

Brasil e as pesquisas com células-tronco: visão geral

Brazil and stem cell research: an overview

Maria Alzira do Carmo Aragão*, Francisco Taiã Gomes Bezerra

Departamento de Biologia, Universidade do Vale do Aracáú

Contato do autor: alzira.carmo@hotmail.com

Resumo. A ciência está cada dia mais democrática e, independentemente da situação econômica do país, hoje a troca de informações entre pesquisadores é significativa. O Brasil, assim como muitos outros países beneficia-se desta conjuntura e vem amplamente se destacando nas pesquisas relacionadas às células-tronco. Mesmo com as restrições jurídicas iniciais, o país conseguiu destacar-se com iniciativas inovadoras, mas teve seu apogeu após a liberação das pesquisas com células-tronco embrionárias, ocorrida em 2008. O Brasil tem demonstrado possuir condições de alavancar ainda mais suas pesquisas, entretanto é importante controlar as expectativas da população diante dos resultados, que embora promissores, ainda requerem anos até que sejam amplamente utilizados em terapias de rotina.

Palavras-chave. *Biotechnologia; Medicina regenerativa.*

Abstract. Science is becoming more democratic, and regardless of the economic situation of the country, today the exchange of information among researchers is significant. In Brazil, as well as in many other countries around the world, profits from this situation and it stand out widely in researches related to the stem cells. Even with the initial juridical restrictions, the country managed to be outstanding with new initiatives, but it happened only after the release of researches with embryonic stem cells in 2008. Brazil has proved to have conditions to take its researches beyond, nevertheless it's important to be in control of people's expectations facing the results, even if they are encouraging, it could take years until it will be widely used in routine therapies.

Keywords. *Biotechnology; Regenerative medicine.*

Recebido 02abr12
Aceito 26jul12
Publicado 27dez12

Introdução

As células-tronco (CT) podem ser embrionárias ou adultas, e ambas têm extrema importância nas pesquisas, entretanto as embrionárias são as mais vantajosas em termos de aplicabilidade. Estas últimas têm atraído especial atenção devido à sua origem e plasticidade, pois são pluripotentes, ou seja, capazes de originar células de todas as três camadas embrionárias (ectoderma, mesoderma e endoderma). Em contraste, as adultas são consideradas multipotentes dando origem a tipos celulares de apenas uma linhagem particular (Tabela 1).

Em teoria, as CT podem ser multiplicadas, pois apresentam grande capacidade de proliferação e autorrenovação, e podem ser induzidas em laboratório com o objetivo de formar tipos celulares específicos. Assim, podem ser utilizadas na regeneração de tecidos, na chamada terapia celular (Pereira, 2008).

As primeiras observações acerca das células-tronco datam de meados do século XIX. Em 1968 foi realizado, nos Estados Unidos, o primeiro transplante de medula óssea com sucesso (Gatti et al, 1968). Na década de 1970, após experimentos, as células de carcinoma embrionário passaram a ser exploradas como modelos de desenvolvi-

mento de embriões de camundongos (Rodrigues, 2006). Destaca-se, contudo, que somente em 1998 James Thomson da *University of Wisconsin-Madison* conseguiu isolar as primeiras CT pluripotentes do interior da massa celular de blastocistos humanos, com posterior cultivo e estabelecimento de linhagens (Thomson et al, 1998).

No ano 2000, pesquisadores do *Karolinska Institutet* (Suécia), liderado por Jonas Frisen, concluíram que células-tronco neurais de camundongos adultos possuíam capacidade generalizada de diferenciação. Com isto, poderiam gerar, quando injetadas em embriões de galinha e camundongo, qualquer tipo celular, de um músculo cardíaco até células do tecido estomacal, intestino, fígado e rim (Clarke et al, 2000).

Diante deste cenário, as pesquisas brasileiras têm acompanhado as novas tecnologias e influenciado de maneira significativa na temática em questão. Mas, como foram os passos iniciais e em que estado técnico encontram-se as pesquisas no Brasil? Este artigo teve por objetivo mostrar alguns dos fatos marcantes nas investigações desenvolvidas em território nacional.

