



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Vitória Accioly de Souza

NEURORREGENERAÇÃO POR TERAPIA CELULAR: o uso de células-tronco em neurônios
e seus impedimentos éticos

Rio de Janeiro

2022

Vitória Accioly de Souza

NEURORREGENERAÇÃO POR TERAPIA CELULAR: o uso de células-tronco em neurônios
e seus impedimentos éticos

Monografia apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Daniel Santos Souza

Coorientador: Robson Leite de Souza Cruz

Rio de Janeiro

2022

Vitória Accioly de Souza

NEURORREGENERAÇÃO POR TERAPIA CELULAR: o uso de células-tronco em neurônios
e seus impedimentos éticos

Projeto de Monografia apresentado como requisito
parcial para aprovação no Curso Técnico em
Biotecnologia.

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

Daniel Santos Souza
EPSJV/FIOCRUZ

Leandro Medrado
EPSJV/FIOCRUZ

Marcus Vinicius Pedroza
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2022

*Dedico esse trabalho a
Cristal, Théo, nossa família e a todos que já foram
vítimas de doenças neurodegenerativas.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e por todo o suporte fornecido para que eu pudesse desenvolver cada vez mais meus interesses na área da pesquisa científica, alimentando meu interesse em buscar o bem-estar da população de forma igualitária.

Agradeço ao meu orientador, com quem compartilhei ideias e construções, que sempre se manteve aberto às minhas ideias e propostas e por ter sido tão importante no desenvolvimento do meu interesse na discussão de biológicas.

Agradeço ao meu coorientador, que foi extremamente importante no desenvolvimento do meu lado questionador e ético, que me ajudou a desenvolver novas formas de pensar e de compreender a realidade moral.

Agradeço à minha banca da defesa e da qualificação, Pedroza, Paixão e Leandro, pelas sugestões que me ajudaram a aprimorar meu trabalho e minha escrita.

Agradeço à minha família (Pais, irmãos, avós, cunhada e pets) e às minhas melhores amigas Silvana, Ana Paula e Marina por sempre me apoiarem nos meus sonhos e objetivos, sem desdenhar da minha capacidade e por sempre me darem forças para continuar.

Agradeço ao Théo e ao Pedro, por serem o meu maior suporte emocional ao longo da minha trajetória como secundarista, e sempre estarem ao meu lado enquanto eu estudo.

Agradeço aos meus amigos Ana Paula, Marina, Ana Luiza, Ashley, Yan, Giulie, Raiane, Leticia, Sophia e Aryella, que conheci e construí amizade ao longo da minha trajetória na Escola Politécnica e na Fundação Oswaldo Cruz.

Sem vocês eu não estaria onde eu estou agora.

*“O erro é uma coisa
positiva, pois, por ele,
chega-se a descobrir
a verdade”*
*(Fyodor Dostoievski,
livro Crime e Castigo)*

RESUMO

Através da proposta da regeneração neural com terapia celular, a presente monografia tem como objetivo apresentar a aplicação de células-tronco embrionárias na pesquisa e tratamento em processos neurodegenerativos na medicina atual demonstrando a aplicação dessas células-tronco no tratamento do Mal de Parkinson, apresentando as principais discussões éticas e morais em relação ao processo de obtenção e utilização das células-tronco embrionárias através da análise bibliográfica do uso de células-tronco embrionárias e da neuroregeneração, realizando um levantamento das considerações dos valores éticos que implicam no entrave do estudo do uso de células embrionárias com grande potencial regenerador e como isso afeta no desenvolvimento de promissoras terapias celulares.

Palavras-chave: Neuroregeneração, células-tronco e ética, terapia com células-tronco

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Como se origina o blastocisto.....	18
Figura 2 – Visão geral da função cerebral.....	21
Figura 3 – Peripheral nervous system.....	22
Figura 4 – O neurônio, estrutura e função.....	24
Figura 5 – O que é a doença de Parkinson?.....	29

LISTA DE SIGLAS

CT Células-tronco

CTA Células-tronco adultas

CTE Células-tronco embrionárias

SN Sistema Nervoso

SNC Sistema Nervoso Central

SNP Sistema Nervoso Periférico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Objetivos	12
1.1.1 Objetivos Gerais	12
1.1.2 Objetivos Específicos	12
2. METODOLOGIA	14
3. CÉLULAS-TRONCO	15
3.1 Classificação das células-tronco quanto a sua plasticidade	16
3.2 Células-tronco adultas	17
3.3 Células-tronco embrionárias	18
4. MORFOFISIOLOGIA DAS CÉLULAS NERVOSAS	21
4.1 Histologia do sistema nervoso	21
4.2 Neurônio e taxa de replicação/regeneração	23
4.3 Patologias Neurodegenerativas	29
5. TERAPIAS CELULARES	32
5.1 Terapias celulares com células-tronco	32
5.2 Terapias celulares de doenças neurodegenerativas	33
5.3 Ética no uso de células-tronco em terapias celulares	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
7. REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

A regeneração neural é um processo com diversas adversidades que diminuem ou inviabilizam sua realização. A utilização de células-tronco embrionárias (CTEs) no processo é uma alternativa que pode vir a facilitar o tratamento de reconstituição do tecido, levando-se em consideração os fatores éticos que interferem na evolução do processo.

CTEs são as células que derivam do embrião, classificadas em totipotentes e pluripotentes (ZAKRZEWSKI, 2019). As células adultas são classificadas como multipotentes, oligopotentes e unipotentes, sendo o tipo de célula-tronco derivada da fase adulta, ou seja, após a fase embrionária. Essas detêm de uma diferenciação extremamente limitada (ZAGO et al., 2007). As CTEs são vistas como uma propícia base para a terapia celular, que tem como foco aplicar essas células para induzi-las a se tornarem as células necessárias para reconstruir tecidos ou organismos que foram danificados ou destruídos, como afirmado no trecho “O termo terapia celular descreve um conjunto, de limites pouco precisos, de métodos e abordagens tecnológicas fundamentadas no conhecimento de várias ciências, que visam a utilização de células para tratamento de doenças” (ZAGO et al., 2007).

O sistema nervoso, diferentemente de muitos outros tecidos, tem uma capacidade limitada de auto-reparação. Os neurônios, presentes ao longo de todo o sistema nervoso, são considerados a estrutura fundamental do sistema. São a célula neural principal que trabalha em função de reconhecer, processar e transmitir os estímulos por intermédio de sinais eletroquímicos que se desenvolvem a impulsos nervosos, trabalhando de forma associada com outros neurônios, onde esses conjuntos são denominados de circuitos nervosos ou redes neurais. Essas células neurais apresentam-se incapazes de se regenerar, e as células-tronco neurais, embora elas existam, elas possuem uma limitada habilidade para gerar neurônios funcionais em resposta a uma lesão (BJÖRKLUND; LINDVALL, 2000).

Doenças degenerativas no sistema nervoso, que causam danos às células neurais, se fazem presentes na saúde da população mundial, onde dados da OMS de 2018 mostram que cerca de 9.9 milhões de pessoas desenvolvem demência a cada ano, a maioria (63%) são de países de baixa e média renda. A demência é uma síndrome que está no ranking das principais causas de morte no mundo na sétima posição, estando também na segunda posição nas causas de incapacidade em pessoas com idade igual ou acima de 70 anos. Esse dados demonstram também que esse transtorno afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo; um número que está previsto para aumentar

cada vez mais, onde se é esperável crescer para 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050 (OMS, 2018, tradução nossa)¹. Essas injúrias podem como consequência causar adversidades que afetam a realidade do paciente, como Mal de Alzheimer, um transtorno que progressivamente promove a perda de neurônio do sistema nervoso central, causando demência degenerativa (Ministério da Saúde, 2021). Como afirmam esses dados citados anteriormente, os casos de demência aumentam cada vez mais a cada ano e, graças a isso, existe um crescente interesse na possibilidade da aplicação de terapia celular com CTEs para proporcionar a reparação do sistema nervoso, dada a ampla capacidade de diferenciação da célula (PEREIRA, 2013).

A terapia celular embrionária pode ser vista como uma promessa na neurociência, sendo aplicada em várias doenças neurodegenerativas como o Mal de Parkinson, o Mal de Alzheimer, ou a Doença de Huntington, com foco em diminuir os danos causados pelas doenças, repondo as células perdidas ou até mesmo removendo a doença. A terapia é muito promissora, mas está em fase experimental pois há dificuldades como o fato de, para regenerar o sistema nervoso, não há somente a reconstrução de neurônios, mas também de outros fatores (BRUM et al., 2021).

As células-tronco são definidas como células indiferenciadas e com alta capacidade de proliferação, possuem a aptidão de gerar outras células-tronco ou então células diferenciadas ao serem submetidas às condições do ambiente apropriado que influenciam na sua diferenciação ou não diferenciação (PEREIRA, 2013).

As células-tronco são classificadas em CTE ou células-tronco adultas (CTA), e também classificadas como totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes, sendo essas atribuições estritamente relacionadas com o seu desenvolvimento, plasticidade e em qual região contribuem enquanto célula-tronco (ZAKRZEWSKI, 2019).

