

graus, todos os protocolos têm dado importantes contribuições, avançando na busca para se encontrar um protocolo definitivo.

Paralelamente ao estudo das células-tronco pluripotentes de embriões, uma nova classe de células-tronco foi emergindo, visando seu uso clínico e terapêutico: as células-tronco adultas (ASCs - *adult stem cells*). A célula-tronco adulta é uma célula indiferenciada que é encontrada em um tecido diferenciado (especializado), podendo originar as células do tecido de origem e garantir sua manutenção. As células-tronco provenientes da medula óssea dos ossos longos são as células-tronco adultas mais estudadas. Atualmente, são utilizadas clinicamente para restaurar vários componentes do sangue e do sistema imune. Parece haver dois tipos de células-tronco na medula óssea: (1) as células progenitoras hematopoiéticas (CPHs), que formam as células do sangue e do sistema imune e, (2) as células-tronco do estroma (mesenquimais - MSCs), que, normalmente, formam osso, cartilagem e gordura. Normalmente, estas células são recrutadas para a reposição tissular após injúria e/ou angiogênese de vários órgãos.

As ASCs são normalmente comprometidas com as células maduras do tecido no qual elas estão localizadas. Em condições específicas, as ASCs apresentam certa plasticidade, de acordo com os sinais do ambiente extracelular, propriedade conhecida como *transdiferenciação*. As ASCs podem ser mantidas em cultura por longos períodos de tempo, embora esta capacidade seja mais restrita quando comparadas com ESCs.

As ASCs presentes nas ilhotas não foram completamente caracterizadas. Experimentos *in vitro* e de localização celular indicam que o epitélio ductal, tecido exócrino e a replicação das próprias células beta podem contribuir para produzir novas células positivas para insulina. Além do mais, foi mostrado que células de tecidos extra-pancreáticos também podem ser “bioengenheiradas” para expressar insulina. Estes incluem tecido hepático, medula óssea e monócitos da circulação. O fígado compartilha a origem endodérmica embrionária com o pâncreas, tendo sido mostrado que as células hepáticas ovas podem ser manipuladas para induzir a co-expressão de insulina e glucagon. Alternativamente, o repovoamento pancreático a partir de células-tronco de medula óssea também já foi descrito. Os mecanismos implicados neste processo parecem estar mais relacionados à neoformação da vasculatura pancreática do que à transdiferenciação de células-tronco de medula óssea. A reprogra-

mação de monócitos do sangue na presença de citocinas (IL-3 e M-CSF) e a exposição subsequente a fatores de crescimento (EGF e HGF) e nicotinamida permitiram obter células que expressavam insulina. De modo geral, todos estes procedimentos parecem ser muito promissores, mas o mecanismo envolvido no processo de (trans) diferenciação ainda é a questão-chave para melhorar os protocolos existentes.

Embora ainda seja necessário otimizar todos os protocolos baseados em ESC e ASC, estas evidências sugerem fortemente que as células-tronco são uma fonte potencial de tecidos para terapias regenerativas no futuro. A diferenciação de células beta a partir de células-tronco é direcionada por determinantes ainda desconhecidos, que incluem interações célula-célula, sinais da matriz extracelular e a presença da combinação de fatores de crescimento, hormônios, citocinas e nutrientes. O principal desafio é obter um produto celular capaz de mimetizar o mais próximo possível as características básicas de uma célula beta pancreática. As vias de detecção de nutrientes, processamento de insulina e sua exocitose regulada, somados ao padrão de expressão do gene da insulina, devem ser traços fenotípicos chave na obtenção de um produto celular final capaz de restaurar a perda de função no organismo.

O autor responde

The author replies

Os textos de Soares, Lojudice e Sogayar, e Schettert exemplificam e testemunham o grande impacto que pesquisas com células-tronco poderão ter no tratamento de doenças comuns como hepatite, diabetes e doenças do coração, oferecendo alternativas mais eficazes e provavelmente mais baratas do que os tratamentos atualmente disponíveis para a população. Mas por que tomo tanto cuidado em sempre frisar que ainda se trata de promessas, incluindo um cuidadoso “poderão” naquela frase? Se levarmos em conta o efeito terapêutico direto das células-tronco naquelas doenças, ou seja, o seu tratamento com transplantes de CTs que regenerarão o órgão doente, temos de fato que tomar este cuidado. Há quinze anos, a grande vedete da pesquisa biomédica e promessa de cura de todos os nossos males era a terapia gênica – o uso de genes como agentes terapêuticos. Porém, apesar de toda a expectativa em torno da terapia gênica, até hoje

esta promessa não se cumpriu – foi só nos últimos três anos que a terapia gênica conseguiu “curar” um tipo raro de imunodeficiência em crianças, somente para algum tempo depois gerar câncer naqueles pacientes... Estamos em um momento equivalente àquele do início dos anos 1990 com as células-tronco: ainda não temos nenhuma garantia de que de fato elas curarão alguma daquelas doenças.

Porém, isto não significa que elas não trarão nenhum benefício à saúde humana. Da mesma forma com que as pesquisas com terapia gênica levaram ao aumento do nosso conhecimento sobre biologia molecular, as pesquisas com células-tronco já trazem enormes contribuições para o conhecimento da biologia humana. Ao tentarmos fazer estas células produzirem insulina, tivemos que entender como o pâncreas se forma durante o desenvolvimento do embrião humano; descobrimos que em seres humanos existe um mecanismo natural de regeneração do coração, obviamente não suficiente para evitar uma doença ou o envelhecimento, que recruta células-tronco para este órgão quando em sofrimento; e estudando as células-tronco embrionárias pela primeira vez conseguimos olhar para os primeiros eventos do fascinante e misterioso desenvolvimento embrionário humano. Estas pesquisas sim, posso afirmar com certeza, trarão reais benefícios à saúde humana, e por isso devemos seguir entusiasmados com as células-tronco, que de uma forma ou de outra, a médio ou a longo prazo, nos ajudarão a melhorar a nossa qualidade de vida.