Tabela 1. Graus de potência das células-tronco (Jaenisch e Young, 2008).

Potência	Capacidade de desenvolvimento celular
Totipotentes	Capazes de se dividir e produzir todas as células diferenciadas no organismo, incluindo os tecidos extraembrionários
Pluripotentes	Conseguem se diferenciar em todos os tecidos humanos, exceto a placenta e os anexos embrionários.
Multipotentes	Capacidade das CT adultas para formar vários tipos de células de uma linhagem.
Unipotentes	Capacidade de formar apenas um tipo de célula (o tecido a que pertencem)
Reprogramadas	CT somáticas que têm sua potência aumentada através de reprogramação molecular

Brasil e os primeiros passos

O Brasil tem integrado esta rede de pesquisas de forma ativa ao longo dos anos. Na América Latina, o Brasil foi pioneiro, tendo realizado em 1979 o primeiro transplante de medula óssea no país (Dóro e Pasquini, 2000).

Em 2001, foi inaugurado o Primeiro Banco Privado de Células de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do Brasil, para uso autólogo (o doador é o próprio receptor), sendo esta data marcante nas pesquisas com células-tronco no Brasil, por meio da criação dos Institutos do Milênio. A importância desta data é refletida pela implementação dos recursos direcionados às pesquisas. Estes institutos correspondem a uma rede virtual, patrocinada pelo Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT). Deste então, deu-se início às investigações de bioengenharia tecidual, com a finalidade de desenvolver pesquisas a nível pré-clínico (com animais) no tratamento de doenças degenerativas do sistema cardiovascular, do sistema nervoso, dos ossos e das cartilagens. A partir desta iniciativa, diversas outras foram realizadas no intuito de inserir cada vez mais o Brasil no campo de pesquisas com células-tronco.

Os acontecimentos e datas citados a seguir foram obtidos do informe técnico institucional, divulgado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e Ministério da Saúde em 2010.

Em 2002, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) foi pioneiro na criação de um banco público de sangue de cordão umbilical.

Em 2003 foram realizados estudos clínicos utilizando CT em cardiologia, nos quais 21 pacientes foram tratados por esta metodologia, que se baseava na injeção de células-tronco oriundas da medula óssea (Carvalho, 2005).

Desde 2004 o Ministério da Saúde, em parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia e, por intermédio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), publicou editais que previam investimentos de R\$ 24 milhões em pesquisas na área. Entre as ações estimuladas na ocasião estavam o fomento a pesquisas clínicas e pré-clínicas em terapia celular.

Também em 2004, o Ministério da Saúde inaugurou uma rede nacional de bancos de sangue de cordão umbilical (Rede BrasilCord), composta inicialmente por quatro institutos, cujo objetivo era facilitar as chances de localização de doadores para os pacientes que necessitassem de transplante de medula óssea (Silva Junior et al, 2009).

A Rede BrasilCord realiza tanto pesquisas pré-clínicas quanto clínicas, sendo estas atividades reguladas pela Portaria nº 931 de Maio de 2006 da ANVISA (BRASIL, 2006). Esta portaria regulamenta o transplante de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea e outros precursores hematopoiéticos) e estabelece os critérios técnicos de indicação desses transplantes.

As doações para transplantes são voluntárias e os pacientes receptores são tratados de doenças como leucemias, linfomas, anemias graves, doenças congênitas, imunodeficiências, melanomas, doenças do sistema sanguíneo e da imunidade e na medicina regenerativa de diferentes órgãos.

Em 2005 foi lançado um edital que visava à formação e o fortalecimento de grupos de pesquisa que promovessem o desenvolvimento de metodologias terapêuticas utilizando CT. Dentre os 45 projetos de pesquisa aprovados na ocasião, 11 (24%) correspondiam a pesquisas clínicas, 13 (29%) a pesquisas pré-clínicas e 21 (47%) a pesquisas básicas (conhecimentos sem a aplicação prática prevista). Quanto ao tipo celular, 87% dos projetos utilizaram CT adultas e 13%, CT embrionárias.

