

# CÉLULAS-TRONCO E FATORES DE CRESCIMENTO NA REPARAÇÃO TECIDUAL

Ricardo Junqueira DEL CARLO<sup>1</sup>, Betânia Souza MONTEIRO<sup>2</sup>, Napoleão Martins ARGÔLO NETO<sup>2</sup>

## INTRODUÇÃO

A década de 90 foi marcada por importantes avanços nas pesquisas com terapia celular objetivando o tratamento de doenças hereditárias, auto-imunes e demais patologias com poucas perspectivas terapêuticas. Entretanto, até então, a terapia celular esteve restrita à utilização de células hematopoiéticas no tratamento de doenças hematológicas e onco-hematológicas.

A partir do início do século XXI, com o advento de novos conhecimentos sobre a plasticidade das células-tronco e com o surgimento de estudos científicos que sugeriram a *transdiferenciação direta ou indireta e diferenciação* dessas células, estas passaram a ter seu emprego considerado na terapia celular (HERZOG *et al.*, 2003; MEIRELLES *et al.*, 2006). Atualmente, a possibilidade de tratamento com células-tronco conquistou notoriedade devido ao seu inigualável potencial terapêutico e tornou-se a principal alternativa da terapia celular (LAI *et al.*, 2007).

No bojo destas descobertas encontram-se pacientes ávidos por tratamento de enfermidades com prognóstico desfavorável e o apelo da mídia para o incentivo às pesquisas com células-tronco. O governo Brasileiro recentemente abriu linhas de crédito para pesquisas na área de terapia reparativa de tecidos com células-tronco, entretanto, até o presente momento, a terapia aplicada com células-tronco embrionárias humanas é proibida no Brasil.

## Células-tronco

Em todos os animais vertebrados são encontrados dois tipos de células-tronco (CT): as células-tronco embrionárias (CTE) e as células-tronco adultas (CTA), recentemente também denominadas células-tronco somáticas.

As CTE podem ser obtidas do zigoto e da cavidade interna do pré-embrião (blastocisto). Embora as atuais técnicas de coleta dessas células sejam realizadas em pré-embriões não aptos para a implantação e nidação, por questões éticas e religiosas, as pesquisas utilizando CT de embriões humanos ainda não são permitidas em muitos países do mundo (YAMANAKA, 2007).

---

<sup>1</sup> Professor Titular de Cirurgia e Obstetrícia Veterinárias; Pesquisador bolsista produtividade CNPq. Diretor do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Viçosa e Membro da Comissão de Biotecnologia e Biossegurança do Conselho Federal de Medicina Veterinária. CRMV-MG 1759. E-mail: ricarlo@ufv.br

<sup>2</sup> Médico Veterinário. Mestre em Medicina Veterinária. Doutoranda da Universidade Federal de Viçosa.

No Brasil, a legislação permite a retirada dessas células de blastocistos para pesquisas *in vitro*, porém ainda não é permitida a aplicação terapêutica dessas células em humanos. Por este motivo, pouco se conhece sobre as interações moleculares e sinalização celular dessas células com outros tecidos orgânicos e os avanços científicos obtidos advêm de pesquisas com CTE de animais, como modelo biológico ao comportamento das CTE humanas.

Diferentemente das CTA, as CTE devem ser diferenciadas *in vitro* antes de sua implantação, pois os diferentes estímulos teciduais podem induzir a uma diferenciação desorganizada *in vivo*, originando tecidos neoplásicos (teratomas).

Estas especificidades estimularam as pesquisas com CTA, que podem ser coletadas de forma inócua, de quase todos os tecidos adultos, não infringindo questões éticas, morais ou religiosas. Não obstante, demonstrou-se que as algumas populações de CTA exibem propriedades de plasticidade semelhante às CTE, podendo originar tipos celulares de linhagem embriológica diferente da sua própria gênese (DE KRETZER, 2007). As possibilidades de utilização dessas células são tão amplas que relatos recentes demonstram a obtenção de CTE a partir da transdiferenciação indireta de CTA ectodermis (MEISSNER *et al.*, 2007; TAKAHASHI *et al.*, 2007).

### Diferenciação da CTA

A diferenciação das CTA é subordinada aos estímulos bioquímicos produzidos pelo tecido (nicho) ou meio de cultura no qual a célula está inserida. Tais estímulos, em sua maioria, decorrem da ação de peptídeos semelhantes a hormô-

nios, que como tais, regulam a atividade celular. Estes peptídeos são denominados de *fatores de crescimento* (FC) e podem ser produzidos autocrinamente pela célula alvo ou liberados através da membrana plasmática das células adjacentes, modulando a atividade celular (TAKAHASHI *et al.*, 2007).

Diferentemente dos hormônios, os FC possuem uma meia-vida curta e são secretados em pequenas concentrações por ampla variedade de tecidos. Atualmente, estão identificados mais de 130 FC, muitos deles associados ao sistema imunológico, recebendo a nomenclatura de citocinas.

Embora o mecanismo exato da ação dos FC, sobre a atividade das CTA, não esteja completamente elucidado, reconhece-se que estas células se diferenciarão no tipo celular do tecido no qual se encontram, mediante esse estímulo. Inicialmente, acreditava-se que as CTA originavam linhagens celulares diferentes apenas por transdiferenciação e diferenciação. Segundo estas teorias, as CTA, sob estímulos específicos, sofrem transformação estrutural e funcional, originando tipos celulares distintos (HERZOG *et al.*, 2003). Porém, outro estudo demonstrou que as CTA caracterizadas anteriormente como transdiferenciadas apresentavam padrão de fluorescência semelhante à célula somática do tecido sugerindo, na verdade, uma fusão celular (MCKINNEY-FREEMAN *et al.*, 2002; JACKSON *et al.*, 2004).

Assim, atualmente admite-se que a plasticidade das CTA pode ser explicada por transdiferenciação (ou de-diferenciação), diferenciação e também por  *fusão celular*, segundo a qual a CTA assume o padrão de expressão gênica da

célula adulta a qual se fundiu (HERZOG *et al.*, 2003; MEIRELLES *et al.*, 2006).

Na reparação óssea, as CTA recebem estímulos pró-mesenquimais, liberados diretamente pelos FC produzidos pelos tipos celulares envolvidos. Os principais FC envolvidos nesse processo são: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento vascular (EGF), as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e o fator de crescimento insulínico (IGF) (MACDONALD *et al.*, 2007). Estes FC estimulam, em maior ou menor grau, a organização do tecido conjuntivo, angiogênese, deposição de matriz extracelular, quimiotaxia de células osteoprogenitoras e formação do tecido de granulação. Desta forma, as CTA diferenciar-se-ão nos tipos celulares do tecido conjuntivo e ósseo. Entretanto, pouco se sabe sobre que sinalização celular determinará quais CTA migrarão ao sítio lesional ósseo para originar osteoblastos e quais se diferenciarão em fibroblastos.

No processo de cicatrização cutânea, o TGF- $\beta$ , ativinas, EGF, PDGF, fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), IGF e o fator de crescimento epidermal (EPGF) contribuem para a organização do tecido conjuntivo e formação de ceratinócitos (EMING *et al.*, 2008). À medida que o processo cicatricial avança, os estímulos mesenquimais são sobrepujados pelos estímulos ectodermis. O TGF- $\beta$  por exemplo, durante a fase aguda da inflamação, inibe a diferenciação de ceratinócitos. Entretanto, durante a fase de reepitelização, estimula a

migração dos ceratinócitos pela matriz de fibronectina neoformada. O EPGF, por outro lado, inibe a apoptose de ceratinócitos e diminui a resposta celular aos estímulos do TGF- $\beta$  e FGF.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o exposto, está estabelecido que os FC liberados tanto na reparação óssea quanto na cutânea são os mesmos. Mas, a plasticidade das CTA no tipo tecidual específico é dependente da interação destes FC liberados pelas células presentes no local da reparação; do sinergismo e antagonismo entre eles e da quantidade, intensidade e duração do estímulo produzido.

Elucidar como ocorre a sinalização celular para a diferenciação das CTA, permitirá avanços significativos na terapia reparativa de tecidos, por meio da aplicação de estímulos exógenos específicos sobre as células no local da lesão e em culturas celulares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DE KRETZER, D. Totipotent, pluripotent or unipotent stem cells: a complex regulatory enigma and fascinating biology. **Journal of Law and Medicine**. v.15, n.2, p. 212-218, 2007.
- EMING, S.A.; BRACHVOGEL, B.; ODORISIO, T.; KOCH, M. Skin homeostasis during inflammation: a role for nerve growth factor. **Histology and Histopathology**. v. 23, n. 1, p.1-10, 2008.
- HERZOG, E.L.; CHAI, L.; KRAUSE, D.S. Plasticity of marrow-derived stem cells. **Blood**. v.102, p.3483-3493, 2003.

JACKSON, K.A.; SNYDER, D.S.; GOODELL, M.A. Skeletal muscle fiber-specific green autofluorescence: potencial for stem cells engraftment artifacts. **Stem Cells**. n.22, p.180-187, 2004.

LAI, Y.; DROBINSKAYA, I.; KOLOSSOV, E.; CHEN, C.; LINN, T. Genetic modification of cells for transplantation. **Advanced Drug Delivery Reviews**. (2007). doi: 10.1016/j.addr.2007.08.039 (prelo).

MACDONALD, K.K.; CHEUNG, C.Y.; ANSETH, K.S. Cellular delivery of TGFbeta(1) promotes osteoinductive signalling for bone regeneration. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. v.1, n.4, p. 314-317, 2007.

McKINNEY-FREEMAN, S.L.; JACKSON, K.A.; CAMARGO, F.D. et al. Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v.99, n.3, p.1341-1346, 2002.

MEIRELLES, L.S.; CHAGASTELLES, P. C.; NARDI, N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. **Journal of Cell Science**. v.119, p.2204-2213, 2006.

MEISSNER, A.; WERNIG, M.; JAENISCH, R. Direct reprogramming of genetically unmodified fibroblasts into pluripotent stem cells. **Nature Biotechnology**. v. 25, p. 1177 – 1181, 2007.

TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. **Cell** (2007). doi:10.1016/j.cell.2007.11.019 (prelo).

YAMANAKA, S. Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. **Cell Stem Cell**. v. 1; p. 39–49, 2007.