

CÉLULAS – TRONCO

AS CÉLULAS CAPAZES DE GERAR OUTROS TIPOS DE CÉLULAS

Dora de Castro Agulhon Segura¹
Fabiano Carlos do Nascimento¹
Thalisa Ruthes²
Walléria Panacci dos Santos²

SEGURA, D. C. A.; NASCIMENTO, F. C.; RUTHES, T.; SANTOS, W. P. Células-tronco - As células capazes de gerar outros tipos de células. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama*, v. 11, n. 2, p. 115-152, maio/ago. 2007.

RESUMO: As células-tronco diferem de todas as demais células do organismo. Uma de suas propriedades fundamentais é não ter nenhuma estrutura específica de tecido que lhe permita desempenhar funções especializadas. Assim, não pode trabalhar como células adjacentes para bombear o sangue através do corpo, como uma célula de músculo cardíaco, também não podem conduzir moléculas de oxigênio através da corrente sanguínea, como uma hemácia, nem disparar sinais eletroquímicos para outras células, de forma a possibilitar a movimentação ou a fala, como um neurônio. Entretanto, células-tronco não-especializadas podem dar origem às células especializadas, incluindo as do músculo cardíaco, as hemácias e os neurônios. São capazes de se dividir e de se auto-renovar por longos períodos. Quando células se replicam a si próprias, por muitas vezes, é denominada proliferação. Uma população inicial de células-tronco, que proliferam por meses em laboratórios pode produzir milhões de outras células. Deste modo, o presente estudo objetiva promover aos leitores um conhecimento mais amplo sobre as células-tronco e os meios de utilização.

PALAVRAS-CHAVE: Células-tronco. Plasticidade. Funções especializadas.

STEM CELLS: CELLS CAPABLE OF GENERATING OTHER TYPES OF CELLS

ABSTRACT: Stem cells differ from all the other cells of the organism. One of their basic properties is not having any specific tissue structure allowing them to perform specialized functions. Thus, they cannot work as adjacent cells to pump the blood through the body as if it were a cell of the cardiac muscle. They are neither able to conduct oxygen molecules through the bloodstream, as an erythrocyte nor to discharge electrochemical signals to other cells in order to enable motion or speech as a neuron. However, non-specialized stem cells can generate specialized cells, including those of the cardiac muscle: erythrocytes and neurons. They are capable of dividing and self-renewing themselves for long periods. A proliferation is when the cells replicate a number of times. An initial population of stem cells, which proliferate in laboratories for months, can produce millions of other cells. So, this paper aims at offering the reader broader knowledge on stem cells as well as their means of using.

KEYWORDS: Stem cells; Plasticity; Specialized functions.

Introdução

A célula-tronco é definida como a célula com capacidade de gerar diferentes tipos celulares e reconstituir diversos tecidos. Além disso, apresenta a propriedade de auto-renovação, ou seja, gerar uma cópia idêntica a si mesma. Podem ser divididas em “adultas” ou “embrionárias”. As células-tronco adultas, mais facilmente disponíveis, são as células-tronco hematopoiéticas, cujas principais fontes são a medula óssea e o sangue do cordão umbilical. Já as células-tronco embrionárias são definidas por sua origem, sendo derivadas do estágio do blastocisto do embrião (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001; PRANKE, 2004).

Sendo assim, Rey (1999) descreve que o blastocisto corresponde às células entre o quarto e quinto dia após a fecundação, mas antes ainda da implantação no útero, que ocorre a partir do sexto dia. O blastocisto compreende cerca de 150 células. Esse estágio precede a fase embrionária, denominada gástrula, sendo considerada uma célula indiferenciada da fase de mórula. As células-tronco embrionárias apresentam

grande plasticidade. A propriedade de plasticidade refere-se à capacidade da célula para originar diferentes tipos de tecidos. A grande plasticidade deve-se ao fato de o blastocisto ser capaz de originar todos os órgãos do corpo humano.

No embrião entre o terceiro e quinto dia de desenvolvimento, um pequeno grupo de aproximadamente 30 células, chamado de massa celular interna (ou embrioblasto), dá origem às centenas de células altamente especializadas, necessárias à formação de um organismo adulto. No embrião em desenvolvimento, as células-tronco dão origem aos múltiplos tipos de células especializadas que irão conformar o coração, os pulmões, a pele e outros tecidos. Em alguns tecidos adultos, tais como medula óssea, músculo e cérebro, uma população limitada de células-tronco gera as “peças de reposição” para as células que se perderam a partir do não funcionamento normal do organismo, de lesões ou de doenças. Tais conhecimentos levaram os pesquisadores a formular a hipótese de que essas células-tronco poderiam, no futuro, tornar-se a base para o tratamento de doenças como a Doença de Parkinson, a Diabetes Mellitus e

¹Docentes do Curso de Fisioterapia da Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus Toledo

²Discentes do Curso de Fisioterapia da Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus Toledo

demais doenças cardíacas (SANTOS et al., 2004).

