

O USO TERAPÊUTICO DE CÉLULAS TRONCO

The therapeutic use of stem cells

Suelen Alves¹; Shirley Cottafava¹; Claudineia Almeida Ferro¹; Jaciara Aparecida Santos¹; Kelly Ferreira dos Santos¹; Daniela Zacarias Cipriano¹; Fernanda Frasson¹; Leoní Adriana de Souza Dias¹

¹ Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, SP.

Resumo: A importância da terapia com células tronco em diferentes patologias vem sendo estudada por muitos pesquisadores, uma vez que essas células são capazes de renovar e até mesmo de regenerar lesões, trazendo consigo um montante de benefícios para a saúde da sociedade. As células tronco são subdivididas em células troncos adultas (multipotentes) dando origem a uma linhagem celular mais delimitada, e células tronco embrionárias (totipotente), que são células capazes de dar origem a todas as linhagens celulares, sendo muito importante para estudos terapêuticos. O presente estudo teve como objetivo demonstrar o emprego de células tronco em doenças, tais como, infarto agudo do miocárdio, diabetes melittus, cirrose hepática, ataxia cerebelar e mal de Parkinson. Foi possível através das pesquisas verificar que os empregos das células tronco são eficazes para o tratamento de variadas doenças, mas ainda não é a primeira opção de tratamento, visto que a terapia celular ainda é recente. A pesquisa permite concluir que os tratamentos são promissores, e possui grande efetividade terapêutica, mas é pouco explorado pelos pesquisadores devido a questões éticas e religiosas.

Palavras-chave: Células tronco, Tratamento terapêutico; Estudos.

Abstract: The importance of stem cell therapy in different pathologies has been studied by many researchers, since these cells are able to renew and regenerate injuries, bringing with it an amount of benefits for the health of society. Stem cells are subdivided into adult stems cells (multipotent) giving rise to a more defined cell line, and embryonic stem cells (totipotent), which are cells capable of giving rise to all the cell lines, being very important to therapeutic studies. The present study aimed to demonstrate the use of stem cells in diseases, such as acute myocardial infarction, melittus diabetes, liver cirrhosis, cerebellar ataxia and Parkinson's disease. Was possible through the research finds that the jobs of stem cells are effective for the treatment of various diseases, but it is still not the first option of treatment, since the Cellular therapy is still recent. The research leads to the conclusion that the treatments are promising and have great therapeutic effectiveness, but is little explored by researchers due to religious and ethical issues.

Key-words: Stem Cells, therapeutic treatment; Studies.

INTRODUÇÃO

Centenas de células compõe o organismo do ser humano, desde o processo de fecundação onde a produção celular é muito intensa, até as células que dão origem a tecidos que formam os nossos órgãos. Essas células são denominadas de células tronco.

As células-tronco são definidas por sua grande capacidade de proliferação e autorrenovação. (Alves, Muotri, 2014 apud Zorzaneli, et al, 2017). Os cientistas as dividem em dois grandes grupos: as células-tronco embrionárias e as células-tronco

adultas (Rehen, Paulsen, 2009 apud Zorzanelli, et al, 2017). As primeiras derivam da massa celular de um embrião, com quatro ou cinco dias de fecundação, e são capazes de originar muitas variedades de células e tecidos. As células tronco adultas são constituídas em estágios posteriores do desenvolvimento e encontram-se em regiões diferenciadas do corpo, podendo gerar subtipos celulares de tecidos dos quais derivam. (Zorzanelli, et al, 2017)

As células troncos embrionárias têm como característica a pluripotência, e possuem a habilidade de se especializar em tipos celulares distintos. São encontrados nos primeiros dias de vida de um embrião, no blastocisto. Após o processo de fecundação até o quarto dia, as células tronco embrionárias, são capazes de dar origem a células neurológicas, musculares e sanguíneas, entre outras.

Identificadas no início dos anos 1980 em camundongos, as CTs embrionárias são extraídas de blastocistos, embriões pré-implantação compostos de dois tipos de células: aquelas que vão dar origem a placenta, e as que darão origem a todos os tecidos do indivíduo adulto as células do botão embrionário (Evans et al.,1981, apud PEREIRA, 2009).

