

Terapia com células-tronco: a medicina do futuro

*Milena B. P. Soares
Ricardo Ribeiro dos Santos*

INTRODUÇÃO

Uma nova era na medicina está sendo iniciada. Novos conhecimentos sobre células-tronco, células indiferenciadas com capacidade de regeneração tecidual, abrem caminhos para a sua utilização no reparo de tecidos e órgãos lesados. Embora só recentemente os pesquisadores tenham identificado estas populações celulares, o conhecimento do reparo tecidual é bastante antigo. Poucos dias depois de um corte superficial, a pele se regenera e o machucado desaparece. Esse fenômeno se deve, em grande parte, à presença de células-tronco capazes de se auto-regenerar e de se diferenciarem em um grande número de células especializadas. Estas populações celulares não estão presentes somente na pele, mas também se encontram em vários tecidos e órgãos do corpo humano, como descoberto recentemente. Este novo campo de conhecimento, chamado de medicina regenerativa, é a aplicação destas células com o objetivo de regular o processo regenerativo do corpo humano.

A medicina regenerativa procura controlar e ampliar a capacidade natural de regeneração de tecidos lesados. A regeneração natural mantém a homeostasia tecidual, substituindo continuamente as células mortas do organismo. Os tecidos altamente expostos ao estresse externo são intensamente regenerados, como o epitélio intestinal ou cutâneo, assim como os tecidos caracterizados pela alta taxa de renovação contínua, como as células sanguíneas. Por outro lado, pode ocorrer eventualmente o reparo de tecidos lesados por trauma, doença ou senescência. A medicina regenerativa tem como objetivo o direcionamento e ampliação do processo de reparo e a substituição de tecidos lesados. Esta potenciação do reparo pode ser realizada pelo fornecimento de elementos celulares requeridos, dos fatores de proliferação e diferenciação celular que podem garantir a geração de quantidade

suficiente de células novas, e das estruturas supramoleculares que providenciam a organização espacial plenamente funcional de novos tecidos gerados e sua integração sistêmica.

A importância crescente da medicina regenerativa é devida às modificações demográficas e sociais. O aumento progressivo da idade média das populações humanas, e em particular das populações urbanas, gera a necessidade de garantir cada vez mais a qualidade da vida, compatível com um custo e uma carga social aceitáveis. Calcula-se que o número de habitantes de terceira idade (65-85 anos) triplicará nos próximos 50 anos, e o número de habitantes em senectude crescente (>85 anos) será multiplicado por seis. O segundo desses dois grupos consome vinte vezes mais custos da assistência médica e duas vezes mais internação hospitalar do que o primeiro. As doenças degenerativas são a causa essencial e crescente dessa carga social, levando à deterioração da qualidade de vida e aumento dos custos da assistência médica. Por outro lado, as populações jovens, vivendo em aglomerações de alta densidade, estão mais expostas a lesões traumáticas. Embora numericamente menos significativas, as lesões traumáticas têm um altíssimo custo social, gerando frequentemente indivíduos jovens debilitados ou permanentemente incapacitados para uma vida normal e produtiva. Em populações urbanas do Brasil, as lesões traumáticas são a primeira causa tanto da internação hospitalar quanto da morte na segunda e terceira décadas da vida dos jovens.

Ambas as situações exigem terapias que possam preservar, melhorar, e/ou restaurar as funções teciduais. Contrastando com a produção de fármacos, antibióticos ou vacinas que podem ser usados indistintamente por um grande número de habitantes, a medicina regenerativa é individual, dirigida especificamente a cada um dos casos atendidos, no seu contexto particular. Trata-se, portanto, de uma medicina individualizada, cuja ação pode envolver duas etapas, independentes ou associadas:

- A manipulação *ex vivo* de células do próprio paciente, sua expansão, diferenciação e integração potencial em estruturas ordenadas superiores, que serão re-introduzidas nas regiões lesadas e integradas no processo de regeneração (bioengenharia ou engenharia tecidual);
- A introdução, nas regiões lesadas, de estruturas supramoleculares, semelhantes aos elementos de matriz extracelular e mediadores intercelulares as-

sociados, facilitando a mobilização, expansão e integração de populações de células regenerativas internas, fomentando o reparo de lesões ou de regeneração e renovação de tecidos degenerados (biomimética).