Cenário jurídico

Assim como os demais países, o Brasil, por questões éticas e jurídicas, tinha suas pesquisas limitadas ao uso de CT adultas. De 2005 a 2008, antes da liberação das pesquisas, as investigações realizadas aqui faziam uso de CT embrionárias (CTE) humanas advindas de laboratórios norte-americanos.

Em 2005, este cenário mudou com o artigo da Lei de Biossegurança (11.105/05), aprovada pelo Congresso Nacional, que autorizou a utilização de CTE oriundas de embriões humanos armazenados há mais de três anos em clínicas de fertilização para fins de pesquisa. Os embriões a serem utilizados eram "inviáveis", que por interpretação da lei, correspondiam àqueles com alterações genéticas comprovadas. Portanto, seriam aproveitados somente os que não seriam usados para fins reprodutivos, após os procedimentos de diagnóstico (Avelino e Diniz, 2009).

Em maio de 2008 o Supremo Tribunal Federal (STF) aprovou a liberação das pesquisas com CTE humanas, considerando constitucional e legalizando, assim, as pesquisas (Del Cerlo, et al, 2009). Neste atual contexto de liberação das pesquisas, o Sistema Nacional de Embriões (SisEmbrião) tem um importante papel no censo de embriões congelados em clínicas reprodutivas no Brasil (Diniz e Avelino, 2009).

Com a aprovação do STF, os grupos de pesquisa brasileiros nessa área têm aumentado. Segundo censo realizado pelo CNPq no ano de 2008 existiam, na ocasião, 102 linhas de pesquisa e 91 grupos de investigação em células-tronco. A partir destes estudos, até o referido ano, foram

produzidos 1.525 artigos científicos sobre o assunto. Até então, existiam 276 pesquisadores cadastrados nesta linha de pesquisa e 314 estudantes envolvidos.

Em 2009 foi criada a Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC), formada por oito Centros de Terapia Celular (CTC) localizados em cinco estados. O objetivo principal da RNTC é aumentar a integração entre os pesquisadores brasileiros e facilitar a troca de informações relacionadas à medicina regenerativa.

Avanços técnicos

É fato o valor das pesquisas brasileiras e, podem-se destacar como marcos dos últimos anos dois avanços ocorridos em 2008: a produção da primeira linhagem de células-tronco embrionárias humanas no Brasil (batizada de BR-1) e a produção da primeira linhagem de CT obtidas sem o uso de embriões - CT pluripotentes induzidas (ou células *iPS* - do inglês *Induced pluripotent stem cells*) (Leite, 2009).

BR-1: produzida a partir de embriões recolhidos de clínicas particulares de fertilização, tornou o Brasil independente da necessidade de importação de culturas primárias de CTE, facilitando o desenvolvimento de novas pesquisas no país. Entretanto, a primeira linhagem de CT embrionárias, após análises de compatibilidade realizadas, revelou-se não representativa da população brasileira. A BR-1 foi avaliada, comparando-se a amostras obtidas do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (Redome), que possui um banco de dados com registros de mais de um milhão de pessoas oferecendo, assim, uma boa idéia da variabilidade genética no país (Fraga et al, 2011). A comparação foi feita baseando-se na análise do perfil proteico do antígeno leucocitário humano (*HLA* - do inglês *Human Leukocyte Antigen*), presente na superfície de células humanas, e que indica uma identidade celular entre indivíduos que apresentam proteínas similares. Com isto é possível afirmar que, quanto mais semelhantes, menores são as chances de rejeição nos casos de transplantes alogênicos (doador e receptor geneticamente diferentes) (Fraga et al, 2011).

Segundo as análises realizadas, a BR-1 apresentou maior identidade com linhagens oriundas dos Estados Unidos e da Europa (98,4%), revelando, assim, certo limite no que tange ao uso de embriões disponíveis para pesquisa no Brasil. Uma explicação para esta discrepância pode ser o fato de estes embriões terem sido coletados de clínicas particulares que possuem como clientes pessoas de elevado padrão e que, em sua maioria, apresentam uma ascendência estrangeira.

iPS - assim como as CT embrionárias genuínas são capazes de gerar qualquer tecido do corpo de um indivíduo adulto, a diferença é que não são provenientes de embriões.

No Brasil, foram desenvolvidas duas linhagens que foram denominadas *Rio-1* (gerada a partir de fibroblastos da pele de camundongos) e a *iPS293* (gerada pela reprogramação de células de uma linhagem celular de rim de embrião humano).

A produção, pela primeira vez no país, de CT reprogramadas inseriu o Brasil num seleto grupo, sendo o quin-

to país do mundo a dominar esta técnica (Del Cerlo et al, 2009). Até então os únicos países detentores do protocolo eram o Japão, os Estados Unidos, a Alemanha e a China.

Células reprogramadas são geneticamente idênticas ao doador, potencialmente eliminando os riscos de incompatibilidade e rejeição no caso de serem transplantadas. Por se tratarem de células paciente-específicas, pode-se, neste ponto, prever a criação de uma medicina personalizada, bem como oferecer suporte e possibilidades técnicas de reduzir as extensas listas de pacientes que esperam na fila por um transplante. Embora seja considerada uma panaceia para as questões éticas, vale destacar que ainda existem vieses técnicos a considerar, como exemplo a utilização de vetores retrovirais para a inserção dos genes nas células, que podem ser mutagênicos (Montoliu, 2009).

O mais recente trabalho publicado sobre as *iPS*, no Brasil relata uma nova metodologia (Beltrão-Braga et al, 2011), baseada na utilização de células extraídas da polpa do dente de crianças brasileiras e não de células da pele (método mais utilizado).

Terapias celulares no Brasil

O sucesso alcançado em ensaios pré-clínicos tem oferecido a justificativa para o uso dessas células para ensaios clínicos em humanos. Embora ainda em andamento, os resultados preliminares indicam que, até o momento, não há efeitos adversos em transplante autólogo de CT da medula óssea. Entretanto, a cautela diante destes resultados ainda é importante, pois serão necessários muitos estudos clínicos para se afirmar, com clareza, a verdadeira influência dessas células sobre o homem (Del Cerlo et al, 2009). Atualmente há um grande número de testes clínicos em humanos, que avaliam o uso terapêutico em diferentes patologias (Tabela 2).

Apesar do entusiasmo dos pesquisadores e das esperanças da população em geral, vale destacar que mesmo com os resultados animadores, as pesquisas desenvolvidas ainda não são aplicadas em larga escala para terapias das massas populacionais.

Considerações Finais

O Brasil tem apresentado grande potencial em suas pesquisas e, certamente, ainda há muito a ser conquistado. O grande desafio é manter o nível das investigações e controlar o excesso de expectativas que pode encurtar o caminho entre experimentação e aplicabilidade destas técnicas em terapias de rotina.

É importante salientar que ainda serão necessários mais de estudos para poder garantir a verdadeira eficácia das CT sobre as mais diversas patologias tratáveis pela terapia celular. Além disso, ainda é necessário ter em mente a possibilidade de algum efeito colateral na saúde humana. E para garantir total segurança no uso destas metodologias, serão necessários mais alguns anos de pesquisa.

Anseia-se, contudo, que no futuro ocorra a incorporação destas terapias nos serviços de saúde (públicos e particulares), da população mundial.

Tabela 2. Pesquisas realizadas com células-tronco registradas até junho de 2011 no Clinical Trials, tanto as que já se encontram na etapa clínica, como aquelas ainda em andamento.

Foco da pesquisa	Início/ Término	Instituição responsável
Pacientes recém-diagnosticados com diabetes do tipo 1	2008/2015	Universidade de São Paulo
Pacientes com diabetes tipo 1, precoce	2003/2012	Universidade de São Paulo
Pacientes com AVC (acidente vascular cerebral) isquêmico	2005/2011	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Pacientes com silicose	2009/2011	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Pacientes com lesão medular		
2010/2013		
Hospital São Rafael		
Pacientes com epilepsia do lobo temporal		
2008/2013		
Instituto do Cérebro de Brasília		
Ressincronização cardíaca	2008/2011	Instituto de Moléstias Cardiovasculares
Pacientes com retinose pigmentar	2009/2010	
Universidade de São Paulo		
Pacientes com anemia aplástica	2011/ 2011	Universidade de São Paulo
Pacientes com lipodistrofia	2007/ 2011	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Pacientes com doença crônica pulmonar obstrutiva	2009/2011	Universidade Estadual Paulista / Botucatu

Contribuição dos autores

Levantamento bibliográfico sobre os assuntos e discussão dos dados encontrados: Maria Alzira do Carmo Aragão¹ e Francisco Taiã Gomes Bezerra².

Referências

- Avelino D, Diniz D. 2009. International perspective on embryonic stem cell research. *Revista de Saúde Pública* 43: 1-11.
- Beltrão-Braga PI, Pignatari GC, Maiorka PC, Oliveira NA, Lizzier NE, Wenceslau CV, Miglino MA, Muotri AR, Kerkis I. 2011. Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from human immature dental pulp stem cells. *Cell Transplantation* 20: 1707-1719.
- BRASIL. 2006. PORTARIA Nº 931 DE 2 DE MAIO DE 2006. Diário Oficial da União 03 maio 2006.
- Carvalho AC. 2005. Megaestudo de células tronco dignifica a cardiologia brasileira. *Jornal Sociedade Brasileira de Cardiologia* 68: 65.
- Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlström H, Lendahl U, Frisén J. 2000. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*. 288:1660-1663.
- Clinical Trials . Disponível em:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Brazil+stem+cell&pg=1&show_flds=Y> .Acesso em 11 de junho de 2011.
- CNPQ – Diretórios dos grupos de pesquisa no Brasil. Disponível em: <<http://dgp.CNPq.br/buscagrupo>>. Acesso em 20 de junho de 2011.
- Del Cerlo RJ, Monteiro BS, Argolo Neto NM. 2009. Avanços no estudo de células-tronco no Brasil e suas implicações. *Revista Ceres* 56: 446- 450.
- Diniz D, Avelino D. 2009. Cenário internacional da pesquisa em células-tronco embrionárias. *Revista de Saúde Pública* 43: 541- 547.
- Dóro MP, Pasquini R. 2000. Transplante de medula óssea: uma confluência Biopsicossocial. *InterAÇÃO* 4: 39- 60.

- Fraga AM, Soukoyan M, Laconelli Jr A, Franco Jr JG, Borges Jr E, Pereira L da V. 2011. Establishment of a new line of human embryonic stem cells from the Brazilian population in defined medium: implications for cell therapy in an ethnically diverse population. *Cell Transplantation* 20, 431- 440.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD. 1968. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2: 1366- 1369.
- Jaenisch R, Young R. 2008. Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell* 132: 567- 82.
- Leite M. 2009. Overcoming Opposition, Brazil Banks on Stem Cells. *Science* 324: 26.
- Montoliu L. 2009. Células pluripotentes inducidas. In: *Células madre y terapia regenerativa*. Madrid: Instituto de España Real Academia Nacional de Farmacia, 83- 99.
- Pereira L da V. 2008. A importância do uso das CT para a saúde pública. *Ciência & Saúde Coletivas* 13: 7- 14.
- Rodrigues PCR. 2006. Células-tronco e terapia regenerativa do tecido muscular cardíaco. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.
- Silva Junior FC da, Odongo FCA, Dulley FL. 2009. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 31: 53- 58.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145- 1147.