E quando transplantadas em animais doentes, estas células derivadas das CTs embrionária foram capazes de avaliar os sintomas de diversas doenças, desde leucemia e doença de Parkinson até paralisia causada por lesão de medula espinal (Revisto por Downing et al.,2004, apud PEREIRA, 2009).

Em teoria, as CT podem ser multiplicadas, pois apresentam grande capacidade de proliferação e autorrenovação, e podem ser induzidas em laboratório com o objetivo de formar tipos celulares específicos. Assim, podem ser utilizadas na regeneração de tecidos, na chamada terapia celular (Pereira, 2008 apud Aragão, Bezerra, 2012).

Dentre os tipos celulares de células tronco, existem as células tronco mesenquimais, que são células multipotentes originárias da medula óssea, e podem ter a capacidade de originar tecidos semelhantes aos das células tronco embrionárias.

As células tronco mesenquimais se sobressaem por serem capazes de dar origem a tecidos mesodérmicos ou não. Também possui função de modulação imunológica; as células mesenquimais (MSC) são grandes secretoras hormonais e são muito importante no processo inflamatório por secretar substâncias de caráter anti-inflamatório (MONTEIRO, 2009).

As MSC caracterizam-se por ser uma população de células multipotentes capazes de se diferenciar e produzir qualquer tipo celular necessário num processo de

reparação, como osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, renais, cardíacas, dentre outras (PITTENGER et al., 1999 apud MONTEIRO et al., 2010).

De todas as linhagens de células-tronco somáticas estudadas até o presente momento, as MSC apresentam maior plasticidade, originando tecidos mesodermis e não mesodermis (MEIRELLES et al., 2006 apud MONTEIRO et al., 2010).

Qualquer população de células que satisfaça as seguintes características, independentemente do seu tecido de origem, é geralmente referida como MSC: morfológicamente, elas aderem ao plástico e se assemelham a fibroblastos, ou seja, são capazes de formar CFU-F *in vitro*; funcionalmente, elas têm capacidade de auto renovação e podem se diferenciar em pelo menos três tipos celulares da linhagem mesenquimal (osteoblasto, condroblasto e adipócito) ou endodermal (hepatócitos) ou ectodermal (neurônios) sob condições de cultura apropriadas (BARBOSA, 2014).

Através da pesquisa realizada por YAMANAKA foi possível identificar a reprogramação de células tronco adultas, onde as mesmas se transformaria em células pluripotentes, o que foi considerado um grande achado para ciência, uma vez que a pluripotência é uma característica exclusiva das células troncos embrionárias, permitindo que possam dar origem a qualquer tipo celular (MUOTRI, 2010).

Os experimentos originais de reprogramação celular, liderados pelo pesquisador japonês Shinya Yamanaka, surpreenderam a comunidade científica por quebrarem o dogma de que células especializadas do corpo humano teriam uma identidade vitalícia (Takahashi et al., 2007, apud MOUTRI, 2010).

A expressão forçada de um grupo de fatores de transcrição, genes relacionados ao estado pluripotente, tem a capacidade de redirecionar a identidade de células especializadas e representa uma forma extraordinária de demonstrar a flexibilidade celular. Essa volta induzida ao estágio embrionário pluripotente foi batizado de iPSC (do inglês, Induced Pluripotent Stem Cells). (MOUTRI, 2010).

No Brasil, a pesquisa com células-tronco embrionárias foi disciplinada pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, conhecida como Lei de Biossegurança. O artigo 5º da lei permite, com restrições, a manipulação de embriões humanos, produzidos por fertilização *in vitro*, para a coleta de células-tronco. Posteriormente, foi regulamentada pelo Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, que definiu como “embriões inviáveis” aqueles com alterações genéticas comprovadas que impedem o desenvolvimento por ausência de clivagem. (DINIZ, AVELINO, 2009). Isso revela que

só é permitido o uso das células a partir de embriões cultivados *in vitro* que após pesquisas, não poderão ser utilizados para fins reprodutivos (DINIZ, 2008).

