas multipotentes em outros tipos celulares em estados mais imaturos, porém com maior capacidade proliferativa (ex: células-tronco hematopoiéticas se diferenciando em célula epitelial tipo II) (ABREU *et al.*, 2008).

Porém, os estudos que propõem tal plasticidade das células CTA permanecem controversos, e em geral, existem evidências que sugerem que “*in vivo*” tais transformações não-esperadas são extremamente raras e alguns casos podem ser de difícil explicação, sendo, portanto, necessários mais estudos (WAGERS e WEISSMAN, 2004).

Considerando as vantagens do uso das CTA como terapia, estas células poderiam evitar os problemas éticos e ainda apresentam duas vantagens adicionais: (1) as células poderiam ser isoladas dos próprios pacientes que requerem o tratamento, o que evitaria os problemas de rejeição imunológica; (2) reduziria o risco de formação de tumores, o que acontece com frequências quando células CTE são transplantadas (RAFF, 2003). Dessa maneira é possível imaginar que em alguns anos não haverá mais filas de transplantes, pois será possível transplantar células tronco dos próprios pacientes.

4 APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são promissoras como uma fonte de células com aplicações terapêuticas em várias condições, incluindo doenças metabólicas, degenerativas e inflamatórias; para o reparo e regeneração de tecidos lesionados e para o tratamento do câncer. Os vários tipos de células-tronco podem ser isolados de diferentes tecidos, expandidos e/ou diferenciados “*in vitro*” e subsequentemente administradas aos pacientes (EMEA, 2011).

A capacidade das células-tronco de regenerar *in situ* estruturas teciduais complexas e funcionais é crítica para seu uso em medicina regenerativa. Esta é uma nova especialidade estabelecida no campo médico, cuja finalidade é o reparo ou a substituição de tecidos que sofreram lesão ou degeneração (LUNA, 2007). No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas na área da medicina regenerativa para que possa ser efetivamente aplicada, apesar do entusiasmo dos pesquisadores e de grande parcela da população.

Os fatores que controlam a proliferação e a renovação das células-tronco ainda não foram totalmente

elucidados. Muitas questões sobre células-tronco precisam ser ainda respondidas como, por exemplo, se os sinais para a diferenciação são os mesmos para todas as células. Quando células indiferenciadas originam células especializadas, o processo é chamado diferenciação. Existe um conjunto de sinais que pode ser identificado como indutores de diferenciação: 1) Sinais internos, os quais são controlados por genes e 2) Sinais externos, os quais incluem substâncias químicas secretadas por outras células, contato físico com células vizinhas e certas moléculas no microambiente celular. O entendimento dos sinais internos e externos da célula que desencadeiam a diferenciação é ainda incipiente. Estes entraves de ordem técnica precisam ser vencidos para que as células-tronco possam ser empregadas rotineiramente em terapia celular (DESSEN E MINGRONI-NETTO, 2007).

No Brasil, o tratamento de doenças utilizando células-tronco ainda não é reconhecido como parte do arsenal terapêutico clinicamente comprovado e, em função disso, é considerado experimental pela comunidade científica em geral, visto não serem totalmente conhecidos os efeitos destes tratamentos no organismo. Portanto, o uso de células-tronco para essa finalidade encontra-se, neste momento, restrito às pesquisas clínicas. Os tratamentos com células-tronco são feitos apenas em grandes centros de pesquisa, como os grandes hospitais e somente para pacientes que assinam um termo de consentimento e concordam em participar desses estudos clínicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O tratamento experimental com células-tronco não pode ser realizado caso o hospital não tenha o protocolo para estudar o tratamento da doença com células-tronco aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), entidade que regula os estudos com essas células. Entretanto, um diretor de banco de São Paulo, 53 anos, ganhou na Justiça o direito de ser submetido a um transplante de células-tronco em um hospital que não tinha o protocolo para estudar a doença. O caso despertou muitas discussões, visto que envolve a luta pelo acesso a um procedimento ainda bem longe de ser rotina na medicina (CASTELLÓN E TARANTINO, 2005).