De acordo com Gallian (2005), as pesquisas com células-tronco adultas (não embrionárias) iniciaram há mais de uma década, quando se descobriu que o caráter indiferenciado delas potencializava uma grande margem de manipulação por parte do cientista, que poderia, com meios técnicos adequados, transformá-las ou diferenciá-las em células específicas, possibilitando a regeneração de tecidos e mesmo órgãos. Essas experiências terapêuticas em seres humanos começaram a ser realizadas mais recentemente e, nos últimos anos, têm se divulgado resultados alentadores em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil, particularmente na regeneração de tecidos do coração, lesados por infarto.

Desta forma, esse artigo teve por objetivo levar aos leitores um conhecimento mais amplo sobre as células-tronco e os meios de utilização.

Desenvolvimento

Legislação e Questões Bioéticas

As pesquisas com as células-tronco adultas vêm ocorrendo desde a década de 1980, com modelos animais. As primeiras linhagens embrionárias obtidas a partir de blastocistos humanos foram anunciadas em 1998. O seu uso está aprovado em muitos países, entre eles o Brasil, com embriões obtidos *in vitro*. Porém, as células-tronco adultas e de cordão umbilical são as únicas que têm sido transplantadas em pacientes (ACAUAN, 2005).

A lei de biossegurança e o uso de células-tronco embrionárias foram aprovados no Brasil no dia 6 de outubro de 2004, por um substitutivo ao Projeto de Lei de Biossegurança no Senado. O substitutivo alterou alguns pontos aprovados, na Câmara, para onde retornou para possíveis alterações e aprovação final pelo Congresso. Este único projeto de lei da Câmara (nº 9, de 2004) estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvem organismos geneticamente modificados e seus derivados; cria o Conselho Nacional de Biossegurança, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança, e também regula o uso das células-tronco (SANTOS et al., 2004).

A legislação dos diversos países sobre a pesquisa com células-tronco embrionárias varia enormemente, em consonância com fatores culturais, religiosos, estrutura jurídica e formas de governo. Nos Estados Unidos da América, o Governo Bush proibiu a pesquisa com embriões humanos congelados e, conseqüentemente, com células-tronco embrionárias humanas. Já na Comunidade Européia, documento de 2001 apontou diferentes aspectos nos diversos países. Na França, Alemanha, Irlanda, Itália e Portugal a pesquisa foi proibida; na Finlândia, Grécia, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido o estudo é permitido,

porém com restrições que envolvem aprovação pelo Comitê de Ética, proibição de clonagem e criação de embriões para essa finalidade (ANDRADE JUNIOR, 2004).

No Brasil, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança proibiu a utilização de células-tronco embrionárias humanas em atividades de manipulação genética, por intermédio da Instrução Normativa nº 8, de 1997. Destaque-se que a competência do aludido colegiado resume-se às atividades de manipulação genética, conforme prevista na Lei nº 8.974, de 1995. Assim, apenas estariam proibidas as atividades em que fossem utilizadas técnicas de engenharia genética, entendida como aquelas em que há “manipulação de moléculas DNA/RNA recombinante” (SANTOS et al., 2004).

O maior questionamento ético vincula-se à necessidade de se destruir os embriões humanos para se trabalhar com as células-tronco embrionárias, devido ao fato de muitas pessoas considerarem que a vida humana começa no momento da concepção. Entretanto, sugere que as células-tronco adultas poderiam substituí-las evitando esta polêmica. Em contrapartida, o embrião é a denominação dada durante as oito primeiras semanas de desenvolvimento, após a fecundação. Muitos não reconhecem que o embrião, especialmente nos estágios iniciais, seja uma pessoa. Com esta finalidade foi proposta a denominação de pré-embrião. Sendo assim, pré-embrião tem sido o termo usado para caracterizar as células até o estágio de blastocisto. O pré-embrião caracteriza os primeiros cinco dias de desenvolvimento embrionário, isto é, desde a fecundação até a implantação no útero (BADALOTTI, 2003).

Segundo Theise et al. (2003), se as células-tronco adultas apresentassem a mesma plasticidade das células-tronco embrionárias, não haveria mais necessidade de usar essas últimas, evitando a polêmica em torno de seu uso na terapia regenerativa. No entanto, em relação à plasticidade das células-tronco adultas, os resultados são ainda confusos e controversos. Muitos estudos mostram que a plasticidade das células-tronco adultas é uma esperança crescente, enquanto vários outros questionam a sua plasticidade.

Para Gallian (2005), o universo científico se frustrou com os resultados da utilização das células-tronco embrionárias, criaram um paradigma de que promoveriam maior neuroplasticidade, porém, estudos em animais demonstraram resultados insatisfatórios. Promoveu-se um grande espetáculo sobre essa possibilidade terapêutica sem surtir os efeitos desejáveis. Desta forma, a utilização das células-tronco adultas ainda é a mais recomendadas.