Pouco depois, em maio de 2005 o Procurador Geral da República ao defender que “a vida humana acontece na, e a partir da fecundação” (DINIZ, 2008) ajuizou a Ação Direta e Inconstitucionalidade (ADIn) 3.510, discordando do artigo 5º da lei de biossegurança, considerando que todo o ser humano tem direito a vida, e ao fazer uso das células troncos para fins distintos, está impossibilitando que o embrião possa ser desenvolvido.

A primeira linhagem de células brasileira foi produzida em 2008 pela Universidade de São Paulo após um investimento de 24 milhões em pesquisa pelo Ministério da Saúde seguidamente da confirmação da contraposição do artigo 5º da Lei n.º 11.105/2005 pelo Supremo Tribunal Federal (STF), ato que gerou grande revisão e ainda gera conflitos em questões relacionadas ao aborto e devida proteção e defesa de embriões e fetos humanos e a ética das pesquisas científicas no país, já que a partir da fusão das células, 14 dias após a fertilização seja ela *in vitro* ou *in vivo* já inicia o processo de estrutura que se dá na formação nervosa (DINIZ, 2008).

Com envelhecimento natural, nossas células e órgãos vão perdendo suas funções, e com o passar dos anos os mesmos sofrem perdas irreversíveis. Com o avanço da tecnologia e o aumento de estudos científicos sobre o emprego de células tronco, é possível reverter ou reparar estes danos que sofremos ao longo dos anos, seja eles causados por envelhecimento ou por lesões no tecido.

O objetivo deste estudo foi mostrar a terapia celular utilizando células tronco no tratamento de infarto agudo do miocárdio, cirrose hepática, ataxia cerebelar, mal de Parkinson e diabetes mellitus.

METODOLOGIA

O trabalho foi realizado através de análise de revisão de literatura que utilizou artigos publicados entre os anos 2008 a 2018, indexados nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO e Pubmed. Foram excluídos os artigos que não estiveram disponíveis na íntegra e àqueles publicados em idiomas diferentes do português. O estudo inclui desde aspectos gerais sobre as células tronco, suas aplicações nas diferentes patologias e resultados.

Terapia de células tronco no infarto agudo do miocárdio.

A ciência nos traz a esperança, por meio de suas tecnologias, inovações e avanços, permitindo regenerar vidas, atualmente com a terapia de células-tronco para reparação do músculo cardíaco, lesionado devido ao infarto agudo do miocárdio, vem possibilitando a regeneração do tecido muscular do coração. O infarto agudo do miocárdio é causado pelo acometimento de artérias coronárias, que tem suma importância na irrigação sanguínea do miocárdio e dos demais músculos cardíacos, essa falta de circulação correta do sangue leva a uma inflamação do tecido muscular do coração e conseqüentemente necrose tecidual (Oliveira, 2009).

A tecnologia trouxe a descoberta de grande importância para o tratamento do IAM (infarto agudo do miocárdio), uma vez que essa técnica é promissora, e garante uma recuperação mais rápida ao paciente. A técnica utilizada para IAM, é feita através da terapia celular com células-tronco adultas (mesenquimais), obtidas através da punção da medula óssea, as mesmas são injetadas no tecido lesionado, a injeção intramiocárdica com células mesenquimais, melhoram a função cardíaca gera vida celular, regenera o músculo cardíaco, as células utilizadas nesse procedimento são células multipotentes que possuem a capacidade de se diferenciar em cardiomiócitos, que são células exclusivas do coração que promovem a regeneração (Oliveira, 2009).

Essa terapia com células-tronco tem obtidos diversos resultados positivos, comparado com transplante de coração que possui alta dificuldade e bastante incompatibilidade entre o doadores e o receptor, podendo gerar prejuízos ao paciente, por outro lado a terapia com células-tronco mesenquimais, que são células imunocompatíveis traz mais benefícios ao paciente que passa por essa terapia celular (Oliveira, 2009).

Uso terapêutico de células tronco em cirrose hepática

O transplante de células de células tronco mesenquimais pode ser visto com uma nova opção terapêutica para o tratamento de cirrose hepática, substituindo o transplante hepático ortotópico, que é o tratamento mais utilizado para as fases finais da doença, embora sua realização possua restrições (ZHANG, 2018).

A cirrose hepática é uma das doenças mais comuns que acomete o fígado. Por ser uma doença crônica e irreversível, causa lesões nos tecidos do fígado, ocasionando nódulos de regeneração e desordem das células hepáticas. Esses danos fazem com que o fígado deixe de funcionar de forma regular e tenham os seus tecidos substituídos por

tecidos fibróticos (RUI, 2014). O crescimento progressivo e difuso do tecido conectivo fibroso conduz o fígado a apresentar um aspecto nodular, levando à interrupção da arquitetura geral normal deste órgão, e progredindo para cirrose. Com o avanço da cirrose hepática, ocorrências secundárias podem ocorrer, tais como o aumento da pressão portal, hemorragia visceral, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal, e peritonite bacteriana (HEIDELBAUGH; BRUDERLY, 2006 apud RUI, 2014).

Células-tronco hepáticas foram identificadas em fígado fetal e maduro. Durante o desenvolvimento embrionário, as células dentro do broto do fígado são reconhecidas como hepatoblastos que são bipotentes, dando origem tanto aos hepatócitos quanto às células epiteliais dos ductos biliares (Zhang, Yongting et al 2018 nossa tradução).

As BM-MSCs são capazes de se diferenciar em células hepáticas e recuperar a função hepática, indicadas pelo apoptose de células estreladas hepáticas, expressão gênica reduzida do fator de crescimento transformador (TGF) β 1 e alfa-actina do músculo liso (α -SMA). AD-MSCs, que são mais imunocompatíveis e mais fáceis de isolar do que as BM-MSCs, têm um papel protetor contra a fibrose hepática. As UC-MSCs apresentam um perfil imunológico mais benéfico e um potencial imunossupressor global mais forte do que as BM-MSCs (ZHANG, YONGTING, et al 2018 nossa tradução).

A utilização de células tronco mesenquimais para o tratamento de cirrose hepática possui resultados eficazes, porém uso desta técnica ainda entra em conflito com aspectos éticos e os efeitos colaterais a esse transplante ainda não podem ser medidos (ZHANG, 2018).

Tratamento de Diabetes Mellitus utilizando células tronco

Cientistas da Universidade de Miller School of Medicine de Miami, apontam que células tronco presentes no pâncreas possuem a capacidade de recuperar as células pancreáticas produtoras de insulina (QADIR, 2018).

O estudo consiste em regenerar as células betas que sofreram destruição autoimunes, utilizando-se de células tronco que farão o papel da regeneração. Essa descoberta beneficiará tanto portadores de diabetes tipo I, como também portadores de diabetes tipos II (QADIR, 2018).

Células β de embriões com 8,5 dias secretam PDX-1, o qual é responsável pelo controle glicêmico estimulando a secreção de insulina. Alguns hormônios, como o peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1), estimulam a expressão do PDX-1 e também apresenta

ação direta sobre as células β induzindo a secreção e a biossíntese de insulina. Além disso, GLP-1 atua na diferenciação, proliferação de células β , além de diminuir o índice de apoptose nestas células (GALLEGO, Francine Quintanilha, 2014).

Apresentamos evidências adicionais de que as células ALK3 + geneticamente marcadas dentro do hNEPT têm potencial de diferenciação em múltiplas linhas. As células do tipo progenitor podem ser classificadas usando ALK3 e o receptor purinérgico P2Y1 (P2RY1), que validamos como um marcador de superfície substituto para células que expressam PDX1. As células P2RY1+/ ALK3bright + podem ser cultivadas em condições definidas, responder à BMP-7 expandindo e depois se diferenciar em múltiplos tipos de células pancreáticas após a retirada da BMP-7, incluindo o peptídeo C / NKX6.1 / PDX1 células. As análises qRT-PCR e sequenciamento de RNA (RNA-seq) confirmam a ativação transcricional induzida por BMP-7 do inibidor de genes de ligação / diferenciação (ID) associados à proliferação de células progenitoras, bem como a regulação positiva de marcadores de diferenciação de todas as linhagens pancreáticas após a retirada da BMP-7 (QADIR, Mirza Muhammad Fahd. et al. 2018 tradução nossa).

Os estudos realizados visam aumentar a produção dessas células tronco pancreáticas através de células tronco embrionárias, pluripotentes, adultas etc. (10). Com a possibilidade de regeneração de células beta através de células tronco, portadores de diabetes tipo I / tipo II terão a opção de optar por um tratamento que não seja a utilização de insulina.

Uso de células tronco na ataxia cerebelar

Ataxias cerebelares é um conjunto de diferentes distúrbios neurológicos, que afetam com maior relevância o cerebelo causando a perda avançada da coordenação motora. É possível que seja hereditárias ou adquiridas e tenha mais de 60 subtipos genéticos como a Ataxia de Friedreich, Ataxia telanglectasia e Ataxia espinocerebelares de poliglutamina autossômica dominante que são as mais analisadas (WONG, 2018).

Os distúrbios são incuráveis e causados pela perda de função progressiva e destruição das células de Purkenje. Porém, há estudos realizados em pacientes com ataxias, utilizando das células tronco pluripotentes para a superação do quadro (WONG, 2018).

Os estudos permitiram a reprogramação de células somáticas humanas em células tronco pluripotentes induzidas (IPSCS), já que as de pacientes com ataxias podem

ser diferenciadas ao subgrupo neural e outras células afetadas. Também poderá ser utilizado para o estudo de alto rendimento de drogas *in vitro*. As células de Purkinje, no entanto são frágeis na ataxia cerebelar, porém são difíceis de realizar o seu cultivo *in vitro* por ser tão complexa (WONG, 2018).

As células tronco pluripotentes induzidas tem o propósito de similar o fenômeno *in vitro* da formação da embriogênese humana e neurônios cerebelares. Como o estudo ainda é muito limitado, as células cultivadas são utilizadas para estudos sobre o surgimento e desenvolvimento da doença e a degeneração cerebelar em ataxias (WONG, 2018).

Uso de células tronco no tratamento do Mal de Parkinson

As células tronco podem ser aproveitadas para reparação de doenças degenerativas, como por exemplo mal de Parkinson, que é uma doença crônica neurológica provocada pela falta de transmissão de neurônios dopaminérgicos. A origem da causa da doença é desconhecida, porém desconfia que a mesma pode advir de fatores genéticos e ambientais (SOUZA, 2018).

Os pesquisadores geraram as células iPS a partir de células da pele e do sangue, tanto de pacientes saudáveis quanto de pacientes com Doença Parkinson. Em seguida, mantiveram essas células vivas em laboratório e as induziram a se transformarem em células progenitoras dopaminérgicas, ou seja, em células neurais com capacidade de produzir dopamina. O próximo passo foi então transplantar tais células em um modelo de Doença de Parkinson em macacos. Como resultado, foi observada melhora nos movimentos espontâneos dos animais após o transplante destas células-tronco, além de não serem encontrados tumores até 2 anos após o procedimento (RIBEIRO, 2017).

Porém, nos estudos pré-clínicos, os efeitos positivos demonstrados com relação à possível reposição dos neurônios dopaminérgicos, a preservação do circuito neural e a amenização dos sintomas, apresentam questionamentos que precisam ser pesquisados antes que se estabeleça a terapia celular como alternativa para tratamento em pacientes com essa doença (PEREIRA et al., 2007 apud PEREIRA, Liana Costa 2012).

Para se candidatar ao tratamento com células tronco induzidas, é essencial que o paciente já tenha realizado todos os tipos de tratamentos convencionais, visto que os efeitos colaterais do tratamento são desconhecidos, e o paciente assumas os riscos que o tratamento poderá lhe causar (RIBEIRO, 2017).

Uso de células tronco no tecido epitelial

A pele contém seu próprio suprimento de células tronco especializadas, o que permite que a epiderme seja constantemente renovada ao longo de nossas vidas, com células se transformando aproximadamente a cada mês. Isso também permite que os cientistas cultivem enxertos em cultura, simplesmente pegando uma pequena amostra. (Devlin, 2017)

A realização de enxertos pode se aplicar em diversas doenças que atinge o tecido epitelial, podendo reverter quadros como epidermólise bolhosa juncional (JEB), uma séria doença causada por mutações de genes que é na maioria das vezes letal ou desenvolve graves feridas que leva ao câncer de pele.

Uma criança Síria de 7 anos, refugiada na Alemanha, apresentava geneticamente a doença acima. No seu caso, 80% de seu corpo já estava em estado avançado de feridas infectadas e constantemente recebia doses de morfina para conviver com a dor. Tentativas foram realizadas anteriormente, como a inserção de enxerto com a pele paterna, porém foi rejeitada e como última tentativa, os médicos alemães acionaram ajuda de cientistas italianos, que desenvolveram a técnica de pele saudável em laboratório.

Foi aplicada na criança como uma colcha de retalho, a pele desenvolvida através do restante de pele saudável do paciente e após dois anos a criança síria estava bem e já não necessitava de tratamento como antes.

As células geneticamente modificadas no enxerto incluem células-tronco da pele especializadas que significam que uma vez que o transplante foi integrado, ele foi capaz de renovar e sustentar a pele saudável. (Devlin, 2017)

No futuro, se o tratamento se mostrar seguro a longo prazo, os cientistas acreditam que a abordagem poderia ser usada para tratar doenças de pele menos severas. (Devlin, 2017)

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu conhecer a importância do uso das células tronco nas diferentes patologias, bem como a eficácia comprovada das mesmas. Foi possível observar que há um aumento na utilização de terapias com células tronco.

A utilização de células tronco na terapia de doenças à cerca de diversos fatores como neuronais, imunológicos, cardíacos, hepáticos, possuem grande eficácia comprovada na cura e na terapêutica destas patologias, nas doenças de caráter neurológico como o mal de Parkinson as CTS promovem significativa melhora nos movimentos

voluntários estudados em macacos, Nas doenças cardíacas, como foi apresentada a terapêutica para infarto agudo do miocárdio, as células tronco mesenquimais promovem a regeneração do tecido do musculo do miocárdio que foi lesionado; Em doenças caracterizados por lesões causadas no fígado, como a cirrose hepática, as células mesenquimais são capazes de regenerar as células hepáticas, melhorando a funcionalidade do fígado. Na diabetes melittus doença de origem imunológica, cientistas comprovaram in vitro há possibilidade de regeneração de células betas que fazem a produção de insulinas. Na ataxia cerebelar doença onde há a perda dos movimentos motores células tronco pluripotentes induzidas são capazes de regenerar células Purkenje, provendo assim a melhora do quadro clinicas. Na medicina as CTs são muito importantes para o tratamento das patologias, sendo que estas células são capazes de regenerar qualquer tecido que esteja lesado, promovendo a melhora ou recuperação total do mesmo, é tecnologia promissora pois devido as suas funções imunomodadoras e imunossupressoras os riscos de rejeição são mínimos, garantindo assim um tratamento com alto indice de eficácia

REFERÊNCIAS

1. ALVES, Endrigo Gabellini Leonel. Isolamento e cultivo de células tronco mesenquimais extraídas do tecido adiposo e da medula óssea de cães. *Cienc. anim. bras.* Goiânia, v. 18, p. 1-14, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cab/v18/1809-6891-cab-18-e34050.pdf>>. Acessado em: 08 maio 2018.
2. ARAGÃO, Maria Alzira do Carmo. BEZERRA, Francisco Taiã Gomes. Brasil e as pesquisas com células tronco: visão geral. *Revista da Biologia. Vale do Aracaú*, v. 9. P. 12-15, dez. 2012. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/revista/node/132>>. Acessado em: 18 mar. 2018.
3. BARBOSA, Tatiane Bortolin. Estudo da eficiência de colônias in vitro obtas a partir da polpa dental humana. 25 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba.
4. DEVLIN, Hanna. Cientistas desenvolvem pele de substituição para menino que sofre de desordem genética devastadora. *Revista The Guardian*, Reino Unido, nov. 2017.
5. DINIZ, Débora. AVELINO, Daniel. Cenário internacional da pesquisa em células-tronco embrionárias. *Rev. Saúde Pública. Brasília*, v. 43, n. 3, p. 541-547, nov. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n3/414.pdf>>. Acessado em: 11 maio 2018.
6. GALLEGO, Francine Quintanilha. Análise morfológica das células beta-pancreáticas de ratas diabéticas em diferentes idades de vida. 76 f. Dissertação (Mestrado em

Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, Botucatu.

7. MONTEIRO, Betânia Souza et a. Células-tronco mesenquimais. *Ciência Rural*. Santa Maria, v. 40, n. 1, set. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n1/a409cr1878.pdf>>. Acessado em: 18 mar. 2018
8. MUOTRI, Alysson Renato. Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas. *Estudos avançados*. v. 24, n. 70, p. 71-79, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v24n70/a05v2470.pdf>>. Acessado em: 11 maio 2018.
9. OLIVEIRA, Daniela Mara. CAMPOS, Alexandre Holthausen. Uso terapêutico de células-tronco em Cardiologia. *Einstein*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 229-236, abr. 2009. Disponível em: <<http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/920-Einsteinv7n2p229-36.pdf>>. Acessado em: 24 mar. 2018.
10. PEREIRA, Liana Costa. QUEIROZ, Paulo Roberto. Terapia celular em tratamento de doenças do sistema nervoso. *Universitas: Ciências da Saúde*. Brasília, v. 11, n. 1, p. 29-41, jan. / jun. 2013. Disponível em: <<https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/viewFile/1782/2050>>. Acessado em: 11 maio 2018.
11. PEREIRA, Lygia da Veiga. Células tronco – promessas e realidade da terapia celular. *Caderno de história da ciência*. São Paulo, v. 2, n. 2, p. 49-56, mar. 2010. Disponível em: <<https://bibliotecadigital.butantan.gov.br/arquivos/29/PDF/v5n2a05.pdf>>. Acessado em: 18 mar. 2018.
12. QADIR, Mirza Muhammad Fahd. et al. P2RY1/ALK3-Expressing Cells within the Adult Human Exocrine Pancreas Are BMP-7 Expand and Exhibit Progenitor-like Characteristics. *Cell Reports*. Miami, v. 22, p. 2409-2420, fev. 2018. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(18\)30174-8.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(18)30174-8.pdf)>. Acessado em: 18 mar. 2018.
13. Ribeiro, Patrícia de Carvalho. Células-tronco para o tratamento da doença de Parkinson. *Nanocell News*. Belo Horizonte, 27 de set. de 2017.
14. RUI, Leandro Almeida. Avaliação da terapia celular utilizando células-tronco mesenquimais para o tratamento de cirrose hepática em ratos Wistar. 142 f. Dissertação (Mestre em Ciências - Programa de pós-graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo.
15. SOUZA, Cheylla Fabricia M. A doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma revisão da literatura. *Revista Neurociência*. Mossoró, v. 19, p. 718-723, 2011. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%20004/570%200revisao.pdf>>. Acessado em: 11 maio 2018.

16. WONG, Maggie M. K. et al. Recent advances in modelling of cerebellar ataxia using induced pluripotent stem cells. *J Neurol Neuromedicine*. Oxfor, v. 10 p. 11-15, jul. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558869/pdf/emss-73574.pdf>>. Acessado em: 20 abr. 2018.

17. ZHANG, Yongting et al. Mesenchymal stem cells: potential application for the treatment of hepatic cirrhosis. *Stem Cell Research & Therapy*. v. 9, p. 1-7, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845383/pdf/13287_2018_Article_814.pdf>. Acessado em: 10 maio 2018.

18. ZORANELLI, Rafaela Teixeira et al. Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. *História, Ciências e Saúde*. Manguinhos, v. 24, n. 1, p. 129-144, jan./mar. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v24n1/0104-5970-hcsm-S0104-59702016005000026.pdf>>. Acessado em: 20 abr. 2018.