CÉLULAS-TRONCO

A célula-tronco prototípica é o óvulo fertilizado, ou zigoto. Esta única célula é capaz de gerar todas as demais células de um organismo adulto, inclusive os gametas (óvulos e espermatozóides) que darão origem a novos zigotos. A incrível capacidade de gerar um organismo adulto completo a partir de uma única célula tem fascinado os biólogos. A célula-tronco é uma célula indiferenciada e capaz de se auto-regenerar e de produzir um grande número de células diferenciadas funcionais. O conhecimento da pluripotencialidade das células embrionárias já é bastante antigo. Em 1981, dois grupos de pesquisa independentes conseguiram imortalizar células derivadas da massa celular interna de blastocistos de embriões de camundongos. Estas células são capazes de proliferar indefinidamente em culturas *in vitro* sem se diferenciarem, mas também podem diferenciar-se em vários tipos celulares dependendo das condições de cultivo.

Uma via alternativa foi vislumbrada com estudos recentes, que demonstraram a presença de células-tronco progenitoras pluripotentes no organismo adulto. Aparentemente, fonte mais ampla destas células é a medula óssea, onde as células-tronco mostram a capacidade de diferenciação em uma ampla gama de células de origem mesenquimal, endodérmica e ectodérmica. Como essas células podem ser facilmente colhidas e potencialmente cultivadas *ex vivo*, esse novo conceito abre amplas possibilidades de sua utilização na medicina regenerativa, como sistemas autólogos (células do próprio indivíduo) e, portanto, isentos de problemas de rejeição imunológica. Além das células progenitoras medulares, vários tecidos guardam a reserva interna de células pouco diferenciadas com capacidade de regeneração.

Nos últimos anos, a introdução do conceito do potencial de uso da célula-tronco, seja de origem embrionária ou proveniente de organismo adulto, abriu novas perspectivas para o tratamento celular de patologias teciduais. A possibilidade de cultivo de células progenitoras embrionárias humanas, a partir de blastocistos obtidos por fecundação *in vitro*, permitiu propor transplantes

de células embrionárias totipotentes em tecidos degenerados, levando a uma regeneração *in situ* de populações celulares funcionais. Aplicações clínicas já foram obtidas no tratamento de doenças degenerativas do sistema nervoso central. Enquanto os implantes nos sítios imunologicamente privilegiados não encontram obstáculos maiores, o uso de células embrionárias alogênicas enfrenta o problema de rejeição imunológica. Uma das soluções atualmente estudadas é o transplante do núcleo de células do receptor para as células embrionárias cultivadas, gerando assim clones de células autólogas com características de células progenitoras embrionárias totipotentes (clonagem terapêutica).

QUESTÕES ÉTICAS NA UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO

A utilização de células-tronco embrionárias para tratamento de doenças crônico-degenerativas tem sido amplamente debatida em todo o mundo, gerando ações e reações variadas, a depender das leis de cada país, da religiosidade da população e da tecnologia disponível. Em alguns países onde o aborto é permitido, como a Suécia, pacientes com mal de Parkinson se beneficiaram desta terapia, onde células embrionárias obtidas de fetos foram injetadas intracerebralmente, com resultados bastante satisfatórios. Entretanto, esta mesma metodologia não trouxe nenhum benefício para pacientes com mal de Alzheimer. A ciência ainda não conhece inteiramente as propriedades das células-tronco embrionárias, tanto em relação à sua capacidade regenerativa de tecidos lesados, quanto ao seu potencial em gerar teratocarcinomas. No Brasil, devido à proibição do aborto, não é permitido o uso de células-tronco embrionárias, exceção feita às células-tronco embrionárias descartadas na reprodução assistida, onde a legislação a respeito de sua utilização ainda não é clara.

Algumas questões ético-religiosas poderão ser solucionadas por meio da utilização de células do cordão umbilical, que possuem uma totipotência semelhante àquelas das células embrionárias. Células do cordão umbilical de alguns indivíduos já estão sendo mantidas por meio de criopreservação em bancos de células. No futuro, é possível que os bancos de células-tronco de cordão umbilical se tornem uma fonte de células-tronco a serem utilizadas não só para o tratamento do próprio indivíduo doador, mas também de outros indivíduos que apresentem histocompatibilidade com doadores de células ali armazenadas.

Outra possível aplicação das células-tronco embrionárias é na clonagem terapêutica. Esta técnica baseia-se na introdução de núcleos de células adultas de pacientes em citoplasmas de células embrionárias, gerando uma célula com potencialidade de diferenciação e regeneração contendo o mesmo material genético do indivíduo receptor. A clonagem de animais tem demonstrado uma elevada incidência de aparecimento de anomalias genéticas, indicando que o mesmo ocorrerá com a clonagem terapêutica. Segundo o pesquisador escocês Ian Wilmut, criador da ovelha Dolly, todos os clones de animais já obtidos até o momento apresentam algum tipo de defeito genético ou físico.