Há diversas questões éticas e legislativas que são refletidas e colocadas em debate no uso de células embrionárias, sendo levado em consideração os valores voltados para o momento de origem da vida humana, circundando implicações religiosas, éticas e filosóficas. Esse contexto ético e moral é mantido constantemente conectado à atribuição do conceito de vida aos embriões. Para muitos o embrião não é considerado um ser humano ainda, apenas é reconhecido como um quando passa para o estágio de feto e, para outros, a partir a fecundação o embrião já pode ser

¹ Almost 9.9 million people develop dementia each year, the majority (63%) of whom reside in low- and middle-income countries (LMICs) (2,3). Dementia currently affects approximately 50 million people worldwide; a number that is projected to grow to 82 million by 2030 and 152 million by 2050 (3,4). It is the second largest cause of disability for individuals aged 70 years and older, and the seventh leading cause of death (4,5).

denominado como um indivíduo humano. Atendo-se ao fato de que na extração de células-tronco de um embrião, o mesmo é destruído. Para defensores do direito à vida o uso de embriões vem a ser compreendido como um dano contra à vida humana, enquanto do outro lado da moeda, a comunidade pesquisadora visualiza esse uso como um avanço tecnológico na medicina regenerativa (BRUM et al., 2021).

Por influência de experiências pessoais com o tema ao ter trabalhado em um projeto em que foi necessário entrevistar vítimas e cuidadores de epilepsia para o desenvolvimento de um aplicativo e também por influência de aulas ao longo do ensino médio técnico em biotecnologia como bioquímica, cultura de células e bioética, é gerado aqui o interesse natural de compreender e tentar discutir a terapia celular interligado aos seus possíveis impedimentos éticos e morais, se possível, através de pesquisas bibliográficas.

Esse interesse tem como finalidade promover a abertura de novas possibilidades para à área científica no tratamento, pouco conhecido ou comentado, de danos neurológicos que podem vir a acarretar sofrimento permanente para pacientes, pensando no aperfeiçoamento de resultados do processo e, como consequente, avanços na saúde, na qualidade de vida e na expectativa de vida de neuro lesionados. Através da proposta da regeneração neuronal com terapia celular, promove-se aqui a discussão da consideração de valores éticos que implicam no entrave do estudo do uso de células embrionárias.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Apresentação da aplicação de células-tronco de embriões para pesquisa e tratamentos em processos neurodegenerativos e discussão das principais questões éticas e morais acerca da terapia com células-tronco embrionárias na medicina atual.

1.1.2 Objetivos específicos

- 1) Revisar e descrever as definições de células-tronco e o uso como terapia celular.
- 2) Estudar a utilização de células-tronco embrionárias como forma de promover a reposição ou reconstrução de células neurais deterioradas, compreendendo a morfologia e complexidade do

sistema nervoso e dos neurônios, analisando a relação ética e moral como fatores influenciadores na pesquisa e aplicabilidade de células-tronco embrionárias ao longo do processo regenerativo.

2. METODOLOGIA

A monografia está baseada na revisão de literatura por meio da busca nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo e Pubmed. Também há a revisão de livros voltados para a área de neurociência, células-tronco e ética, tendo como referência os descritores “regeneração de neurônios”, “terapia celular”, “ética” e “células-tronco”. É baseada na abordagem qualitativa e conceitos como células-tronco embrionárias, desenvolvimento embrionário, neurônios e ética no uso de células embrionárias são abordados na redação da monografia.

A monografia é composta por 3 capítulos, sendo o primeiro referente às células-tronco, sua classificação e seu desenvolvimento embrionário; o segundo referente às células nervosas e sua regeneração, e o terceiro capítulo será referente às terapias celulares com células-tronco em doenças neurodegenerativas, se interligando aos possíveis limites éticos no uso das células-tronco na medicina atual.

3. CÉLULAS-TRONCO

Desde a clivagem do zigoto, até a produção de tecidos e vários outros órgãos, o organismo do corpo humano é formado por diversas células, que influenciam na forma e vida da constituição humana. Mesmo em um corpo já formado, grande parte das células do organismo são reconstruídas através de células-tronco que estão presentes em variados tecidos humanos, como na medula óssea, no sistema nervoso e em tecidos musculares. As células responsáveis por esses processos de formação e reconstituição são chamadas de células-tronco (MÜLLER, 2013).

Desde o século XX, já se tinha conhecimento sobre a existência dessas células na formação humana. Ao longo dos anos foram realizados os primeiros estudos descritos sobre as células com uso de camundongos e, em 1998, nos Estados Unidos, os pesquisadores James Thomson da University of Wisconsin e John Gearhart da Johns Hopkins University juntos de suas equipes contribuíram para a pesquisa dessas células e obtiveram sucesso em isolar e cultivar as CTEs (MAEHLE, 2011). A partir daí, a pesquisa dessas células formou debates públicos fortemente controversos.

Até os dias atuais, as células-tronco vêm sendo cada vez mais estudadas e são definidas como células indiferenciadas, com grande capacidade de divisão celular por longos períodos e também grande capacidade de especialização. Essas células, ao serem induzidas e inseridas no ambiente favorável de acordo com o objetivo, podem originar outras células-tronco ou células especializadas, visto que uma característica dessas células é que seu material genético ainda não foi expresso. Sua ampla capacidade de proliferação é relevante para a formação humana, pois uma pequena quantidade dessas células pode originar células idênticas ou células características de um tecido específico e ainda promover a reconstrução deles (ZAGO *et al.*, 2007). Sua classificação quanto a sua natureza e sua capacidade de diferenciação se dá por CTEs e CTAs, e sua classificação quanto o nível de plasticidade e seu local de contribuição em um organismo se dá por células-tronco totipotentes, pluripotentes e multipotentes (SOUZA *et al.*, 2003).

De forma geral, as células-tronco realizam dois tipos de divisões: a simétrica e a assimétrica. O tipo de mitose que a célula fará irá depender do seu estágio de desenvolvimento e da sua necessidade e, dentro dessas divisões, há a: autorrenovação simétrica, que uma célula matriz fará duas células-tronco; a autorrenovação assimétrica, que uma célula matriz fará uma célula-

tronco e uma célula semidiferenciada; e a diferenciação simétrica, que uma célula matriz fará duas células distintas (MÜLLER, 2013). É válido acentuar que, o acontecimento de falhas durante a diferenciação pode ocasionar em processos carcinógenos (EITELVEN et al., 2017).

3.1 CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO QUANTO A SUA PLASTICIDADE

Levando-se em consideração a capacidade das células-tronco de originar os mais variados tecidos (ou, em outras palavras, plasticidade), essas células classificam-se em totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes (EITELVEN *et al.*, 2017; MÜLLER, 2013).

Células-tronco totipotentes correspondem às células-tronco com capacidade de originar um organismo do corpo totalmente funcional ou qualquer outro tipo celular embrionário ou do folheto extra-brionário, como a placenta. São as células encontradas nas primeiras fases de divisão de um embrião que acabou de ser formado, como por exemplo o zigoto. Apesar de sua ampla capacidade, são células que somem pouco depois da fertilização (SOUZA *et al.*, 2003).

Células pluripotentes são células embrionárias obtidas na massa do interior do blastocisto¹, formadas a partir de quatro dias de fecundação. São um pouco mais especializadas que as totipotentes e são capazes de originar qualquer tipo de tecido, mas é caracterizada também por não ter capacidade de gerar um organismo completo. Apesar de majoritariamente estar presente no blastocisto, são encontradas em pequenas quantidades no ser humano adulto, como na medula óssea, podendo gerar células do sangue e de outras regiões do indivíduo humano (EITELVEN *et al.*, 2017).

Multipotentes são um pouco mais especializadas que as pluripotentes, possuindo uma diferenciação mais limitada. Se diferenciam em vários tecidos de um mesmo folheto embrionário, logo, só regeneram tecidos específicos. São encontradas em regiões como o tecido fetal, cordão umbilical e tecidos adultos diferenciados. Um exemplo é a célula hematopoiética² (SOUZA *et al.*, 2003; ZAKRZEWSKI, 2019).

² São as células precursoras das várias linhagens sanguíneas. Possuem grande capacidade de diferenciação em células sanguíneas das linhagens mieloide e linfóide e são utilizadas no tratamento de doenças de células sanguíneas como a leucemia.

As células oligopotentes possuem mais restrição de diferenciação quando comparada com as três classificações anteriores, já que possuem capacidade de produzir células do órgão que elas tiveram origem, se diferenciando em poucos tecidos. São obtidas em regiões que já foram diferenciadas, como por exemplo as encontradas no trato intestinal (MÜLLER, 2013).

Unipotente se caracterizam por se diferenciarem em um único tipo celular de um tecido que elas possuem contato, sendo importantes para a constante reiteração e reposição celular, como por exemplo as células espermatogênicas³ (MÜLLER, 2013).

3.2 CÉLULAS TRONCO ADULTAS

As células-tronco são conhecidas por serem encontradas nos embriões, mas também, elas são encontradas em várias regiões do corpo humano. Essas células localizadas no tecido adulto são denominadas CTAs, ou somáticas.

É uma célula que tem como principal função integrar a homeostase⁴ dos tecidos, repondo e mantendo a integridade do organismo a longo prazo, produzindo novas células de acordo com a demanda das diversas regiões do corpo. Um exemplo da aplicabilidade dessa célula é quando um indivíduo sofre um corte na pele e essas CTAs epidérmicas realizam a reposição do tecido injuriado ou as células sanguíneas que sempre estão se renovando. A priori, são indiferenciadas até sofrerem o processo de especialização. De fácil localização, CTAs já foram encontradas em quase todos os tecidos, o que as tornam vantajosas junto do fato de serem extremamente importantes nas terapias celulares, dada a sua capacidade de regeneração (MÜLLER, 2013). Algumas das fontes de CTAs são a medula óssea vermelha, sangue, cérebro, polpa dental, pâncreas, e a própria pele (EITELVEN *et al.*, 2017). As CTAs são classificadas em multipotentes, oligopotentes ou unipotentes, e se dividem de forma assimétrica, gerando uma célula filha idêntica e outra diferenciada (MÜLLER, 2013).