As células-tronco já tem sido estudadas no tratamento da esclerose múltipla que é uma doença inflamatória crônica, provavelmente autoimune. Por motivos genéticos ou ambientais o sistema imunológico começa a agredir a bainha de mielina que recobre os neurônios e isso compromete a função do sistema nervoso. A característica mais importante da esclerose múltipla é a imprevisibilidade dos surtos. Mas a ciência ainda não encontrou a causa dessa doença sabendo apenas que ela ataca o Sistema Nervoso Central. Dessa maneira começaram os estudos com células-tronco (VOLTARELLI, 2002).

Um exemplo de estudo com célula-tronco nessa doença começou em 1999 e terminou em 2006 e foi realizado pelo médico Nelson Hamerschlak, do Hospital Israelita Albert Einstein em parceria com o médico Júlio Voltarelli, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto. Participaram da pesquisa 41 pacientes com média de 42 anos, sendo 58% mulheres e 42% homens. Além de não responderem a mais nenhum tipo de tratamento convencional, os pacientes selecionados para fazer parte da terapia experimental tinham diagnóstico comprovado da doença há mais de um ano e apresentavam índice de incapacidade moderado. Esses pacientes foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco (eles mesmos eram os doadores) e depois foram acompanhados principalmente nos dois hospitais (VOLTARELLI *et al.*, 2010).

Os pacientes tomam medicamentos capazes de fazer as células-tronco da medula óssea migrarem para o sangue periférico e em seguida o sangue é coletado normalmente, como num exame normal. Depois, o paciente é submetido a uma forte dose de quimioterapia para que ocorra uma imunossupressão do organismo. Em seguida, o sangue rico com células-tronco é reinjetado no paciente e o sistema imunológico volta a funcionar como se nada tivesse acontecido anteriormente (VOLTARELLI *et al.*, 2010).

Os resultados do transplante surpreenderam os pesquisadores: 70% dos pacientes (29 pessoas) melhoraram ou ficaram com a doença estável, sem necessidade de manter qualquer tipo de medicação e 30% não melhoraram (12 pessoas) e continuaram com a doença progredindo. Entre elas, três morreram (7%). Esse estudo foi o início de uma luta para pacientes com doenças que não tem cura e que intrigam os pesquisadores (VOLTARELLI *et al.*, 2010).

Espera-se que no Brasil, num futuro próximo, as atividades de pesquisa no campo possam contribuir

decisivamente para a transferência do conhecimento gerado para o emprego terapêutico nos serviços de atenção à saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Esse panorama é diferente em outros países, recentemente uma pequena empresa de biotecnologia no Canadá recebeu a aprovação regulatória para a fabricação do primeiro medicamento com células-tronco. A companhia “*Osiris Therapeutics*” recebeu a aprovação da droga “*Prochymal*” para o tratamento de crianças que apresentam complicações após o transplante de medula óssea, a qual não é controlada por esteróides (classe de medicamento imunossupressor). “*Prochymal*” é uma preparação de células tronco-adultas, as quais são obtidas de doadores saudáveis e jovens. As células-tronco são separadas da medula óssea e expandidas em cultura, portanto, uma doação é suficiente para produzir 10.000 doses. Transplantes de medula óssea ou células-tronco já são usadas para tratar várias doenças genéticas e cânceres, mas como procedimentos médicos e não como produtos vendidos por uma companhia. Logo após o anúncio da aprovação da droga “*Prochymal*”, as ações da empresa “*Osiris*” tiveram alta de 14%. Entretanto, algumas falhas terapêuticas referentes a esta droga já foram demonstradas em testes clínicos (AO, 2012; POLLACK, 2012).

Já existem terapias celulares aprovadas por agências reguladoras em outros países, como “*Carticel*”, um produto que utiliza as células do próprio paciente para o reparo de cartilagens e lesões. No último ano, o FDA aprovou um produto obtido do sangue de cordão umbilical para uso em transplantes. Entretanto, estes produtos ainda não são manufaturados para o uso comercial como o “*Prochymal*” (POLLACK, 2012).