Mais do que uma questão científica, religiosa ou política, essa é uma questão filosófica. É óbvio que os cientistas que realizam pesquisas com blastocistos não acreditam que estejam destruindo vidas, pois seu objetivo é justamente salvar vidas. Sendo assim, é

importante que seja debatida a possibilidade do uso dessas células, do ponto de vista ético e clinicamente eficaz. A possibilidade da utilização das células-tronco no desenvolvimento de pesquisas que possam vir a ajudar no tratamento de diferentes enfermidades deve ser considerada. Só através da discussão e conscientização da comunidade é que será possível constituir uma sociedade em que a ética e a ciência poderão caminhar na mesma direção para a construção de um futuro melhor (PRANKE, 2004).

Para uma parcela considerável do universo científico, proibir o desenvolvimento de determinada linha de pesquisa, ainda que esta não apresente perspectivas favoráveis a curto e médio prazos, por motivos extra-científicos, significa não só ferir a dignidade da ciência, mas se posicionar contra a própria humanidade, na medida em que tolhe a grande força propulsora do seu progresso (GALLIAN, 2005).

Biologia Celular

A célula-tronco é uma célula indiferenciada, capaz de proliferar e de originar outras células-tronco (o que é denominado auto-regeneração) e células com capacidade de se diferenciar, originando células diferenciadas com capacidade funcional normal. Para realizar a dupla tarefa de se auto-regenerar e ao mesmo tempo produzir células diferenciadas, elas podem seguir dois modelos básicos de divisão celular: determinístico, em que a divisão de uma célula-tronco gera invariavelmente uma nova célula-tronco e uma célula que irá se diferenciar, ou o aleatório ou estocástico, em que algumas células-tronco geram apenas novas células-tronco ao se dividirem, enquanto outras geram apenas células com potencial para sofrer diferenciação (SANTOS et al., 2001; OLIVEIRA JUNIOR, 2002).

A classificação das células-tronco, de acordo com Diaféria (2002), podem ser: totipotentes e pluripotentes. As totipotentes são capazes de diferenciarem-se em todos os 216 tecidos que formam o corpo humano, incluindo a placenta e anexos embrionários. São encontradas nos embriões nas primeiras fases de divisão, isto é, quando o embrião tem até 16 - 32 células, que corresponde a 3 ou 4 dias de vida. As pluripotentes são células capazes de diferenciarem-se em quase todos os tecidos humanos, excluindo a placenta e anexos embrionários, ou seja, a partir de 32 - 64 células, aproximadamente a partir do 5º dia de vida, fase considerada de blastocisto. As células internas do blastocisto são pluripotentes, enquanto as células da membrana externa destinam-se à produção da placenta e as membranas embrionárias.

Beltrami et al. (2003) descrevem que, nos últimos anos, uma nova área da medicina vem sendo desenvolvida, abrindo perspectivas inovadas para o tratamento de doenças crônico-degenerativas. É a chamada medicina regenerativa e consiste na utilização

de células-tronco que permitem ao próprio organismo reparar tecidos e órgãos lesados. Alguns dos alvos terapêuticos são órgãos considerados por muito tempo como incapazes de desenvolver quaisquer processos de regeneração.

Devido a esta característica da célula-tronco de se diferenciar, constituir variados tecidos do organismo e devido à propriedade de auto-replicação, é que têm sido alvo de intensas pesquisas no mundo todo, pois poderiam funcionar como substitutas em tecidos lesionados ou doentes, como no caso de Alzheimer, Parkinson e outras doenças neuromusculares em geral, bem como no lugar de células que o corpo deixa de produzir por alguma deficiência, como no caso do diabetes (ALVES FILHO, 2005).

Para a ciência, as células-tronco ou estaminais são células que apresentam elevada capacidade de auto-renovação, ou seja, de se reproduzir diversas vezes sem se diferenciarem, dando origem às “células-mãe de transição” com potencialidade para proliferar uma grande variedade de células altamente diferenciadas, como as células nervosas, musculares, hemáticas (DIAFÉRIA, 2002).

Podem ser extraídas de quatro fontes diversas: de embriões humanos – a partir da extração das “células-mãe de transição”, que se transformam e multiplicam para dar origem a todos os tecidos do organismo, destruindo o embrião no final da operação; de embriões humanos clonados – que apresentam as mesmas características dos embriões obtidos pelos métodos tradicionais, todavia produzidas a partir de uma célula do próprio doador, o que contribuiria para amenizar o risco de rejeição, destruindo, no final da operação, o embrião que foi clonado especificamente para esta finalidade; de sangue de cordão umbilical facilmente obtida e normalmente compatíveis com os doadores, podendo, também, ser usadas em outras pessoas, dando origem às células do sangue, especificamente, não havendo garantias quanto a outros tipos de tecidos; de tecidos adultos – podendo ser isoladas de vários tecidos, como a medula óssea, e são automaticamente compatíveis com o doador, todavia, ainda persistem dúvidas quanto ao seu efetivo potencial de diferenciação, sendo mais difícil e rara a sua obtenção (HOCHEDLINGER; JAENISH, 2003).