Todos estes fatos demonstram que, independentemente do plano religioso ou filosófico, cientificamente ainda estamos longe de dominarmos a clonagem terapêutica, e mesmo a utilização de células-tronco embrionárias. Recentemente, um artigo publicado na revista Nature por Jiang e colaboradores demonstrou a presença de uma população celular na medula óssea adulta com um potencial de diferenciação idêntico ao de células embrionárias, indicando que sua utilização pode ter aplicações mais amplas do que inicialmente imaginado.

A pluripotencialidade das células-tronco adultas recoloca a questão da utilização terapêutica das células-tronco em bases totalmente novas. Não apenas nos vemos livres das questões ético-religiosas que cercam a utilização das células-tronco embrionárias na medicina, mas também nos livramos dos problemas de rejeição imunológica ao podermos utilizar células-tronco do próprio paciente adulto na regeneração de seus tecidos ou órgãos lesados. Pode-se vislumbrar que, em breve, não haverá mais filas para transplantes de órgãos, levando a fim a aflição das famílias na busca de doadores imunocompatíveis. No lugar dos transplantes de órgãos, estarão sendo realizados transplantes de células retiradas do próprio paciente, ou mesmo apenas o tratamento com fatores celulares estimuladores da proliferação e diferenciação destas células. Não há dúvidas de que a terapia com células-tronco será a medicina do futuro.

A TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO NO BRASIL

Alguns grupos de pesquisa brasileiros vêm realizando, de forma integrada, estudos do potencial uso de células-tronco para o tratamento de di-

versas doenças crônico-degenerativas, constituindo um instituto virtual, o Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual (IMBT). Este projeto é financiado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, e vem possibilitando a realização tanto de estudos em modelos experimentais quanto ensaios preliminares em pacientes por intermédio da integração com hospitais e centros especializados em vários estados do Brasil. Nestes estudos, já estão sendo utilizadas células-tronco adultas retiradas do próprio indivíduo para o tratamento de doenças cardíacas.

Trabalhos experimentais de pesquisadores do exterior e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) demonstraram a capacidade de regeneração de corações lesados por infarto do miocárdio após tratamento com células-tronco de medula óssea. Baseados nestes resultados, um primeiro estudo já vem sendo realizado no Rio de Janeiro, em uma colaboração da UFRJ e do Hospital Pró-Cardíaco. Neste estudo, 10 pacientes com cardiopatia grave de origem isquêmica, sem nenhuma possibilidade terapêutica, receberam transplante autólogo de medula óssea no coração. Em 80% dos casos, observou-se uma melhora clínica total ou parcial que pôde ser observada poucos meses após o transplante.

Estudos sobre o uso de células-tronco de medula óssea no tratamento da cardiomiopatia chagásica crônica experimental vêm sendo desenvolvidos no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (Fiocruz-BA), no modelo de camundongos infectados por *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença de Chagas. Os resultados obtidos demonstraram que camundongos chagásicos crônicos apresentaram uma significativa diminuição da inflamação e regressão da fibrose dois meses após o tratamento com células de medula óssea adultas. Estes resultados, juntamente com os dados já mencionados para cardiopatia isquêmica, sugerem que o uso de células-tronco autólogas no tratamento de pacientes com cardiopatia chagásica crônica trará enormes benefícios.

Cerca de 30% dos indivíduos portadores de doença de Chagas desenvolvem a cardiopatia chagásica crônica em algum período de suas vidas. Até o presente momento, nenhum tratamento se mostrou eficaz para o controle do processo evolutivo da miocardite de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, permanecendo como problema de saúde pública dos mais relevantes no país. No IMBT, visamos avaliar os efeitos agudos e crônicos do transplante autólogo de células-tronco de medula óssea em pacientes

portadores de insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Esperamos que os benefícios do transplante de células-tronco se farão pela redução do processo inflamatório cardíaco, regeneração do tecido cardíaco com aumento do número de cardiomiócitos e conseqüente melhora da função ventricular e capacidade funcional da insuficiência cardíaca crônica.