5 CONCLUSÃO

Cada vez mais as células-tronco vêm sendo estudadas devido ao seu grande potencial terapêutico. Contudo, mesmo estas células sendo amplamente testadas em experimentos e em algumas aplicações clínicas, necessita-se cada vez mais de pesquisas para garantir a segurança em utilizá-las, bem como para otimizar todo seu potencial terapêutico (NIH, 2012). Dessa maneira, fica evidente que as terapias com células-tronco são muito promissoras e possivelmente serão a medicina do futuro.

REFERÊNCIAS

- ABREU, S. C.; MARON-GUTIERREZ, T.; GARCIA, C. S. N. B.; MORALES, M. M.; ROCCO, P. R. M. Stem cells and respiratory diseases. **Brazilian Archives of Biology and Technology**. v. 51, n. spe, p. 23-30, 2008.
- AO, A. **First stem cell drug to market-prochymal**. Disponível em: <http://www.nature.com/scitable/blog/theprometheancell/first_stem_cell_drug_to>. Acesso em: 02 jul. 2012.
- CASTELLÓN, L.; TARANTINO, M. **Panacéia da célula-tronco**. Disponível em: <<http://www.istoe.com.br/reportagens/detalhePrint.htm?idReportagem=11230&txPrint=completo>> . Acesso em: 25. jul. 2012.
- DESSEN, E.M.B.; MINGRONI-NETTO, R. C. Desvendando as células-tronco: dos sonhos à realidade. Universidade de São Paulo: Centro de Estudos do Genoma Humano, 2007.
- EMA - European Medicines Agency. Reflection paper on stem cell-based medicinal products, 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf> . Acesso em: 20 jun. 2012.
- GREENOW, K.; CLARKE, A. R. Controlling the stem cell compartment and regeneration in vivo: the role of pluripotency pathways. **Physiological Reviews**. v. 92, n. 1, p. 75-99, 2012.
- LUNA, N. Stem cells: basic research on health, from ethics to panacea. **Interface - Comunicação, Saúde e Educação**. v.11, n.23, p.587-604, 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e

- Insumos Estratégicos. Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil. **Revista Saúde Pública**. v. 44, n. 4, p. 763-764, 2010.
- NARDI, N. B.; MEIRELLES, L. S. Mesenchymal stem cells: Isolation, in vitro expansion and characterization. **Handbook Experimental Pharmacology**. v. 174, n. 6, p. 249-282, 2006.
- NIH - National Institutes of Health. Department of Health and Human Services, 2001. **Stem cells: Scientific progress and future research directions**. Disponível em: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/defaultpage>. Acesso em: 12. jun. 2012.
- PASSIER, R.; MUMMERY, C. Origin and use of embryonic and adult stem cells in differentiation and tissue repair. **Cardiovascular Research**. v. 58, n. 2, p. 324-35, 2003.
- POLLACK, A. **A stem-cell-based drug gets approval in Canada**. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2012/05/18/health/a-stem-cell-based-drug-gets-approval-in-canada.html>. Acesso em: 02. jul. 2012.
- PURI, M. C.; NAGY, A. Concise review: Embryonic stem cells versus induced pluripotent stem cells: the game is on. **Stem cells**. v. 30, n. 1, p. 10-4, 2012.
- RAFF, M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? **Annual Review of Cell and Developmental Biology**. v. 19, p. 1-22, 2003.
- TILL, J. E.; MCCULLOCH, E. A.; SIMINOVITCH, L. A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 51, n. 1, p. 29-36, 1964.
- THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V.S.; JONES, J. M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**. v. 282, n. 5391, p. 1145-47, 1998.
- VISELLI, S.; CHANDAR, N. **Biologia celular e molecular ilustrada**. 1ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- VOLTARELLI, J. C. Transplante de células tronco hematopoiéticas para doenças imunes no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v. 24, p. 9-13, 2002.
- VOLTARELLI, J. C.; MORAES, D. A.; RIBEIRO, A. A. F.; de OLIVEIRA, M. C.; RODRIGUES, M.; BRUM, D.G.; BARREIRA, A. A.; HAMERSCHLAK, N. Consenso Brasileiro para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para Tratamento de Doenças Autoimunes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v. 32, p. 125-135, 2010.
- WAGERS, A. J.; WEISSMAN, I. L. Plasticity of adult stem cells. **Cells**. v. 116, n. 5, p. 639-48, 2004.