De acordo com Goldim (2003), células-tronco adultas apresentam problemas como o fato de não crescerem bem em cultura ou apresentarem maiores problemas de compatibilidade. Uma das vantagens das células-tronco embrionárias, quando comparadas com as células-tronco adultas, é em relação à telomerase, a enzima que restaura os telômeros, a parte final do DNA, que controla o número de vezes que as células podem se dividir. A telomerase está presente em grandes concentrações nas células-tronco embrionárias, mas não nas adultas.

Para Robertson et al. (1986), as células-tronco embrionárias podem proliferar indefinidamente *in vitro*

sem se diferenciar, mas também podem se diferenciar em vários tipos celulares, dependendo das condições de cultivo. Outra característica especial destas células é que elas podem ser reintroduzidas em embriões de camundongos, dando origem a células em todos os tecidos do animal adulto, inclusive às células germinativas.

Evans e Kaufman (1981) descreveram a técnica de imortalização de células derivadas da massa celular interna de blastocistos de embriões de camundongos; as células-tronco embrionárias.

O fato de as células-tronco embrionárias se integrarem em todos os tecidos do animal adulto, quando re-introduzidas em embriões de camundongos, demonstram o seu potencial de diferenciação em qualquer célula do organismo, de uma célula da pele a um neurônio. Estudos atuais demonstraram a diferenciação das células-tronco embrionárias de camundongos em tipos celulares distintos em cultura *in vitro*, gerando células hematopoiéticas, neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, dentre outras (TURKSEN, 2002).

As células-tronco também podem ser encontradas na medula óssea. Entretanto, as células tronco do sangue do cordão umbilical apresentam algumas vantagens sobre as da medula óssea: As células-tronco do sangue do cordão são células mais jovens – não sofreram os efeitos do tempo e da exposição a vírus, bactérias e ao meio ambiente, como as da medula óssea de um adulto. Em caso de necessidade, as células-tronco do sangue do cordão estarão imediatamente disponíveis, sem as dificuldades das longas, e muitas vezes infrutíferas, buscas por um doador compatível. As células-tronco do sangue do cordão do bebê são 100% compatíveis com ele – não correm o risco de rejeição e ainda têm a possibilidade de ser compatíveis com irmãos e pais. A coleta das células-tronco da medula é um processo invasivo, que habitualmente exige anestesia geral. Já a coleta das células-tronco do sangue do cordão é simples e indolor (SANTOS et al., 2004).

Desde a década de 60, sabe-se que organismos adultos têm a capacidade de auto-regenerar determinados tecidos como a pele, o epitélio intestinal e principalmente o sangue, que tem suas células constantemente destruídas e renovadas, num complexo e finamente regulado processo de proliferação e diferenciação celular. Durante muitas décadas estudou-se o processo de hematopoiese a partir de células-tronco multipotentes de medula óssea, que são capazes de dar origem a células progressivamente mais diferenciadas e com menos capacidade proliferativa (SANTOS et al., 2004).

Ferrari et al. (1998) destacam que o primeiro relato desta propriedade das células-tronco adultas foi feito por um grupo de cientistas italianos, que estudaram a regeneração do músculo esquelético por células derivadas da medula óssea, e enfatizam que ainda mais

recente é a idéia de que as células-tronco presentes nestes vários órgãos não são apenas multipotentes, no sentido de que podem gerar as células constitutivas daquele órgão específico, mas também pluripotentes, no sentido de que também podem gerar células de outros órgãos e tecidos.

Embora o próprio músculo esquelético possua células-tronco, denominadas de células satélites, ao injetar células de medula óssea de camundongos transgênicos em músculos esqueléticos lesados quimicamente, as células medulares injetadas foram capazes de se diferenciar em miócitos no ambiente muscular. Ao invés de injetar as células medulares na lesão muscular, fez-se um transplante da medula óssea geneticamente marcada para os camundongos imunodeficientes. Houve uma migração das células medulares do animal doador para a área lesada no músculo esquelético do recipiente, demonstrando que, sob condições de injúria, células-tronco medulares adultas podem migrar para a região lesada e se diferenciar em músculo esquelético. Este trabalho estabeleceu duas novas idéias: a de que células-tronco de medula óssea podem dar origem à células musculares esqueléticas e a de que há migração das células medulares para regiões lesadas no músculo esquelético (SANTOS et al., 2004).

Vescovi et al. (1999) demonstraram que células-tronco neurais de camundongos adultos puderam restaurar as células hematopoiéticas na medula óssea de camundongos que a tiveram destruída por irradiação. Isso representou uma verdadeira revolução nos conceitos até então vigentes, pois comprovou que uma célula-tronco adulta, derivada de um tecido reconhecido por seu alto grau de diferenciação e limitada capacidade proliferativa, é capaz de seguir um programa de diferenciação completamente diverso, se colocada em um ambiente adequado.

Santos et al. (2004) citam que as células-tronco adultas não estão limitadas no seu potencial de diferenciação pela sua origem embriológica, sendo que as células neurais têm origem no ectoderma e as sanguíneas no mesoderma.

Ainda, células-tronco neurais de camundongos adultos têm um potencial generalizado de diferenciação, podendo formar qualquer tipo celular, de músculo cardíaco a estômago, intestino, fígado e rim, quando injetadas em embriões de galinha e de camundongos (CLARKE et al., 2000).

Assim, a partir de experimentos como estes, consolidou-se a idéia de que células-tronco de organismos adultos retêm a capacidade proliferativa e de diferenciação em qualquer tipo celular do organismo, independentemente de seu tecido de origem, desde que cultivadas sob condições adequadas. Esta pluripotencialidade das células-tronco adultas recoloca a questão da utilização terapêutica das células-tronco em bases totalmente novas. Não apenas se livra das questões ético-religiosas que cercam a utilização

das células-tronco embrionárias na medicina, como também dos problemas de rejeição imunológica, com a permissão de utilizar células-tronco do próprio paciente adulto na regeneração de tecidos ou órgãos lesados (SANTOS et al., 2004).

Aplicabilidades

Para Brofman et al. (2004), a terapia celular tem sido utilizada na reparação de áreas fibrosadas, conseqüências do infarto do miocárdio, em que diferentes tipos de células têm sido testadas. A cardiomioplastia celular tem buscado a recuperação da função do órgão por meio de duas linhas de pesquisa: células para a miogênese e células para angiogênese cardíaca. Para a primeira, têm sido utilizadas as células de músculo liso, progenitoras adultas multipotenciais de medula óssea, os mioblastos esqueléticos e os cardiomiócitos fetais e neonatais. Para a angiogênese cardíaca, têm sido empregadas as células endoteliais retiradas da camada íntima das artérias ou veias, da medula óssea e progenitoras derivadas do sangue circulante. Estas células foram individualmente injetadas ou em associação, em diferentes tipos de animais de experimentação e em séries clínicas, com miocardiopatia isquêmica ou dilatada.

Também têm sido usadas na reconstituição de tecido cardíaco em pacientes que sofreram infarto do miocárdio. Estudos experimentais têm sido realizados em modelos animais usando as células-tronco para tratar doenças neurológicas, como Parkinson e o Alzheimer. A terapêutica com essas células vem se mostrando promissora, uma vez que pesquisas preliminares têm declarado o sucesso do uso dessa nova tecnologia. A pesquisa com as células-tronco embrionárias tem se tornado uma esperança no tratamento da diabetes, na reconstituição óssea e dentária, na regeneração de tecido renal e hepático. Ainda, têm sido vistas por muitos pesquisadores como a mais importante ferramenta na recuperação de pacientes que sofreram lesão na medula espinhal e hoje vivem em cadeiras de rodas. O uso clínico apresenta-se como a principal esperança da ciência no tratamento de diversas doenças neuromusculares degenerativas e de inúmeras outras doenças sem cura até o momento. Essa nova terapia promete revolucionar a medicina do futuro (MED HEALTH CARE PHILOS, 2003).

Perin et al. (2003) descrevem que, nas cardiopatias em particular, o avanço das terapias celulares foi fantástico. Em casos de infarto do miocárdio, a injeção de células-tronco obtidas de medula óssea nas bordas da área lesada pela isquemia induziu o reparo do miocárdio lesado e causou a melhora funcional, inicialmente em estudos utilizando modelos animais e, mais recentemente, em pacientes. Nos trabalhos experimentais, demonstrou-se que a melhora funcional estava associada a uma diminuição da área de fibrose, à formação de novos cardiomiócitos

e à neovascularização.

Por meio de um estudo em animais com cardiopatia isquêmica crônica, foi possível demonstrar que células-tronco oriundas da medula óssea, que são de fácil obtenção e que podem ser coletados do próprio indivíduo a ser tratado (transplante autólogo), são eficazes no tratamento de insuficiência cardíaca de origem isquêmica, e indicaram um potencial da utilização desta terapia em outras cardiopatias (OLIVARES et al., 2004).

A cardiopatia chagásica crônica é uma doença caracterizada por uma resposta inflamatória que leva à destruição progressiva do miocárdio, resultando em cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva, levando à morte de indivíduos. A utilização das células-tronco seria extremamente benéfica nestes casos. Deste modo, Soares et al. (2004) realizaram um experimento para testar a eficácia da terapia com células de medula óssea na cardiopatia chagásica. Utilizaram o modelo experimental de camundongos isogênicos infectados pela Cepa Colombiana de *Trypanosoma cruzi*. Células de medula óssea foram obtidas de camundongos normais e injetadas por via endovenosa em camundongos com cardiopatia chagásica crônica, dando boas perspectivas de melhoras.

Vilas-boas et al. (2004) também observaram o uso de terapia com células de medula óssea em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Células de medula óssea foram retiradas da crista ilíaca de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca, purificadas por centrifugação e injetadas lentamente, através de um cateter nas coronárias. Os resultados iniciais demonstraram que esta terapia é segura e exequível.

O grau de inflamação e de fibrose foi avaliado em vários períodos pós-transplante de coração. Camundongos transplantados tiveram uma melhora significativa na miocardite dois meses após o transplante, resultante de um aumento de apoptose nas células do infiltrado inflamatório. Mais surpreendentemente, a fibrose existente no coração chagásico crônico diminuiu significativamente, indicando ser este um processo reversível. Os efeitos da terapia com células de medula óssea foram duradouros, uma vez que o número de células inflamatórias e a área de fibrose permaneceram reduzidos até seis meses após o tratamento (SANTOS et al., 2004).

Olivares et al. (2004) citam que diferentemente da lesão crônica resultante da isquemia do miocárdio, em que há pouca inflamação e cuja área é focal, a cardiopatia chagásica crônica apresenta intensa inflamação difusa por todo o miocárdio. O tratamento de lesões isquêmicas crônicas com células de medula óssea mostrou-se eficaz quando estas foram injetadas nas bordas da lesão.

Santos et al. (2004) acreditam que na cardiopatia chagásica a resposta inflamatória persistente encaminhe ao recrutamento das células

de medula óssea transplantadas na periferia para o tecido cardíaco. A identificação dos fatores capazes de recrutar as células de medula óssea para o miocárdio poderá abrir novas possibilidades de tratamento para esta e para outras cardiopatias nas quais tais fatores não sejam produzidos. Entretanto, pouco se sabe sobre os mecanismos de regeneração por células-tronco nesta ou em outras doenças. A identificação da população responsável pela melhora da miocardite é de grande interesse para o entendimento dos mecanismos de regeneração e para o desenvolvimento de estratégias mais refinadas de intervenção com células purificadas e/ou fatores celulares específicos.

Jackson et al. (2001) mencionam que a constatação da pluripotencialidade das células-tronco abriu novas possibilidades terapêuticas.

De acordo com Oliveira Junior (2002), o transplante intracerebral de células-tronco é uma das técnicas, que poderão ser usadas para tratar doenças como isquemias cerebrais ou até danos neurológicos causados por lesões tóxicas.

Otero (2004) cita que não há transplante de partes de tecido nervoso, pois no sistema nervoso periférico, freqüentemente uma lesão é seguida de recuperação sem a necessidade de um transplante. E, ainda, no sistema nervoso central, por definição, não pode haver doador. Cavalcante (1999) demonstrou ser possível estimular o crescimento de axônios (de uma sub-população de neurônios sensitivos) presentes na substância branca. Esse crescimento ocorreu para dentro da área lesionada e para além dessa área. As conclusões são cautelosamente otimistas. Existem possibilidades de se estimular ou fortalecer o crescimento axonal e estas devem ser exploradas. Um caminho seria identificar e produzir (artificialmente) as substâncias promotoras de crescimento sintetizadas pelos neurônios, como a utilização das células-tronco.

No aspecto jurídico, a legislação estabelece que a doação de órgãos só pode ser feita quando ocorre morte encefálica. Assim, o tecido nervoso já está morto e, portanto, inviável, quando podem ser iniciados os procedimentos de transplante. De outro lado, enquanto é possível a uma pessoa saudável doar um de seus rins para transplante em um receptor compatível, o mesmo não se aplica para o sistema nervoso, uma vez que ele, ao contrário do rim, é um órgão único. Finalmente, caso fosse possível imaginar, em um exercício futurista, a doação total de sistema nervoso, uma espécie de invasão de corpos, o principal beneficiário seria o doador e não o receptor como nos demais transplantes. Nesse sentido, a possibilidade da cultura de neurônios a partir de células primordiais abre a perspectiva de se estar na emergência de uma nova era, em que o “transplante” e a substituição de partes do sistema nervoso se tornem realidade (MELLO; OTERO, 2004).

Segundo Cavalcante (1999), os axônios da medula espinhal são afetados por muitas doenças, como nos casos de sífilis avançada, condição muito

freqüente antes da descoberta dos antibióticos. Podem ainda ser lesados por projéteis de armas de fogo e choques violentos, que acontecem em geral em quedas, mergulhos ou acidentes automobilísticos. Essas situações têm alto custo pessoal e social, por vários motivos, entre eles o de afetarem em sua maioria indivíduos jovens. A esperança de, no futuro, promover a regeneração de axônios do sistema nervoso central em seres humanos tem levado a inúmeras pesquisas científicas que, forçosamente, exigem o uso das células-tronco.

Otero (2004) descreve que, na lesão medular é possível que o implante de células-mãe, até alguns meses após a lesão, permita a recuperação funcional devido ao reestabelecimento de circuitos neuronais entre neurônios sobreviventes. Passados alguns anos, no entanto, é possível que a cicatriz glial remanescente seja de tal extensão, que mesmo células progenitoras não sejam capazes de transpassar esta cicatriz. Nesse sentido, um estudo de sucesso talvez conte inicialmente com a “sorte” de ter sido executado dentro da exata janela de oportunidade e na população mais indicada (jovens) para a demonstração de efeito.

De acordo com Lent (2001), os neurônios são perfeitamente capazes de se transformar. O ambiente influi sobre o sistema nervoso de diversas maneiras e diferentes intensidades. Em resposta à ação do ambiente externo, estas células nervosas podem modificar sua forma e função de modo permanente ou pelo menos prolongado. Os traumas cranioencefálicos e os acidentes vasculares encefálicos são exemplos claros de intercorrências de que o ser humano pode ser freqüentemente acometido. Como consequência, verificam-se muitos transtornos nos aspectos lingüísticos, motor, sensorial, emocional e social. A plasticidade é fundamental no momento da reabilitação da lesão.

Atualmente, as pessoas acometidas por acidente vascular cerebral (AVC) estão em processo de recuperação ágil e eficaz, com o uso de células extraídas do seu próprio organismo. No estudo de Acauan (2005), um indivíduo foi submetido ao transplante cinco dias depois de sofrer o AVC, época em que o risco de seqüelas aumenta e não há mais indicação terapêutica formal. Apresentava extensas áreas isquêmicas no lobo frontal, temporal e parietal esquerdo, com perda total dos movimentos do lado direito e da fala, além de comprometimento do estado de consciência. Após o tratamento apresentou rápida recuperação da motricidade, caminhou com auxílio e começou a se comunicar. É claro que não se pode afirmar categoricamente que as células-tronco aceleraram a recuperação, mas avanços como este não costumam ocorrer em lesões destrutivas tão extensas.

A medula óssea constantemente produz o sangue, o fígado gera novos hepatócitos e as células da pele descamam e são substituídas por novas células. Em contrapartida, no sistema nervoso, durante muito

tempo se acreditou que essa capacidade mitótica, de proliferação celular, cessaria logo após o nascimento do indivíduo. Nessa óptica, o indivíduo nasce com um dado número de neurônios, que ao longo da vida iria sendo reduzido em decorrência da morte dessas células. Estudos em diversos laboratórios mostraram que essas células - denominadas células-tronco neurais - quando retiradas do sistema nervoso e mantidas em condições adequadas, podem dar origem às células de outros tecidos, sugerindo que as células-tronco neurais são pluripotentes e podem originar células de tecidos com diferentes origens embrionárias (OTERO, 2004).

Sob certas condições de desenvolvimento, as células-tronco podem se transformar nas muito especializadas células cerebrais. Em teoria, podem, ao serem implantadas no cérebro, reparar áreas lesionadas, já que ao gerar novas células cerebrais elas podem substituir outras, mortas ou deficientes, refazendo conexões perdidas (OLIVEIRA JUNIOR, 2002).

A terapia com células-tronco consiste, portanto, em tratar doenças e lesões através da substituição de tecidos doentes por células saudáveis. Um dos exemplos mais conhecidos desse tipo de procedimento, cuja eficácia está amplamente comprovada, é o transplante de medula óssea em pacientes com leucemia. A medula óssea do doador contém células-tronco sanguíneas que fabricam novas células sanguíneas sadias (ALVES FILHO, 2005).

A aplicação potencial mais importante das células-tronco, entretanto, é a geração de células e tecidos que poderiam ser utilizadas em terapias celulares. A capacidade que essas células apresentam de se diferenciar em tipos celulares específicos abre a perspectiva de uma fonte renovável de tecidos e células para o tratamento de doenças como Parkinson, Alzheimer, lesões da medula espinhal, AVCs, queimaduras, cardiopatias, diabetes, osteoartrite e artrite reumatóide (ANDRADE JUNIOR, 2004).

Considerações Finais

A partir desse trabalho pode-se observar que existe uma grande capacidade de as células-tronco se multiplicarem, formando e reparando diversos tecidos do corpo humano, como os da própria pele, ossos, músculos, órgãos, cérebro, medula óssea e espinhal, o que torna esses estudos muito importantes para o avanço da medicina no tratamento de doenças até hoje incuráveis, como o câncer (a leucemia inclusive), lesões na medula (problemas de paralisia), danos cerebrais (traumas e doenças como o Mal de Alzheimer e de Parkinson), tratamentos de doenças neurodegenerativas, danos no coração, entre outras. A expectativa dos cientistas é que no futuro muitas doenças, hoje incuráveis, possam vir a ser tratadas por meio da terapia de transplante de células-tronco.