O IMBT investiga também a utilização de células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas e no transplante de pele, de osso e de cartilagem. Com resultados bastante promissores em modelos experimentais, e, em alguns casos até aplicações em pacientes, estes estudos trazem novas esperanças para pacientes e familiares em busca de tratamento para suas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bjorson, CRR, Rietza, RL, Reynolds, BA, Magli, MC, Vescovi, AL. Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 283: 534, 1999.

Jiang, Y, Jahagirdar, BN, Reinhardt, RL, Schwartz, RE, Keene, CD, Ortiz-Gonzalez, XR, Reyes, M, Lenvik, T, Lund, T, Blackstad, M, Du, J, Aldrich, S, Lisberg, A, Low, WC, Largaespada, DA, Verfaillie, CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418:41-49, 2002.

Makino, S, Fukuda, K, Miyoshi, F, Kodama, H, Pan, J, Sano, M, Takahashi, T, Hori, S, Abe, H, Hata, J-i, Umezawa, A, Ogawa, S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J. Clin. Invest.* 103: 697, 1999.

Olivares, EL, Ribeiro, VP, de Castro, JPSW, de Mattos EC, Goldenberg, RCS, Dohmann, HF, Ribeiro-dos-Santos, R, Campos-de-Carvalho AC, Masuda, MO. Bone Marrow Stromal Cells Improve Cardiac Performance in Healed Infarcted Rat Hearts. (submetido para publicação).

Pittenger, MF, Mackay, AM, Beck, SC, Jaiswal, RK, Douglas, R, Mosca, JD, Moorman, MA, Simonetti, Dw, Craig, S, Marshak, DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143, 1999.

Potten, CS. *Stem cells*, Academic Press, NY, 1996.

Scorsin, M, Hagege, A, Marotte, F, Mirochnik, N, Barnoux, M, Sabri, A, Samuel, J-L, Rappaport, L, Menasché, P. Does transplantation of cardiomyocytes improve function of infarcted myocardium? *Circulation* 96 (suppl. II): 188, 1997.

Soares, MBP, Pontes-de-Carvalho, L, Ribeiro-dos-Santos, R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc* 73:547-559, 2001.

Soares, MBP, Lima, RS, Takyia CM, Mengel JO, Pontes-de-Carvalho LC,

Carvalho ACC and Ribeiro-dos-Santos, R. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce inflammation in mice with protozoan infection-associated cardiomyopathy. (submetido para publicação).

Thomson, JÁ, Eldor, JI, Shapiro, SS, Waknitz, MA, Swiergiel, JJ, Marshall VS, Jones, JM. Embryonic stem cells lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145, 1998.

Tomita, S, Li, R-K, Weisel, RD, Mickle, DAG, Kim, E-J, Sakai, T, Jia, Z-Q. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heard function. *Circulation* 100: 247, 1999.

Weissman, IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 287: 1442, 2000.

Resumo

A recente identificação de células-tronco capazes de se auto-regenerar e de se diferenciar em um grande número de células especializadas no organismo adulto está abrindo um novo campo de conhecimento, a medicina regenerativa. Por meio da aplicação destas células, já é possível induzir a regeneração de um órgão ou tecido lesado, como, por exemplo, o coração após um infarto do miocárdio. Espera-se que no futuro os transplantes de órgãos sejam substituídos por auto-transplantes de células-tronco ou terapias com hormônios celulares que potenciem o reparo tecidual. A potencial aplicação destas terapias é discutida, assim como questões éticas sobre a utilização de células-tronco na medicina.

Abstract

The recent identification of pluripotent adult stem cells self-renewal and capable of differentiating in a variety of cell types is opening a new area of research, the regenerative medicine. Through the application of stem cells, it is already possible to repair a damaged tissue or organ such as the heart after an infarct. Scientists hope that in a near future the organ transplants will be replaced by auto-transplants of stem cells or therapies using cellular hormones to increase or accelerate the repairment. The potential use of these therapies is discussed, along with ethical issues about the use of stem cells in medicine.

Os Autores

MILENA BOTELHO PEREIRA SOARES. É pesquisadora e coordenadora do biotério geral e de camundongos mutantes e transgênicos do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (Fundação Oswaldo Cruz, BA). Concluiu o doutorado em imunologia,

pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ) e foi pesquisadora visitante na Harvard University (EUA).

RICARDO RIBEIRO DOS SANTOS. É pesquisador titular do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (Fundação Oswaldo Cruz, BA) e coordenador do Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual (IMBT). Concluiu o doutorado em Clínica Médica (doenças transmissíveis) pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e foi professor titular de Imunologia na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP).