

Células-tronco: uma breve revisão

Verônica Ferreira de Souza*

Leonardo Muniz Carvalho Lima*

Sílvia Regina de Almeida Reis**

Luciana Maria Pedreira Ramalho***

Jean Nunes Santos****

Resumo

As células-tronco são células indiferenciadas ou com baixo grau de diferenciação, encontradas em tecidos embrionário e extra-embrionário. Podem permanecer em estado quiescente até a fase adulta, através da auto-replicação, ou diferenciar-se em diversos tecidos, a partir da expressão de determinados genes, e exercer funções específicas. Muitos estudos vêm sendo direcionados para a utilização dessas células na terapia de várias doenças, e os resultados obtidos até então são bastante promissores, o que faz muitos autores acreditarem que as células-tronco representam a terapia do futuro, podendo significar a cura de determinadas doenças, tais como diabetes, cardiopatias, câncer e mal de Alzheimer.

Palavras-chave: Plasticidade. Renovação celular. Diferenciação celular. Embrião.

INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico da ciência tem proporcionado benefícios consideráveis para a humanidade, através da introdução de novas vacinas e terapias, levando a um aumento da expectativa de vida e à melhora na saúde das pessoas em todo o mundo. Pesquisas têm sido realizadas acerca da terapia com células-tronco, obtendo-se resultados animadores no que se refere à cura e ao tratamento sem precedentes de determinadas doenças. Este trabalho tem como objetivo uma revisão sobre os diferentes tipos

de células-tronco e as mais recentes pesquisas a respeito do potencial de utilização destas células.

TIPOS DE CÉLULAS-TRONCO

O termo célula-tronco, do inglês *stem cell*, diz respeito a células precursoras que possuem a capacidade de diferenciação e auto-renovação ilimitadas, podendo dar origem a uma variedade de tipos teciduais (WAT; HOGAN, 2000;

* Mestre em Odontologia. Faculdade de Odontologia. UFBA.

** Doutora em Patologia Bucal. Professor Adjunto do Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada. Faculdade de Odontologia. UFBA.

*** Doutora em Estomatologia. Professor Adjunto do Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada. Faculdade de Odontologia. UFBA.

**** Mestre e Doutor em Patologia Bucal. Professor Adjunto do Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada. Faculdade de Odontologia. UFBA.

Faculdade de Odontologia

Universidade Federal da Bahia

Rua Araújo Pinho, 62 Canela

40.110-150 - Salvador Bahia Brasil

Tel. : (71) 374-4050; 9102-8827

E-mail: jeanunes@ufba.br

BERNÁ; KAUFMAN; THOMSON, 2001; ODORICO et al., 2001; GRITTI; VESCOVI; GALLI, 2002). Normalmente, entre uma célula-tronco e sua progênie totalmente diferenciada existe uma população intermediária conhecida como células amplificadoras transitórias, que possuem uma capacidade proliferativa mais limitada e um potencial de diferenciação restrito. A presença destas células amplificadoras transitórias também explica como um tecido pode manter uma produção elevada de células diferenciadas a partir de um pequeno número de células-tronco. Como, normalmente, as células-tronco possuem um ciclo celular lento, muitas das células em divisão em um determinado tecido são células amplificadoras transitórias, que estão destinadas a se diferenciar após um determinado número de divisões. Desse modo, a capacidade de divisão celular não é, por si mesma, um indicador da condição de célula-tronco (SLACK, 2000).

As células-tronco estão presentes no embrião, quando são designadas células-tronco embrionárias, mas podem também ser encontradas em tecidos adultos, originando as células-tronco adultas (VOGEL, 2000).

Levando-se em consideração algumas distinções, como o nível de plasticidade que estas células possuem, quantas diferentes vias podem seguir, e para qual porção de um organismo funcional elas podem contribuir, as células-tronco classificam-se em totipotentes, pluripotentes e multipotentes.

Células-tronco totipotentes

As células-tronco totipotentes podem originar tanto um organismo totalmente funcional, como qualquer tipo celular do corpo, inclusive todo o sistema nervoso central e periférico (GAGE, 2000). Correspondem às células do embrião recém-formado e têm potencial para originar até mesmo as células do folheto extraembrionário que formarão a placenta. Entretanto, estas células são efêmeras e desaparecem poucos dias após a fertilização (ROBEY, 2000).

Células-tronco pluripotentes

As pluripotentes são células capazes de originar qualquer tipo de tecido sem, no entanto, originar um organismo completo, visto que não podem gerar a placenta e outros tecidos de apoio ao feto. Formam a massa celular interna do blastocisto depois dos quatro dias de vida e participam da formação de todos os tecidos do organismo (ROBEY, 2000).

Estas células têm sido utilizadas na criação de animais transgênicos e possuem uma grande variedade de aplicações clínicas e comerciais. Apesar de existirem em menor número, as células-tronco pluripotentes estão presentes, também, em indivíduos adultos. Se oriundas da medula óssea, por exemplo, podem originar células de sangue, ossos, cartilagem, músculos, pele e tecido conjuntivo (GAGE, 2000).

Células-tronco multipotentes

As células-tronco multipotentes são um pouco mais diferenciadas, presentes no indivíduo adulto, com capacidade de originar apenas um limitado número de tipos teciduais. Estas células são designadas de acordo com o órgão de que derivam e podem originar apenas células daquele órgão, possibilitando a regeneração tecidual (GAGE, 2000). Entretanto, com o avanço das pesquisas, a existência desta categoria de células-tronco tem sido cada vez mais questionada, visto que células antes consideradas multipotentes, a exemplo das células-tronco neurais, têm se revelado pluripotentes (CLARKE et al., 2000).

Quanto à origem, as células-tronco podem ser divididas em células-tronco embrionárias (CTE), derivadas da massa celular interna de um blastocisto (embrião prematuro), e células germinativas embrionárias (CGE), obtidas do tecido fetal em um estágio mais avançado de desenvolvimento (da espinha gonadal).

Células-tronco embrionárias

No embrião em estágio de blastocisto, as células-tronco da massa celular interna se dife-

reenciam para formar o ectoderma primitivo, o qual, durante a gastrulação, finalmente se diferencia nos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma). Quando removidas do seu ambiente embrionário normal e cultivadas sob condições apropriadas, estas células dão origem a células que se proliferam e se renovam indefinidamente (WEISSMAN, 2000; ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001).

As células-tronco embrionárias são células pluripotentes dotadas de grande plasticidade, que apresentam características essenciais, como uma ilimitada capacidade de proliferação indiferenciada *in vitro*, além de formar os derivados dos três folhetos embrionários mesmo após um longo período em cultura (THOMSON et al., 1998). Devido à sua origem, as CTE podem se distinguir de outras linhagens de células humanas pluripotentes denominadas células do carcinoma embrionário (CCE) e células germinativas embrionárias (CGE). As CCEs são linhagens de células pluripotentes derivadas de componentes de células-tronco indiferenciadas, originárias de tumores de células germinativas, que surgem de forma espontânea, encontradas ocasionalmente em malformações de ratos e humanos. Já as CGEs são derivadas de células germinativas das cristas genitais de fetos humanos ou de ratos e, assim como as duas primeiras, são capazes de formar as três camadas germinativas que compõem todos os órgãos do corpo humano, embora seu potencial seja mais limitado se comparado com as CTEs, pois se encontram em um estágio mais avançado de desenvolvimento (VAN INZEN et al., 1996; PERA; REUBINOFF; TROUNSON, 2000; ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001).

Para serem induzidas à diferenciação *in vitro*, deve-se promover a agregação celular, cujo resultado será a formação de corpos embrionários contendo células indiferenciadas. Estas, na presença de substrato, formarão diversos tipos celulares, incluindo músculos esquelético e cardíaco, neurônios e células hematopoiéticas. No entanto, para se promover uma diferenciação direcionada das CTEs, faz-se necessário conhecer os mecanismos controladores da diferencia-

ção. Van Inzen e colaboradores (1996) destacam, por exemplo, que a diferenciação neuronal *in vitro* de CTEs pode ser promovida através da agregação celular, por induzir a expressão de genes específicos, seguida do tratamento com ácido retinóico, sinal bioquímico indispensável para a diferenciação.

Células-tronco adultas

Além de no embrião, as células-tronco também são encontradas em vários órgãos e tecidos no indivíduo adulto, onde participam da homeostase tecidual, gerando novas células devido à renovação fisiológica ou em resposta a uma injúria. Tais populações celulares indiferenciadas mantidas no organismo adulto são denominadas células-tronco adultas (BJORNSON et al., 1999; CLARKE et al., 2000). Estas células, assim como as CTEs, apresentam a telomerase, não estando, portanto, sujeitas à senescência celular, fenômeno que ocorre nas demais células somáticas diplóides, devido ao encurtamento do telômero após sucessivas mitoses (CHIU et al., 1996; WATT; HOGAN, 2000; ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001).

As células-tronco adultas estão em estado quiescente ou em baixa proliferação, localizando-se em regiões específicas essenciais para o seu desenvolvimento e a manutenção de seus atributos, particularmente a capacidade de autorrenovação. Algumas regiões estão claramente definidas dentro de seus respectivos tecidos e as células-tronco ali localizadas podem ser facilmente identificadas pela sua morfologia e localização espacial. Já em outros tecidos, não é possível definir a exata localização de um nicho de células-tronco, sendo necessário desenvolver um painel de marcadores moleculares para este fim (GRITTI; VESCOVI; GALLI, 2002).

Células-tronco hematopoiéticas

As primeiras células-tronco adultas identificadas com caráter de pluripotencialidade foram as do sistema hematopoiético (LIANG; BICKENBACH, 2002), que derivam de uma

única célula-mãe, totipotente, denominada célula-tronco hematopoiética, de modo que todas possuem uma origem comum. Essas células-tronco têm como característica principal a capacidade de auto-renovação e a pluripotencialidade. Após estímulo apropriado, originam um compartimento de células já comprometidas com uma determinada linhagem hematológica: as células formadoras de colônias (CFC), que são reconhecidas morfológicamente como as precursoras imediatas das diversas células maduras presentes no sangue periférico (SILVEIRA, 2000).

Nos últimos anos, a utilização de células-tronco do sangue periférico, no transplante de células hematopoiéticas em substituição ao transplante de medula óssea, tem se tornado cada vez mais comum. Estas células-tronco hematopoiéticas estão presentes em número restrito na circulação periférica, sendo representadas por toda subpopulação de células CD34⁺, obtidas após administração de fatores estimuladores de colônia (GALLACHER et al., 2000; CUTLER; ANTIN, 2001).

Células-tronco neurais

Durante muito tempo, acreditou-se que o sistema nervoso central adulto era incapaz de sofrer renovação celular e remodelação estrutural. Pesquisas recentes demonstraram que, mesmo após o nascimento e em indivíduos adultos, a neurogênese ocorre em diferentes regiões cerebrais, e estas regiões possuem células-tronco adultas. As células ependimais e os astrócitos, residentes na zona subventricular adjacente, têm sido apontadas como fonte de células-tronco neurais adultas multipotentes (GRITTI; VESCOVI; GALLI, 2002). Estas células são estimuladas a proliferar em resposta a fatores mitogênicos, como fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGF-2), fator de crescimento epidérmico (EGF), e têm a capacidade de originar neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e uma variedade de células sanguíneas (BJORNSON et al., 1999; PAGANO et al., 2000; GAGE, 2000; VILLA et al., 2001).

Muito se tem estudado acerca da pluripotencialidade das células-tronco neurais adultas. Clarke e colaboradores (2000) verificaram que estas células, quando implantadas em blastocistos de rato, participam da formação de diferentes tecidos e órgãos oriundos dos três folhetos embrionários, pois as células derivadas apresentaram marcadores específicos dos tecidos aos quais foram incorporadas, como, por exemplo, desmina no tecido cardíaco, citoqueratina 20 no epitélio intestinal e albumina no fígado. Este experimento demonstrou o perfil pluripotente da célula-tronco neural adulta e sua ampla capacidade de desenvolvimento, podendo, potencialmente, ser utilizada para gerar uma variedade de tipos celulares para transplantes em diferentes doenças, como o mal de Parkinson, o mal de Alzheimer e a esclerose múltipla.

Células-tronco do tecido muscular

Células-tronco derivadas do tecido muscular apresentam características de multipotencialidade e auto-renovação, exercendo também importante função no desenvolvimento muscular pós-natal, na regeneração e hipertrofia musculares (BAILEY; HOLOWACZ; LASSAR, 2001). São capazes de se diferenciar em osteoblastos *in vitro*, assim como de melhorar a regeneração óssea *in vivo* (LEE et al., 2000). Além disso, o transplante de células-tronco musculares em ratos irradiados é capaz de promover a reconstituição do sistema hematopoiético (GUSSONI et al., 1999). Entretanto, estas células apresentam limitada capacidade proliferativa e são obtidas em quantidade restrita. Para que elas possam ser aplicadas na terapia celular, faz-se necessário promover a sua expansão adicionando-se fatores de crescimento como o EGF e FGF-2.

De acordo com Grounds e colaboradores (2002), embora a transdiferenciação de células do músculo esquelético em cardiomiócitos seja ainda controversa, experimentos demonstraram a participação de células-tronco derivadas da medula óssea e células endoteliais no reparo do músculo cardíaco lesado, trazendo a possibilidade de cura para as cardiopatias através da terapia celular.

Células-tronco epiteliais

Na epiderme, existe uma subpopulação de células basais que apresentam propriedades de célula-tronco somática, como: ciclo celular lento, elevado potencial proliferativo, localização em nichos de proteção, capacidade de manutenção e de reparo do tecido no qual reside, além de um longo período de vida (LIANG; BICKENBACH, 2002). Estas células estariam localizadas em estruturas chamadas “unidades proliferativas”, compostas por algumas células-tronco encarregadas de suprir o compartimento de células diferenciadas. Dessa forma, as células em divisão estariam em um determinado local, e as diferenciadas em outro. A exemplo disso, destaca-se a cripta intestinal, onde as células-tronco estão situadas próximas à sua base, e as células amplificadoras transitórias, provavelmente, nos dois terços do comprimento da cripta. Por fim, na porção superior da cripta e nas vilosidades, estaria a linhagem celular diferenciada (SLACK, 2000).

Normalmente, após uma injúria, as células-tronco produzirão os tipos celulares característicos do seu próprio tecido. No entanto, em determinadas circunstâncias, podem ocorrer erros que levam à formação de um novo tipo celular. Este fenômeno, denominado metaplasia, ocorre devido a uma alteração no padrão de desenvolvimento de algumas células-tronco, antes comprometido a originar apenas determinados tipos celulares. Os fatores de transcrição que definem este comprometimento de desenvolvimento celular são semelhantes entre tecidos vizinhos durante a fase de embriogênese. Partindo-se do pressuposto de que as células-tronco

possuem as mesmas progenitoras embrionárias, a alteração na expressão de apenas um gene poderia resultar numa metaplasia (SLACK, 2000).

As células-tronco epidérmicas apresentam um alto nível de plasticidade tecidual e, quando transplantadas para um ambiente embrionário, podem ser reprogramadas e originar todos os estratos germinativos, o que torna o tecido da pele uma fonte de fácil obtenção de células-tronco (LIANG; BICKENBACH, 2002). Estas células-tronco epiteliais podem ser caracterizadas por carregar, em sua superfície, altos níveis de b-catenina (SLACK, 2000) e apresentam também elevados níveis de integrina b-1, uma proteína de membrana responsável pela adesão celular à matriz extracelular, capaz de suprimir a diferenciação terminal, mantendo as células mais indiferenciadas aderidas à membrana basal (BERNÁ et al., 2001).

CONCLUSÕES

Ao rever a literatura pertinente, percebe-se que a possibilidade de restaurar a função de células e tecidos sem a necessidade de utilização de drogas imunossupressoras e sem a preocupação com a compatibilidade tecidual torna as células-tronco, especialmente as pluripotentes, uma forte promessa para o tratamento de doenças devastadoras, como o mal de Parkinson e a esclerose múltipla. Para tanto, faz-se necessário o conhecimento dos mecanismos intrínsecos capazes de manter as células-tronco como tais ou de direcioná-las ao longo dos diversos caminhos de diferenciação.

Stem cell: a brief review

Abstract

Stem cells are non-differential cells or with low differential degree found in both embryonic and extra-embryonic tissues. They may remain in quiescence state until adulthood, through self-replication, or may be different in several tissues, depending on the expression of certain genes. Thus, they may perform specific functions. Many studies have been addressed for the use of those cells in the therapy of several diseases, and the recent results have been quite promising. Many authors believe that the stem cells represent the therapy

of the future and that it may provide the cure for some diseases such as diabetes, cardiopathies, cancer and Alzheimer disease.

Keywords: *Plasticity. Cell renewal. Cell differentiation. Embryo.*

REFERÊNCIAS

- BAILEY, P.; HOLOWACZ, T.; LASSAR, A. B. The origin of skeletal muscle stem cells in the embryo and the adult. **Curr. Opin. Cell Biol.**, Philadelphia, v.13, p.679-699, 2001.
- BERNÁ, G. et al. Stem cells and diabetes. **Biomed. Pharmacother.**, Paris, v.55, p.206-212, 2001.
- BJORNSSON, C. R. R. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. **Science**, Washington, DC, v.283, p.534-537, Jan. 1999.
- CHIU, C. et al. Differential expression of telomerase activity in hematopoietic progenitors from adult human marrow. **Stem Cells**, Dayton, v.14, p.239-248, 1996.
- CLARKE, D. L. et al. Generalized potential of adult neural stem cells. **Science**, Washington, DC, v.288, p.1660-1663, June 2000.
- CUTLER, C.; ANTIN, J. H. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. **Stem Cells**, Dayton, v.19, p.108-117, 2001.
- GAGE, F. H. Mammalian neural stem cells. **Science**, Washington, DC, v.287, p.1433-1438, Feb. 2000.
- GALLACHER, L. et al. Identification of novel circulating human embryonic blood stem cells. **Blood**, Washington, DC, v.96, n.5, p.1740-1747, Sept. 2000.
- GRITTI, A.; VESCOVI, A. L.; GALLI, R. Adult neural stem cells plasticity and developmental potential. **J. Physiol.**, Paris, v.96, n.1/2, p.81-89, Jan. 2002.
- GROUND, M. D. et al. The role of stem cells in skeletal and muscle repair. **J. Histochem. Cytochem.**, New York, v.50, n.5, p.589-610, May 2002.
- GUSSONI, E. et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. **Nature**, London, v.401, p.390-394, 1999.
- LEE, J. Y. et al. Clonal isolation of muscle-derived cells capable of enhancing muscle regeneration and bone healing. **J. Cell Biol.**, New York, v.150, n.5, p.1085-1100, Sept. 2000.
- LIANG, L.; BICKENBACH, J. R. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. **Stem Cells**, Dayton, v.20, p.21-31, 2002.
- ODORICO, J. S.; KAUFMAN, D. S.; THOMSON, J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. **Stem Cells**, Dayton, v.19, p.193-204, 2001.
- PAGANO, S. F. et al. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. **Stem Cells**, Dayton, v.18, p.295-300, 2000.
- PERA, M. F.; REUBINOFF, B.; TROUNSON, A. Human embryonic stem cells. **J. Cell Sci.**, Cambridge, UK, v.113, p.5-10, 2000.
- ROBEY, P. G. Stem cells near the century mark. **J. Clin. Invest.**, Thorofare, v.105, n.11, p.1489-1491, June 2000.
- SILVEIRA, P. A. Hematopoiese: alguns aspectos. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v.22, p.5-6, 2000. Suplemento 5.
- SLACK, J. M. W. Stem cells in epithelial tissues. **Science**, Washington, DC, v.287, p.1431-1433, Feb. 2000.
- THOMSON, J. A. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**, Washington, DC, v.282, p.1145-1147, Nov. 1998.
- VAN INZEN, W. G. et al. Neuronal differentiation of embryonic stem cells. **Biochim. Biophys. Acta**, Amsterdam, v.1312, n.1, p.21-26, June 1996.
- VILLA, A. et al. Human neural stem cells in vitro: a focus on their isolation and perpetuation. **Biomed. Pharmacother.**, Paris, v.55, p.91-95, 2001.
- VOGEL, G. Can old cells learn new tricks? **Science**, Washington, DC, v.287, p.1418-1419, Feb. 2000.
- WATT, F. M.; HOGAN, B. L. M. Out of the Eden: stem cells and their niches. **Science**, Washington, DC, v.287, p.1427-1430, Feb. 2000.
- WEISSMAN, I. L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. **Science**, Washington, DC, v.287, p.1442-1446, Feb. 2000.