Referências

- ACAUAN, A. P. Tratamento com células tronco promove qualidade de vida. **Revista da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, v. 124, p. 6-10, 2005.
- ALVES FILHO, M. Pesquisas com células-tronco reúnem grupo multidisciplinar. **Apostila da Universidade Estadual de Campinas**, 2005.
- ANDRADE JUNIOR, H. F. Estudo sobre células-tronco. **Consultoria Legislativa**, 2004.
- BADALOTTI, M. Uso de embriões humanos na clínica e na pesquisa. In: KIPPER, D. J. et al. **Ética em pesquisa: reflexões**. Porto Alegre: Edipucrs, 2003.
- BELTRAMI, A. P. et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. **Cell**, v. 114, p. 763-776, 2003.
- BROFMAN, P. R. et al. Transplante celular: análise funcional, imunocitoquímica e histopatológica em modelo experimental de miocardiopatia isquêmica utilizando diferentes células. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.** v. 19, n. 3, p. 261-266, 2004.
- CAVALCANTE, L. A. Fibras nervosas da medula podem se regenerar. **Ciência Hoje**, v. 26, n. 153, p. 21-23, 1999.
- CLARKE, D. L. et al. Generalized potential of adult neural stem cells. **Science**, v. 288, p. 1660-1663, 2000.
- DIAFÉRIA, A. Ética das manipulações genéticas: proposta para um código de conduta. **Revista Parceria Estratégicas**, v. 16, p. 17, 2002.
- EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. **Nature**, v. 292, p. 154-156, 1981.
- FERRARI, G. et al. Muscle regeneration by bone-marrow derived myogenic progenitors. **Science**, v. 279, p. 1528-1530, 1998.
- GALLIAN, D. M. C. Por detrás do último ato da ciência-espetáculo: as células-tronco embrionárias. **Estudos Avançados**, v. 19, n. 55, p. 251-260, 2005.
- GOLDIM, J. R. O que é o embrião. In: KIPPER, D. J. et al. **Ética em pesquisa: reflexões**. Porto Alegre: Edipucrs, 2003.
- HOCHEDLINGER, K.; JAENISH, R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells and the potential for cell therapy. **N Engl Journal of Medicine**, v. 349, p. 275-212, 2003.
- JACKSON, K. A. et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 107, p. 1395-1402, 2001.
- KIRSCHSTEIN, R.; SKIRBOLL, L. **Stem cells: scientific progress and future research directions**. The embryonic stem cell. Report Prepared by National Institutes of Health, 2001.
- LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais da neurociência**. São Paulo: Atheneu, 2001.
- MED HEALTH CARE PHILOS. Stem cell research in Germany: ethics of healing vs. **Human Dignity**, v. 6, n. 1, p. 5-16, 2003.

- MELLO, L. E. A. M.; OTERO, R. M. O uso de células-mãe para reparação tissular no sistema nervoso. **Ciência e Cultura**, v. 56, p. 28-29, 2004.
- OLIVARES, E. L. et al. Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, p. 464-470, 2004.
- OLIVEIRA JUNIOR, A. A. O uso de células-tronco em transplantes neurais. **Ciência Hoje**, v. 31, n. 185, p. 28-33, 2002.
- OTERO, R. M. Pesquisa avalia o uso de células-tronco no combate ao AVC. **Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, v. 56, p. 48-49, 2004.
- PERIN, E. C. et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. **Circulation**, v. 107, p. 2294-2302, 2003.
- PRANKE, P. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. **Cienc. Cult.** v. 56, n. 3, p. 33-38, 2004.
- REY, L. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- ROBERTSON, E. et al. Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector. **Nature**, v. 323, p. 445-448, 1986.
- SANTOS, R. R. et al. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 490-495, 2004.
- SOARES, M. B. P. et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. **American Journal of Pathology**, v. 164, p. 441-447, 2004.
- THEISE, N. D. et al. Comment on little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. **Science**, v. 299, n. 5611, p. 1317a, 2003.
- TURKSEN, K. Embryonic stem cells: methods and protocols. In: TROY, T. C.; TURKSEN, K. **Methods in Molecular Biology, Humana Press**, v. 185, 2002.
- VESCOVI, A. L. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. **Science**, v. 283, p. 534-537, 1999.
- VILAS-BOAS, F. et al. Transplante de células de medula óssea para o miocárdio em paciente com insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas. Relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, p. 185-187, 2004.

Recebido em: 17/05/2007

Aceito em: 08/10/2007

Received on: 17/05/2007

Accepted on: 08/10/2007