³ Células do processo de espermatogênese que são responsáveis pela produção de espermatozoides de forma contínua.

⁴ Processo que mantém a estabilidade dos organismos a partir da necessidade do corpo para se manter adequado para realizar as suas funções.

Para uma célula-tronco ser classificada como adulta, ela deve ser clonogênica⁵ e tem que ter a característica de auto-renovação. Esses critérios são comprovados *in vitro*, já que é difícil de comprovar essas características através do ambiente *in vivo*. A comprovação *in vitro* se dá através de pesquisas que demonstram se a colônia de células atende a determinadas características como produzir células totalmente diferenciadas, essas possuindo características como fenótipos específicos, estando integradas ao tecido e com capacidade de exercerem funções especializadas. Um exemplo de população de células que foram isoladas e atendem à esses critérios são as células-tronco hematopoiéticas, que tem alto poder de diferenciação em células sanguíneas mielóide e linfóide (COSTA, 2012).

Ao tratar-se de CTAs, deve-se pensar nos lados vantajosos e desvantajosos no uso dessas células como forma de terapia regenerativa. Seus níveis de expansão em meio de cultura são baixos em comparação com o necessário para a realização de um transplante. Por um outro lado, geralmente o organismo do indivíduo não apresenta relevante rejeição ao receber suas próprias células após serem cultivadas em meio de cultura (EITELVEN *et al.*, 2017). Essas células ficam em estado de repouso em suas regiões de pertencimento para exercerem as suas funções de manutenção celular. Com isso, algumas regiões teciduais são facilmente localizáveis dada a sua morfologia e localização espacial enquanto nicho de célula-tronco adulta, mas outras nem tanto. Quando isso ocorre, há a necessidade do desenvolvimento e uso de marcadores moleculares para localizá-las (SOUZA *et al.*, 2003).

3.3 CÉLULAS TRONCO EMBRIONÁRIAS

Células-tronco embrionárias podem ser definidas como as células-tronco que derivam do ambiente embrionário (SOUZA *et al.*, 2003). As CTEs possuem caráter clonogênico, uma única célula gera uma colônia de células geneticamente idêntica, ou seja, células clone com as mesmas propriedades da célula-mãe. São células classificadas em sem totipotentes ou pluripotentes. Elas têm capacidade de originar qualquer organismo de um indivíduo, se diferenciando na formação de células derivadas das três camadas germinativas: endoderme, mesoderme e ectoderme; após isso, elas se tornam células multipotentes, e sua especialização se limita a camada uma germinativa

⁵ Característica em que uma unidade de célula tem a capacidade de gerar colônias de células idênticas em sua genética, com as mesmas propriedades que a célula mãe.

(ZAKREWSKI *et al.*, 2019, tradução nossa), mas não originam membranas embrionárias como a placenta e anexos embrionários (COSTA, 2012).

No processo de fecundação, a partir do estágio de zigoto até o de mórula, estão localizadas as CTEs totipotentes (MÜLLER. apud. FRITSCH *et al.*, 2007). Entre esses estágios, ocorrem processos de clivagem que a partir de, normalmente, quatro dias de fecundação, originam o blastocisto que, em sua massa celular interna, fica localizado o embrioblasto, que são as células-tronco que formam o embrião (ZAGO *et al.*, 2007). Essas células coletadas nessa região são de característica pluripotente (MÜLLER, 2013. apud. COSTA, 2012). Ver Figura 1.

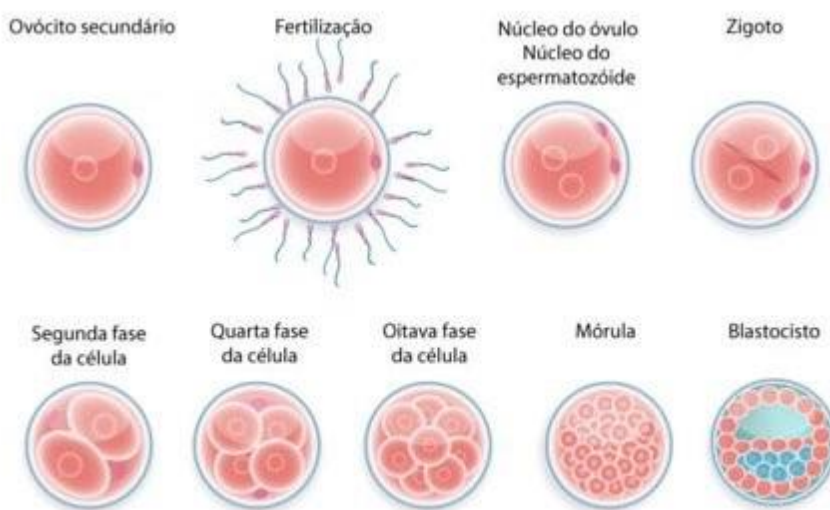


Figura 1 – Como se origina o blastocisto

Fonte: Mater Prime, 2016.

CTEs são células de grande potencial terapêutico dada a sua capacidade de diferenciação e grandes expectativas são geradas quando o assunto são elas e seu potencial uso em áreas como clonagem e regeneração tecidual, mas também, há diversos aspectos que as fazem serem consideradas não seguras e confinam seu uso clínico (COSTA, 2012). Há uma escassez de conhecimentos básicos sobre a diferenciação e instabilidade geral das CTEs, o que impede seu uso de forma terapêutica (COSTA, 2012). Há diversos bancos de sangue de cordão umbilical e

placentário, pois o sangue dessas regiões possui abundância em células-tronco hematopoiéticas, assim como a medula óssea. Esse sangue é utilizado para exames laboratoriais, processamento, armazenamento e fornecimento dessas células-tronco para uso terapêutico. Esses bancos devem atender aos critérios técnicos determinados pela Anvisa, para garantir a segurança de seus pacientes e das células em questão (FREITAS, 2020).

Por portarem essa alta pluripotência e capacidade de se especializarem, quando injetadas *in vivo* elas devem ser monitoradas de forma apropriada através de técnicas que envolvem a inserção de um marcador fluorescente, caso contrário, podem gerar teratomas (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). Outra dificuldade no uso dessas células é que, é necessário a extração das células de vários fetos para possuir uma quantidade considerável de células para um tratamento e é necessário o manejo correto delas em tempo hábil para realizar a terapia de forma que elas ainda se mantenham viáveis (COSTA, 2012), também pensando nas questões de imunocompatibilidade do organismo ao receber a célula, de forma a prevenir reações imunológicas na inserção da célula-tronco doada. Uma estratégia a ser pensada é a de gerar um embrião clonado a partir do paciente gerando assim uma compatibilidade, porém, essa estratégia não seria válida se a adversidade a ser tratada no paciente for genética (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). Além disso, há questões éticas e legais para a extração e utilização das CTEs. Para sua utilização, é necessário o isolamento das CTEs a partir de embriões, o que compromete o desenvolvimento dos mesmos, pois é preciso destruí-los e eles vêm a morrer durante o processo (BRUM *et al.*, 2021).

Dado os aspectos citados previamente, é importante que seja promovido uma maior atenção para as CTEs e a realização de estudos clínicos para ampliar cada vez mais o conhecimento de seu funcionamento e biologia, para então, ser aberta a possibilidade da aplicação das mesmas para uso em terapias.

4. MORFOFISIOLOGIA DAS CÉLULAS NERVOSAS

4.1 Histologia do sistema nervoso

O Sistema Nervoso (SN) é um dos mais complexos conjuntos do corpo humano, tanto funcionalmente quanto estruturalmente. Cada uma de suas regiões possuem papéis específicos seja na administração das vias sensitivas quanto papéis mais complexos como o armazenamento de informações a nível intelectual. De forma geral, o SN é dividido entre duas principais maneiras: Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP) (LENT, 2005). Ambos são constituídos de dois tipos celulares principais: neurônios e gliócitos. (PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

O SNC é protegido por caixas ósseas, logo, é responsável por reunir as estruturas situadas no interior da caixa craniana (encéfalo) e da coluna vertebral (medula espinhal), e contém a maior parte das células nervosas do sistema. Sua organização interna possui subdivisões, de forma anatômica, em encéfalo, que é a parte do SNC que fica contida no interior da caixa craniana, e a medula espinhal, a parte que continua a partir do encéfalo no interior do canal da coluna vertebral (PEREIRA; QUEIROZ, 2013; LENT, 2005).

O encéfalo tem sua configuração anatômica irregular, com dobraduras e relevos instáveis, que acentuam suas subdivisões. A medula espinhal é uma ramificação do encéfalo que se concentra no interior da coluna vertebral, tendo forma cilíndrica e possuindo um canal estreito com líquido. Apresenta funções motoras e sensitivas relacionadas ao funcionamento do corpo e de seu controle imediato. Atualmente se reconhecem três subdivisões no encéfalo: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (LENT, 2005).

O cérebro é decomposto em dois hemisférios delimitados por um sulco. A superfície do cérebro, enrugada e com giros e sulcos, é denominada como córtex cerebral, considerada uma das partes mais importantes do sistema nervoso, pois exerce a função do cérebro de receber os impulsos nervosos e interpretá-los. As demais regiões do cérebro, que às vezes não possuem demarcações tão precisas, são classificadas como lobos; frontal, parietal, occipital, temporal e insular (Figura 2). No interior dos hemisférios estão os núcleos da base (ou, de forma não apropriada, gânglios da base) e o diencéfalo, invisíveis ao exame superficial (LENT, 2005).

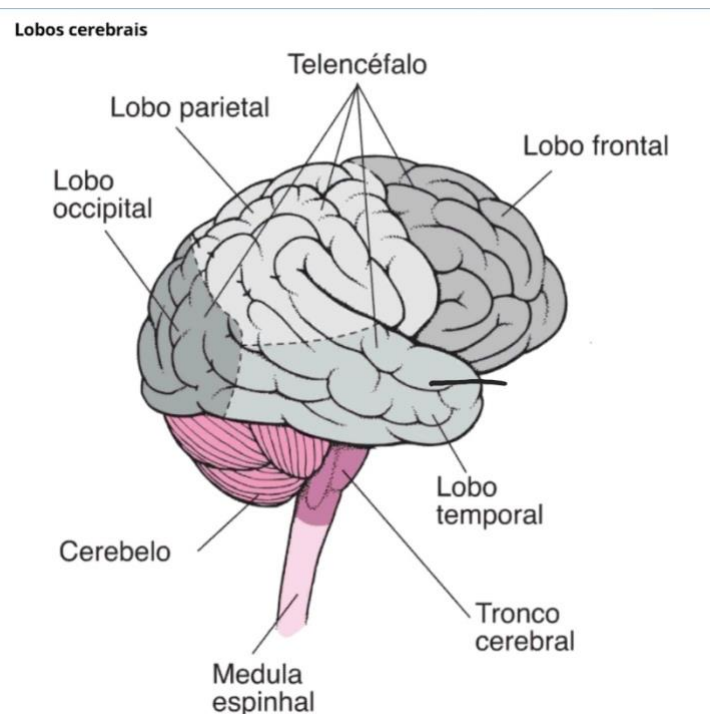


Figura 2 – Visão Geral da Função Cerebral.

Fonte: MSD, 2021.

O cerebelo, conhecido comumente como uma “miniatura do cérebro”, possui como função o controle cognitivo e equilíbrio do indivíduo possuindo dois hemisférios, mas sem um sulco de separação tão evidente quanto o do cérebro. No interior dos hemisférios há os núcleos profundos e o córtex cerebelar (LENT, 2005).

O tronco encefálico é uma estrutura hasteada que se prolonga a partir da medula espinhal se escondendo por baixo do cerebelo e no interior do cérebro. É subdividido em mesencéfalo, ponte e bulbo, que trabalham com funções como ajudar a regular a respiração, a frequência cardíaca, e a pressão arterial (LENT, 2005).

O Sistema Nervoso Periférico não possui proteção por caixas ósseas. Esse sistema funciona como uma ligação entre o SNC com o corpo através dos nervos e dos gânglios, já que é o sistema responsável por receber os estímulos sensoriais do corpo e direcioná-los para o SNC. Os nervos são encontrados em quase todas as partes do corpo humano, com uma extremidade que se insere no SNC e a outra extremidade se terminando em órgãos, permitindo-se a suposição de que

os nervos realizam a conexão do SNC com o corpo, através de impulsos elétricos que atravessam os nervos. O SNP funciona através de receptores sensoriais, sensores que estão ao longo de todo o corpo e se conectam às fibras nervosas que constituem os nervos. Esses receptores detectam informações produzidas e as traduzem em impulsos bioelétricos, que são transmitidos através das fibras nervosas e nervos. Esse sistema também funciona de forma inversa, transmitindo informações do SNC para todo o corpo (Figura 3) (LENT, 2005).

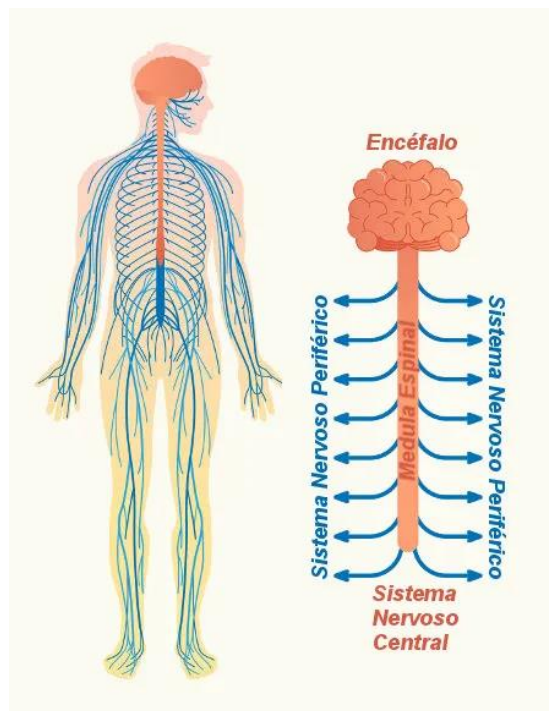


Figura 3 – Peripheral nervous system.

Fonte: VectorMine, 2016.

4.2 Neurônio e taxa de replicação/regeneração

O tecido nervoso é distribuído ao longo de todo o organismo, conectando-se uns aos outros e formando redes de comunicações que fazem a constituição do SN. O tecido nervoso do sistema é constituído por dois componentes celulares diferentes, sendo esses os neurônios (ou células nervosas), que são células funcionais, e células da glia ou da neurógliá, que fornecem suporte aos neurônios e participam de funções importantes para a sua atividade (LENT, 2005).

O neurônio é classificado como uma unidade morfofuncional fundamental do sistema nervoso, sendo uma célula sinalizadora que não trabalha de maneira individual, mas sim em conjunto com outros neurônios, de forma coletiva. Os conjuntos funcionais de neurônios são chamados de circuitos ou redes neurais, onde ocorre a comunicação entre eles mesmos, acontecendo a transmissão e processamento dos sinais neurais (LENT, 2005).

A morfologia do neurônio é, de uma forma geral, complexa. O neurônio possui prolongamentos variáveis, interferindo na sua dimensão e forma. Possui a constituição de uma célula como qualquer outra, com a membrana plasmática envolvendo o citoplasma que contém organelas como o núcleo, mitocôndrias, retículo endoplasmático e outras, cada uma com as suas variadas funções. A sua principal característica que a diferencia das outras células animais é a sua morfologia ajustada para sua função no sistema nervoso de processar e transmitir informações e também a sua variedade estrutural. Quase todos os neurônios possuem três componentes: corpo neuronal, dendritos e axônios (LENT, 2005; MONTANARI, 2016).

O corpo celular, chamado também de pericário ou soma, retém o núcleo e o citoplasma que envolve o núcleo. É um centro trófico que também tem função de receber e integrar estímulos através de outras células nervosas. No SNC, os corpos celulares ficam localizados na substância cinzenta. Na substância branca ficam apenas os seus prolongamentos. Já no SNP, os pericários podem ser encontrados em gânglios e órgãos sensoriais como a mucosa olfatória (LENT, 2005).

O segundo componente, o dendrito, que, de acordo com o significado da palavra, são como pequenos ramos de árvore, sendo por esses chamados “ramos” que o neurônio recebe as informações provenientes das outras células neuronais aos quais ele está associado. A maioria dos neurônios possuem grande quantidade de dendritos, enquanto os que possuem apenas um dendrito, os neurônios bipolares, não são vistos com muita frequência, se localizando em regiões específicas, como nos gânglios coclear e vestibular, na retina e na mucosa olfatória (LENT, 2005; COSTA, 2011). As várias ramificações dos dendritos se tornam mais finas a cada ramificação e são essenciais pois aumenta o campo que os neurônios recebem informações (JUNQUEIRA, 2018). Pequenas projeções dos dendritos, os chamados espinhos dendríticos, possuem uma região alongada conectada ao dendrito e possuem também uma dilatação na sua porção terminal. Esses espinhos estão em grande quantidade e são de grande importância pois são responsáveis por receber a maioria dos impulsos que chegam aos dendritos do neurônio (LENT, 2005).

O axônio (ou fibra nervosa), terceiro componente constituinte do neurônio, é um prolongamento eferente que emerge do corpo celular, geralmente maior que o prolongamento do dendrito da célula a qual ele faz parte, possuindo diâmetro constante ao longo do seu percurso e muitas ramificações na sua porção final. É por ele que é conduzida a saída de informações da célula através de impulsos nervosos para outras células do circuito neural, por isso suas ramificações se concentram na sua região terminal, formando o chamado telodendro, que é a porção final do axônio. Essas porções possuem dilatações chamadas botões sinápticos, onde ocorre o contato com os dendritos da célula seguinte (LENT, 2005). A região de contato entre dois neurônios ou uma célula nervosa e uma efetora para a transmissão de mensagens é chamada de sinapse (MONTANARI, 2016). A sinapse é a unidade processadora de sinais do sistema nervoso, que veicula quimicamente a informação transformada no terminal axônico para outra célula (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). Após essa veiculação, a informação química é detectada pelo neurônio a recebê-la e ela é veiculada eletricamente mais uma vez, gerando assim a produção e condução de novos potenciais de ação, ou então, as chamadas informações. Como cada neurônio recebe várias sinapses, todas essas informações podem ser combinadas, orientando os sinais que esse neurônio levará adiante como informação. Essa característica da dupla conversão é a principal propriedade da sinapse, pois esse processo é responsável pela diversificada capacidade de processamento de informação do SN (Figura 4) (LENT, 2005).

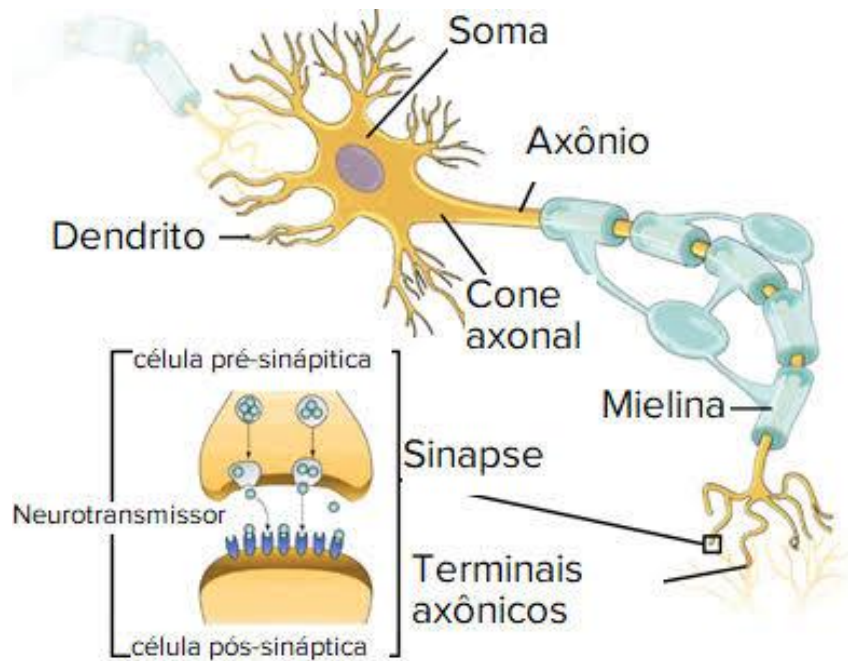


Figura 4 – O neurônio, estrutura e função.

Fonte: Khan Academy, 2022.

Existem dois tipos de sinapses nervosas, as químicas e as elétricas. As sinapses elétricas acontecem de forma bidirecional onde há a transmissão de informação nos dois sentidos. Possuem estruturas mais simples que são chamadas de junções comunicantes, onde há a transferência de íons entre os neurônios que ocorre a transmissão. Realizam a transferência de forma rápida e com alta fidelidade, por isso essas sinapses são sincronizantes da atividade neuronal. Apesar disso, a sinapse elétrica possui baixa capacidade de modulação (LENT, 2005).

As sinapses químicas, a depender das inúmeras circunstâncias, podem modificar as mensagens que são transmitidas. Essas sinapses acontecem de forma unidirecional, do neurônio pré-sináptico para o pós sináptico através da ação de neurotransmissores (como a dopamina e serotonina) produzidos pelos neurônios (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). Esses neurotransmissores que estão no neurônio pré sináptico se fundem na membrana através das vesículas que os mesmos ficam envoltos e, então, eles são liberados na fenda sináptica por exocitose, se ligando a receptores dos neurônios pós sinápticos, provocando nessa célula alterações de potencial elétrico que poderão

influenciar o disparo de potenciais de ação dela. Esses neurotransmissores também podem funcionar de forma inibitória ao hiperpolarizar o neurônio pós sináptico, inibindo sua função (LENT, 2005).

Nas sinapses que se realiza as computações dais quais os circuitos neurais são capazes, como a filtragem, a amplificação e o bloqueio, por isso são vistas como chips biológicos, de acordo com Lent, em 2005. O fenômeno da sinapse neuronal demonstra a grande flexibilidade funcional do sistema nervoso (LENT, 2005).

A membrana plasmática do neurônio é excitável, e isso influencia a produção de sinais elétricos que funcionam como unidade de informação, uma das principais propriedades da célula nervosa. A célula nervosa, como qualquer outra célula, possui membrana com dois compartimentos: o intracelular e o extracelular. Cada um desses compartimentos possuem composição iônica diferente um do outro. Através disso é possível inferir que há uma diferença de potencial elétrico entre os dois compartimentos da célula, ao longo de toda a vida dela, com o interior negativo em relação ao exterior (LENT, 2005).

Ao sofrer estímulos, tanto externos quanto internos, o neurônio pode sofrer a abertura dos canais moleculares que estão embutidos na membrana, permitindo de forma seletiva a passagem de íons entre os dois compartimentos, nos dois sentidos. Esse processo de abertura de canais acontece de maneira brusca e seu fechamento ocorre logo após a passagem e, ao acontecer isso, a diferença de potencial entre os compartimentos da membrana muda de valor, podendo causar até mesmo a inversão da polaridade entre o exterior e o interior. Esse fenômeno bioelétrico, conhecido como impulso nervoso ou potencial de ação ocorre em milésimos de segundo, com os dois lados da membrana voltando à sua polaridade estável (LENT, 2005).

Dado esse fenômeno, o neurônio acaba produzindo impulsos abundantemente a cada segundo. A produção desses impulsos ocorre no corpo celular neuronal, sendo veiculados ao longo do axônio até a sua porção terminal, região onde ocorre a sinapse com o neurônio seguinte. Essa rápida alteração do potencial elétrico das membranas dos neurônios são como palavras ou sinais de código de uma linguagem, sendo vista como principal característica da célula nervosa (LENT, 2005).

As células da glia, também chamadas de neuroglia, gliócito ou apenas de glia, é um grupo de células funcionais com estruturas diversas apresentando funções complexas e fundamentais para o funcionamento do SN e, diferentemente dos neurônios, não transmitem impulsos nervosos. O

corpo celular costuma ser menor que o dos neurônios, onde desse corpo emergem prolongamentos com ramificações no final, mas não apresentam axônio. Desempenham função não só de macrófagos do sistema nervoso proporcionando proteção contra agentes agressores, como também de absorção de partes dos neurônios degenerados e de regeneração de fibras nervosas, no caso de lesões (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). Dentre essas células da glia, é possível citar os astrócitos, as células da glia radial, as células da microglia, os oligodendrócitos e os ependimócitos. Os astrócitos, por exemplo, têm como função participar do controle do ambiente iônico e reciclagem de neurotransmissores (LENT, 2005; COSTA, 2011).

O corpo humano produz células constantemente, estando sempre em renovação. Produz células para repor as que foram perdidas ou danificadas ao longo da vida, por exemplo. (EITELVEN, 2017). Em relação aos neurônios, esse fato é questionado. Diversas pesquisas foram realizadas, mas pouco se ficou claro sobre o entendimento completo da capacidade regenerativa do SN. Muito se é falado sobre os neurônios não se replicarem; se ele morrer, é o "fim da linha" para essa célula (PAULA *et al.*, 2005; KANDRATAVICIOUS *et al.*, 2007). Até há pouco tempo, se acreditava que a replicação de neurônios só ocorria durante a gestação (NAZARI, 2011). Mas estudos comprovam que ocorre na fase adulta também. Em meados de 1960, Altman e Kaplan, da Universidade de Geórgia, identificaram células no encéfalo adulto que poderiam vir a realizar a neurogênese (PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

Desde a origem da neurociência moderna, no final do século XIX, existe a linha de pensamento de que novos neurônios não são adicionados ao cérebro de mamíferos, paradigma que se tem persistido por muitas décadas, influenciado pelos pensamentos pré-concebidos ao longo da sociedade. Esse dogma pode ser alterado, visto que a concepção de plasticidade do cérebro de um indivíduo adulto vem se revolucionando. A existência da neurogênese no hipocampo, como apresentado na pesquisa de KandrataVICIOUS *et al.* (2007), "Neurogênese no cérebro adulto e na condição epiléptica", demonstra a possibilidade do desenvolvimento de novos mecanismos de expansão de capacidade de armazenamento de informações no cérebro adulto, mesmo em idades avançadas.

Vale ressaltar que o número de neurônios gerados é muito inferior em relação a população de neurônios pré existentes no sistema, proporcionalmente falando (KANDRATAVICIOUS *et al.*, 2007). Vale ressaltar também que, apesar da neurogênese no adulto ser um fato, ainda há dúvidas que não foram esclarecidas que geram controvérsia na comunidade científica, como por exemplo

qual a origem das novas células formadas no SNC do adulto e quais mecanismos controlam a neurogênese e diferenciação celular (COSTA, 2011; ORMEROD, 2008).

4.3 Patologia neurodegenerativas

O envelhecimento do indivíduo tem como consequência uma cadeia de etapas degenerativas que influenciam no tempo de vida e funcionamento do SN e dos neurônios. O cérebro vai envelhecendo ao longo da vida com o crescimento da dificuldade de síntese de substâncias essenciais para o seu funcionamento e também pela produção de substâncias que possam vir a agredir seus neurônios (COSTA, 2011).

Como uma cadeia, esses fatores influenciam no crescimento e desenvolvimento de deficiências sensoriais, motoras e psicológicas. Esse envelhecimento também influencia a correção de defeitos no DNA, na conformação e na compactação dos cromossomas, ao atingir os mecanismos de reparação da célula. Isso pode ocorrer por diversos fatores externos como substâncias tóxicas, incidência de radiação ou agentes oxidantes. Esses fatores podem repercutir na vida e na função dos dois tipos celulares presentes do SN, interferindo na sinapse, pois fica mais conturbado o processo da gênese, veiculação e transmissão dos impulsos nervosos gerados nas células nervosas (COSTA, 2011). Também é demonstrado que o indivíduo passa a apresentar deficiências no controle genético da produção de proteínas estruturais, enzimas e fatores tróficos. O conjunto de alterações que ocorrem e afetam o funcionamento do SN acaba causando essa diminuição no número de neurônios ao longo do sistema, influenciando também na queda do volume cerebral (LENT, 2005). Um dos sintomas, a modificação ou perda de memória, se dá pelo fato de que circuitos cerebrais que são possíveis efetivos participantes dos mecanismos de memória foram atingidos pela doença (PARMERA; NITRINI, 2015).

Um dos fenômenos que ocorre nas doenças neurodegenerativas do envelhecimento que interferem no tempo de vida do SN é quando certas proteínas ou peptídeos (a depender da doença) se associam e formam agregados que são chamados de oligômeros, que demonstram causam bastante dano às sinapses do SNC, interferindo em seu funcionamento, gerando os sintomas iniciais da doença. E também agregados maiores chamados de protofibrilas e fibrilas amiloides, que constituem as placas senis, que representam fases patológicas mais avançadas (MULLER, 2013;

MISULIS; HEAD, 2008). As placas senis são alterações microscópicas que essa doença causa, e são constituídas por terminais de axônios e dendritos distendidos.

Como exemplo de doença que ocorre esses processos temos a doença de Alzheimer, uma das doenças neurodegenerativas mais comuns que, histologicamente falando, consiste em agregados de beta-amilóide e neurofibrilares, e degeneração de neurônios de regiões como o hipocampo e amígdala (ORMEROD; PALMER; CALDWELL, 2008). As células neurais, ao ficarem deficientes de proteínas essenciais para seu funcionamento, se degeneram em processos que as levam ao rompimento, gerando então dendritos que se aglomeram nas placas senis. Esse processo acaba ficando ainda mais suscetível a se acentuar pois o sistema imune e as células da glia também estão afetadas pelo envelhecimento, sendo incapazes de realizarem a remoção desses detritos. A doença de Alzheimer é considerada incurável, de longo curso e, é a causa mais comum de demência progressiva, característica presente em vítimas da doença. A demência é caracterizada pela alteração e perda de memória e pela dificuldade cognitiva, como desorientação espacial e dificuldades comportamentais e na realização de tarefas (MISULIS; HEAD, 2008; COSTA, 2012; OMS, 2018).

Outro exemplo de doença neurodegenerativa que afeta os neurônios é o Mal de Parkinson, uma patologia de degeneração progressiva, que envolve a substância negra (Figura 5) e a morte de neurônios dopaminérgicos, causando os sintomas de Parkinson, que geralmente começa com um tremor na mão, entre outros sintomas como movimento lento, perda de equilíbrio e demência. Em estágios mais avançados pode causar perda de neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos junto de seus respectivos neurotransmissores (MISULIS; HEAD, 2008; PEREIRA, 2013).

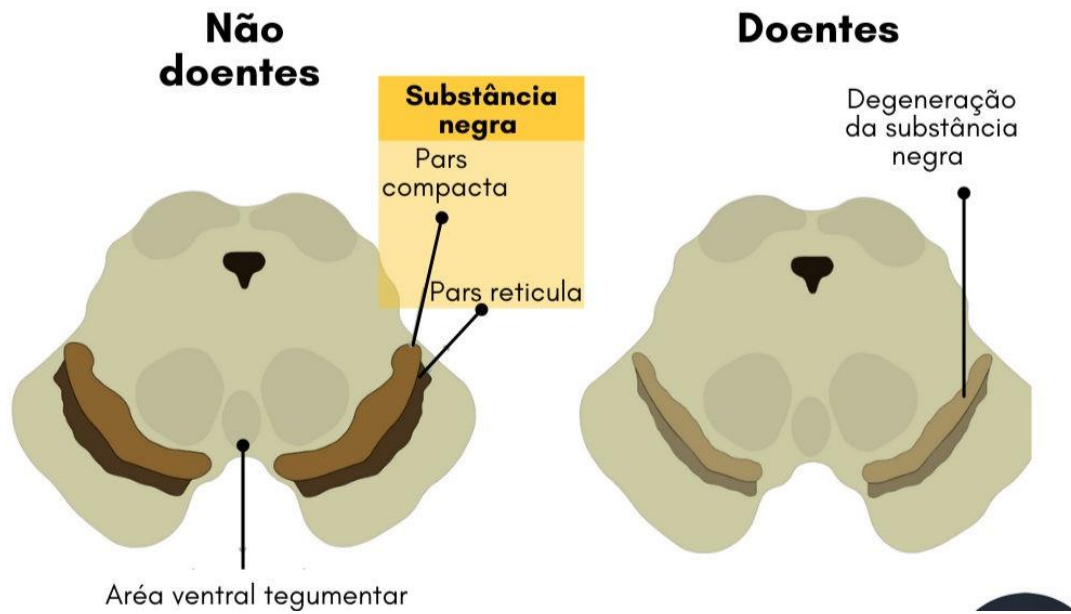


Figura 5 – O que é a doença de Parkinson?

Fonte: Ciência Povão, 2021.

5. TERAPIAS CELULARES

A terapia celular é definida como o uso de células humanas com finalidades terapêuticas e preventivas, de acordo com a ANVISA (MARAFIGA et al., 2016). Tal processo envolve vários métodos e abordagens tecnológicas que busca a transferência de células de diferentes regiões do corpo humano para fins terapêuticos através da inoculação da célula apropriada no indivíduo vítima da doença a ser tratada. É esperado que essas células sejam induzidas a se diferenciarem e proliferarem, ou que promovam a regeneração da região lesionada através da liberação de substâncias que induzam esse processo. Esses acontecimentos da terapia podem acarretar em diversos pontos positivos ou negativos para o objetivo da terapia (MÜLLER, 2013).

A ideia da terapia celular é promover o tratamento de doenças hereditárias ou adquiridas, doenças vistas como intratáveis ou que, até então, não possuem tratamento efetivo como alguns tipos de câncer ou de doenças neurodegenerativas. Para a promoção da terapia, estudos em relação ao potencial terapêutico de células-tronco tem sido realizados, a fim de entender o melhor funcionamento dessas células para serem aplicadas em terapia de forma eficaz (MÜLLER, 2013). As terapias celulares podem ser classificadas em dois tipos: a autólogas, quando as células são aplicadas no mesmo indivíduo da qual elas se originaram; e as alogênicas, quando o doador é diferente do indivíduo receptor das células. É necessária uma série de estudos que comprovem a segurança e potencial das terapias celulares, seja em curto, médio ou longo prazo (MARAFIGA et al., 2016).

5.1 Terapias celulares com células-tronco

Recentes estudos têm demonstrado o potencial clínico das CTs aplicadas na terapia celular em variadas doenças humanas. As CTs são células que não são diferenciadas e são não-especializadas, apresentando a capacidade de se auto regenerar e de originar diferentes linhagens celulares (PAULA, 2005).

A única terapia que é legalmente reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina é o transplante de células hematopoiéticas, que são CTAs responsáveis pelo abastecimento tecidual ao longo da vida. Essa terapia é comumente conhecida como transplante de medula, e consiste no tratamento com CTs obtidas da medula óssea, do sangue periférico e do sangue de cordão umbilical

e placentário (MARAFIGA et al., 2016). Há décadas, o transplante em questão é aplicado em tratamentos. É utilizado para tratar doenças hematológicas e do sistema imune (PAULA, 2005).

No caso das CTEs, não há nenhuma espécie de tratamento com seu uso reconhecido de forma legal, apenas é considerado um método experimental. Até os dias atuais, estudos em relação a obtenção e uso das CTEs de encéfalos em desenvolvimento foram realizados. As células desse estudo se diferenciaram *in vitro* em oligodendrócitos e neurônios dopaminérgicos funcionais, apresentando potencial para serem utilizadas no tratamento da esclerose múltipla e na doença de Parkinson. Apesar de apresentarem potencial, há dificuldades biológicas. Métodos de isolamento e diferenciação para obtenção de culturas pura ainda precisam ser analisados, pois ainda não existe um controle sobre a questão de haver ou não alguma CTE na fase indiferenciada junto ao meio. *In vivo*, essa célula poderia promover a geração de tumores mistos compostos por diferentes tipos celulares, denominados teratomas (COSTA, 2012).

In vitro, para essas células serem induzidas a se diferenciarem, deve ser promovido a diferenciação celular, onde o resultado será a formação de corpos embrionários contendo células indiferenciadas que na presença de substrato irão formar o tipo celular a qual foi induzida a se diferenciar, seja músculos esquelético e cardíaco, neurônios e células hematopoiéticas. Mas para esse processo de diferenciação direcionada das CTEs acontecer, é preciso conhecer os mecanismos controladores da diferenciação. No caso da diferenciação *in vitro* das CTEs em neurônios por exemplo, isso pode acontecer da agregação celular, que induz a expressão de genes específicos para o processo, e após isso, aplicar tratamento com ácido retinóico, sinal bioquímico que é necessário para a realizar a diferenciação (SOUZA, 2003).

5.2 Terapias celulares de doenças neurodegenerativas

No SN, células nervosas maduras não possuem capacidade de se regenerarem. Por isso, a terapia celular com CTEs nas patologias que causam a deterioração dos neurônios é de grande interesse para a área científica (BJÖRKLUND, LINDVALL, 2000), promovendo a neuroregeneração. E, como dito anteriormente, apesar de existirem CTNs, elas possuem uma capacidade limitada na hora de gerarem neurônios funcionais em resposta a uma lesão. Essas células só são consideradas para uso em estudos quando elas apresentam marcadores moleculares

específicos e capacidade de divisão celular por várias gerações, constituindo uma população estável (PEREIRA, 2008; PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

Há duas principais estratégias de aplicação de terapia celular em neurônios que vêm sendo estudadas: a reposição das células perdidas, que compreende a regeneração do tecido nervoso; e a indução do processo neurogênico, inserindo as Cts nas regiões danificadas promovendo o aumento das funções das células neuronais (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). A reconstrução do circuito neural não é um requisito integral da recuperação funcional. Células transplantadas podem produzir ou ser induzidas a produzirem os fatores neurotróficos que podem neutralizar a degeneração ou promover a regeneração (BJÖRKLUND; LINDVALL, 2000). Evidências literárias demonstram como a liberação de fatores tróficos dessas células induzem essa modificação, além de que protege o tecido de outros danos maiores, independente de qual tipo ou origem da célula. No uso das CTEs nesse processo, uma estratégia utilizada é a clonagem terapêutica, que é uma técnica que cria um embrião clone a partir do paciente, e extrai as CTEs desse embrião, que geram tecidos 100% compatíveis com o paciente. Apesar de ser uma estratégia aparentemente promissora e ter sido realizada com sucesso em seres humanos, é necessária uma grande quantidade de óvulos a cada clonagem terapêutica, deixando de ser uma estratégia inteiramente promissora para a população geral. Leva-se em consideração também o fato de que essa solução para a questão da compatibilidade não se aplicaria em patologias neurodegenerativas genéticas, pois as CTEs geradas desse paciente carregariam o gene defeituoso, não gerando um tecido sadio para o processo de terapia. A melhor alternativa para esse caso seria usar células de um doador sadio que tem maior chance de compatibilidade com o paciente (PEREIRA, 2008).

De acordo com estudos em relação a inserção dessas células realizados em camundongos, há questões quanto à segurança do uso dessas células. As CTEs, ao serem injetadas em camundongos imunodeficientes, podem se diferenciar desorganizadamente pois possuem a capacidade de responder aos diferentes estímulos in vivo, gerando tumores compostos de diferentes tecidos. Com isso, é concluído que para as CTEs serem injetadas elas precisam ser domadas a se diferenciarem no tecido de interesse. Em camundongos, já foi possível direcionar as CTs a se transformarem em células nervosas e, quando foram transplantadas em animais doentes elas apresentaram efeito terapêutico em vários tipos de patologias como a doença de Parkinson,

paralisia por trauma de medula espinhal e diabetes, o que comprova que, pelo menos em modelos animais, a terapia celular com CTs é comprovada (PEREIRA, 2008).

Os efeitos terapêuticos dos neurônios implantados dependem de se tornarem integrados ao cérebro, tanto estruturalmente quanto funcionalmente. Eles só crescem e funcionam se forem imaturos, em um estágio em que eles estão diferenciados, mas que ainda não formaram extensas conexões axonais. A conexão do cérebro com os neurônios inseridos é mais intensa quando o circuito desse hospedeiro está danificado, sugerindo que mecanismos que regulam a diferenciação neuronal e a conectividade durante o desenvolvimento podem ser reativados por lesões ou alterações degenerativas (BJÖRKLUND; LINDVALL, 2000). Unindo esses fatores dessa substituição celular pode causar a melhora de degenerações no SN através desses diversos fatores.

O processo de neuroregeneração exige conhecimentos como a neurogênese, neurorestauração, proteção endógena por fatores de crescimento e neuroplasticidade, que é a capacidade adaptativa do cérebro, funcionalmente e estruturalmente, influenciando nas atividades cognitivas que são perdidas em doenças como o Mal de Alzheimer.. Esses conhecimentos funcionam de forma holística, para o processo de neuroregeneração ocorrer de forma terapêutica (COSTA, 2012).

De acordo com Björklund e Lindvall (2000), a estratégia de reposição, na doença de Parkinson, é baseada na recuperação da função através da reposição da neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado. Os neurônios dopaminérgicos da substância negra, região do mesencéfalo responsável pela produção de dopamina, são as células neurais em questão que são afetadas pela doença de Parkinson. As células usadas nesse transplante são retiradas no mesencéfalo ventral durante o desenvolvimento fetal, quando os neurônios dopaminérgicos estão passando por diferenciação terminal. Essas Cts foram inseridas no núcleo caudado do corpo estriado, permitindo que se estabelecesse contatos sinápticos funcionais com os neurônios estriados, seus alvos sinápticos normais. In vivo, foi demonstrado que os neurônios são espontaneamente ativos e que as áreas que seus axônios em crescimento atingiram, apresentou síntese de dopamina restauradas a níveis quase normais e, junto disso, também houve melhora nos déficits comportamentais nos animais modelo utilizados no estudo, levando-se em consideração que os resultados de estudos realizados com pacientes são geralmente similares aos encontrados em animais experimentais.

Para a recuperação funcional ocorrer, é claramente necessário uma interação específica com o alvo. Neurônios dopaminérgicos inseridos fora da gânglia basal falharam em induzir melhora. É necessária também a sobrevivência contínua da célula inserida. Em contrapartida, a maioria desses estudos foram pequenos e sem controle de grupo, fazendo levar-se em consideração que o alívio sintomático observado pode ser devido ao viés do investigador ou efeito placebo, que pode ocorrer no Mal de Parkinson e dura até seis meses mas, apesar desses fatores, evidências argumentam contra isso. As melhoras clínicas demonstraram crescimento após 6-24 meses após o transplante, e foram de longa duração, cerca de 5 a 10 anos (BJÖRKLUND; LINDVALL, 2000).

5.3 Ética no uso de células-tronco em terapias celulares

Como apresentado anteriormente, para se obter as CTEs dos embriões é necessário destruir o blastocisto. Alinhado a isso, há os questionamentos por parte de certas culturas e religiões de se a atribuição dos direitos humanos de um indivíduo já se aplicaria a esta forma de vida chamada de embrião. Para certos grupos, esse ato de destruição é considerado uma atitude desonrosa ou inaceitável, gerando a partir disso a polêmica sobre a partir de que ponto essa forma de vida pode ser considerada uma forma de vida humana e que pode ser, legalmente, intervencionada. O que classifica uma forma de vida como algo humano? Claramente, no Brasil, um embrião é considerado um ser humano (PEREIRA, 2008).

No Brasil, se o paciente sofrer morte cerebral, mesmo com o coração ainda batendo, ela é classificada como morta. Isso facilita processos de realização de doação de órgãos. Ao mesmo passo a nível embrionário, o aborto não é legalizado no BRasil, sendo considerado inaceitável a destruição de um feto, apesar de haver exceções se apresentar risco de vida para a gestante ou se for fruto de um estupro. Nesses dois casos, o feto é classificado como uma forma de vida eliminável. Ao entrar no tópico da reprodução assistida, onde se é feito o uso e destruição de embriões ainda mais jovens, é legalmente aceito. Essa prática congela ou descarta os embriões excedentes que não foram utilizados para fins reprodutivos. Apesar desses embriões acabarem não sendo utilizados para esse procedimento, ainda é considerado não aceito fazer o uso para estudo de tratamento de doenças em seres humanos (PEREIRA, 2008).

No Brasil, foi regulamentado pela Lei de Biossegurança (Lei 11.105), de 24 de março de 2005 o uso do embrião humano, conforme abaixo:

Art. 5o

É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

I – sejam embriões inviáveis; ou

II – sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.

§ 1o

Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores.

§ 2o

Instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa.

Art. 6o

Fica proibido:

[...]

IV – clonagem humana;

O projeto de lei foi aprovado pela Câmara de Deputados no dia 2 de março de 2005 com maioria expressiva, onde estavam presentes uma forte oposição dos deputados identificados com a Igreja Católica e de segmentos da bancada evangélica (Brígido & Braga, 2005; Segatto & Termero,

2004). Também havia representantes da comunidade científica e de associações de pacientes potenciais beneficiários de terapias, de acordo com Luna (2007).

Para a Igreja Católica Romana, o início da vida é a partir da fecundação do ovo. Logo, de acordo com essa religião, o embrião fecundado deve ser tratado a partir dos direitos humanos da mesma maneira que qualquer outra vida humana, e não devem ser utilizados como algo instrumental apenas para chegar a um objetivo científico. Para a Igreja Protestante, isso é visto de forma mais liberal, mas também, possui heterogeneidades. Para os Judeus, isso é visto de forma mais liberal, já que para os mesmos o início da vida se dá a partir do nascimento do bebê. Na área científica, isso não é visto como um “ponto de partida”, apenas é visto como algo contínuo, que surgiu a partir da combinação de material de outras duas células vivas. (ZAGO; COVAS, 2004). Com isso conclui-se que os valores morais em relação ao uso das CTEs são baseadas em princípios e são bem relativos por grupo.

Dado esses fatores, o uso das CTEs só é permitido a partir de embriões congelados há mais de três anos e que seriam utilizados para reprodução assistida ou que sejam embriões inviáveis. Em ambos os casos é preciso o consentimento dos progenitores. E também, com esse fato da clonagem humana ser proibida e ilegal no Brasil, a prática da clonagem terapêutica torna-se inviável de ser praticada. Apesar disso, a aprovação do uso científico de embriões congelados permite a geração de linhagens de CTEs, o que pode facilitar o firmamento da área dessa terapia celular no Brasil (PEREIRA, 2008).

Nas análises a partir das pesquisas do artigo “Células-tronco: pesquisa básica em saúde, Células-tronco: da ética à panacéia” de Naara Luna em 2007, as objeções mais presentes em relação ao uso das CTEs referem-se aos riscos de formação de tumores em caso de terapia, com questões de imunocompatibilidade da célula no corpo diferente do testado em laboratório.

Mesmo diante dessas questões legais e éticas que busca justificar os costumes da sociedade e que restringem seu uso, a área científica vêm atrás de avanço científico demonstrando seus efeitos no tratamento de várias doenças, influenciando as pessoas para um posicionamento mais liberal em relação ao uso das CTEs, movimentando esse paradigma (ZAGO; COVAS, 2004).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia celular com objetivo terapêutico de promover a neuroregeneração é uma esperança que tem gerado um grande interesse no tratamento de doenças e traumas no sistema nervoso. As CTEs, por conta da capacidade dessas CTEs de se reproduzirem e duplicarem gerando células idênticas, tem se demonstrado através de testes experimentais em animais uma alternativa viável para a promoção da terapia celular no sistema nervoso, compreendendo então uma dissociação entre os estudos realizados em animais e as possibilidades em um ser humano. Há diversos registros que demonstram a capacidade da terapia gerar pelo menos a melhora sintomática dos pacientes que sofrem de patologias neurológicas, demonstrando que há sim como se pensar na possibilidade de tratamentos que induzam a cura de patologias antes consideradas incuráveis.

De um mesmo ponto de vista científico, conclui-se que a aplicação da terapia celular não é igualmente boa ou eficaz para todos os tipos de danos no sistema nervoso. Há várias incertezas ao longo dos estudos da terapia. Questionamentos como: a imunocompatibilidade do sistema nervoso hospedeiro e as CTEs inseridas para que não haja a formação de tumores e acabe seguindo no sentido contrário do objetivo da terapia; as consequências comportamentais que podem ser causadas no paciente a receber as células; as melhores formas de administração das CTEs; melhor maneira de serem extraídas e expandidas; como induzi-las de maneira eficaz e específica, havendo que compreender também sobre seu funcionamento e plasticidade; e questões éticas da sociedade e as questões morais que divergem entre cada cultura.

As questões éticas seguem diversos caminhos pela sociedade, e dependendo de cada cultura, seu trajeto é bem oposto. Há uma notória dificuldade no processo de separação entre sociedade, religião e pesquisa. Esse vão na capacidade de se adaptar aos diversos fatores a serem levados em consideração para uma opinião concreta e com base comprovada científica influencia na inflexibilidade do uso das células-tronco embrionárias na atualidade, interferindo não só nas promissoras alternativas apresentadas como forma de terapia celular, mas também no avanço de outras áreas da medicina como a clonagem terapêutica.

Enquanto a possibilidade de uso das CTEs de forma terapêutica é algo relativamente distante, mas possível, é necessário incentivar o estudo dessas células de forma individual para poder compreender da melhor maneira seus mecanismos de diferenciação, entendendo seus conceitos básicos de acordo com as normas legais, para então buscar aplicá-las em prol da

medicina regenerativa conseqüentemente, em prol da saúde humanizada, mesmo em idades avançadas, consolidando os procedimentos com foco em seu uso terapêutico.

7. REFERÊNCIAS

BJÖRKLUND, Anders, LINDVALL, Olle. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. **Nature Neurosciencie**. Suécia, v. 3, n. 6, p. 537-544, 2000. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn0600_537>. Acesso em: 7 mar. 2022.

BRUM, Allana H. *et al.* ADI 3510: a ética e a bioética no alcance das pesquisas com células tronco embrionárias. **Os desafios da ética médica e da biomédicas na medicina**. Erechim:, RS: EdiFAPES Livraria e Editora, 2021. p. 36-39.

BRASIL. Lei n. 11.150, de 24 de março de 2005. Nova Lei de Biossegurança. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm> Acesso em: 22 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Alzheimer. In: Saúde de A a Z. Brasil, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer/alzheimer>>. Acesso em: 23 fev. 2022.

COSTA, Bruna. G. da. Utilização de Terapia Celular em Afecções Neurológicas do Sistema Nervoso Central. **Lume**. Rio Grande do Sul, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/60954>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

COSTA, Vânia Marta Simões. Recuperação do Sistema Nervoso Central: o potencial das células estaminais. Porto, 2011. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2480/4/M_12494.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2022.

EITELVEN, Tatiane. *et al.* Aplicações Biológicas de Células-Tronco: Benefícios e Restrições. **Revista Interdisciplinar de Ciência Aplicada**. Caxias do Sul, v. 2, n. 3, 2017. Disponível em: <<https://sou.ucs.br/revistas/index.php/ricaucs/article/view/3120:32>>. Acesso em: 13 jun. 2022.

FREITAS, Daniel R. C. de, *et al.* Conhecendo os Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário: Ajudando futuros pais a tomar uma decisão consciente. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. v.2, n.3, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/cordao-umbilical/arquivos/cartilha-bancos-cordao>>. Acesso em: 22 nov. 2022.

FILHO, Rodrigo da R. Quantos óvulos são necessários para originar um blastocisto? Mater Prime. 2016. Disponível em: <[https://materprime.com.br/fiv-como-se-origina-o-blastocisto/#:~:text=Um%20blastocisto%20consiste%20em%20um,e%20acontece%20em%20progress%C3%A3o%20geom%C3%A9trica](https://materprime.com.br/fiv-como-se-origina-o-blastocisto/#:~:text=Um%20blastocisto%20consiste%20em%20um,e%20acontece%20em%20progress%C3%A3o%20geom%C3%A9trica.)>. Acesso em: 12 jun. 2022.

GENEVA: Organização Mundial da Saúde (OMS). **Towards a dementia plan: a WHO guide.** Global, p. 12-13, 2018. Disponível em: <<https://globaldementia.org/en/resource/towards-a-dementia-plan-a-who-guide>>. Acesso em: 6 mar. 2022.

HUANG, Juebin. Visão geral da função cerebral. Manual MSD, 2021. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/fun%C3%A7%C3%A3o-e-disfun%C3%A7%C3%A3o-dos-lobos-cerebrais/vis%C3%A3o-geral-da-fun%C3%A7%C3%A3o-cerebral>>. Acesso em: 01 dez. 2022.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa, 1920-2006 – **Histologia básica: texto e atlas.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

KANDRATAVICIOUS, Ludmyla, *et al.* Neurogênese no cérebro adulto e na condição epiléptica. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.** Ribeirão Preto, v. 13, n. 3, dez. 2007. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/jecn/a/cs8BPkWyXFfFyXmBhSkNNLz/?lang=pt>> Acesso em: 20 nov. 2022.

Sem autor. O neurônio, estrutura e função. Khan Academy, 2022. Disponível em <<https://pt.khanacademy.org/science/6-ano/vida-e-evolu-os-sistemas-do-corpo-humano/os-neuronios/a/o-neuronio-estrutura-e-funcao>>. Acesso em: 01 dez. 2022.

LENT, Roberto. **Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência.** São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

LUNA, N. Stem cells: basic research on health, from ethics to panacea. **Interface - Comunic., Saúde, Interface - Comunic., Saúde, Educ.,** v.11, n.23, p.587-604, set/dez 2007.

MAEHLE, Andreas-Holger. Ambiguous Cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. **Notes and Records of the Royal Society of London.** Londres, v. 65, n. 4, p. 359-378, dez. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793240/>>. Acesso em: 13 jun. 2022.

MISULIS, Karl E., HEAD, Thomas C. **Netter Neurologia Essencial.** 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MONTANARI, T. **Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas.** 3.ed. Porto Alegre: Ed. da autora, 2016. 229 p. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/livrodehisto>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

MÜLLER, Vanessa. S. Células-tronco na regeneração muscular e nervosa. **Lume.** Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/80498>>. Acesso em: 12 jun. 2022.

ORMEROD, B. K., PALMER, T. D., CALDWELL, M. A. Neurodegeneration and cell replacement. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences.** Londres, v. 363, p. 153–170, jan. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2605492/#!po=6.48148>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

PARMERA, J. B.; NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Revista de Medicina**, [S. l.], v. 94, n. 3, p. 179-184, 2015. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108748>. Acesso em: 23 nov. 2022.

PAULA, Simone de. O potencial terapêutico das células-tronco em doenças do sistema nervoso. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 4, out./dez. 2005.

PEREIRA, L. V. A importância do uso de células-tronco para a saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 7-14, 2008.

PEREIRA, Liana. C., Queiroz, Paulo. R. Terapia celular em tratamento de doenças do sistema nervoso. **Universitas: Ciências da Saúde**. Brasília, v. 11, n. 1, p. 29-41, 2013.

ROCHA, Isabella. O que é a doença de Parkinson? *Ciência Povão*, 2021. Disponível em <<https://cienciapovao.wixsite.com/website-1/post/o-que-%C3%A9-a-doen%C3%A7a-de-parkinson>>. Acesso em: 1 dez. 2022.

Si

OUZA, Verônica. F. de, *et al.* Células-tronco: uma breve revisão. **Revista De Ciências Médicas E Biológicas**. Salvador, v. 2, n. 2, p. 251-256, 2003. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4292>>. Acesso em: 19 jun. 2022.

VECTORMINE. Peripheral nervous system, medical vector illustration diagram with brain, spinal cord and nerves. Adobe Stock, 2016. Disponível em: <<https://stock.adobe.com/pt/images/peripheral-nervous-system-medical-vector-illustration-diagram-with-brain-spinal-cord-and-nerves/195606521>>. Acesso em: 01 dez. 2022.

ZAGO, Marco A., COVAS, Dimas T. **Células tronco: aspectos científicos, éticos e sociais**. São Paulo: Atheneu, 2004.

ZAGO, Marco A. *et al.* **Células-Tronco**: a nova fronteira da medicina. 1. ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2007.

ZAKRZEWSKI, Wojciech. *et al.* Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research Therapy*. BMC, v. 10, n. 68, 2019.