

TÉCNICAS EXPERIMENTAIS PARA MELHORAR COMPATIBILIDADE DE TRANSPLANTES AUTÓLOGOS E ALOGÊNICOS EM TERAPIA CELULAR

André Luiz Alcântara Reis

and99luiz@outlook.com

Beatriz Essenfelder Borges

biaessenfelder@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: transplante; células-tronco; terapia celular; compatibilidade; HLA; edição genética.

RESUMO: Introdução: o uso de células-tronco na prática clínica é comum em diversos países. Atualmente, o transplante autólogo é mais utilizado, mas apresenta dificuldades, dentre elas, a principal é a baixa segurança relacionada à ativação de oncogenes. Por conta disso, diversos pesquisadores buscam aumentar a compatibilidade de transplantes alogênicos, visando produzir uma população de células-tronco compatíveis com grande parte da população. As células-tronco são células com alta capacidade de renovação e proliferação. Sua divisão é assimétrica, resultando em uma célula idêntica à mãe e uma célula com marcadores específicos para futura diferenciação. Existem três frentes na pesquisa com células-tronco: a primeira visa a utilização de células-tronco embrionárias; a segunda, células-tronco induzidas à pluripotência; e a terceira, células-tronco mesenquimais. A terapia celular é o ramo da medicina que utiliza esses conhecimentos para a prática clínica, no entanto, ela não é considerada eficaz a longo prazo, com grande diversidade nos benefícios e resultados entre diferentes pessoas e pouca durabilidade. Por isso, pesquisadores desenvolveram técnicas experimentais visando melhorar os índices de sucesso. **Objetivos:** verificar quais são as técnicas mais recentes que visam melhorar o uso clínico de células-tronco na terapia celular, discutindo sobre sua utilidade, benefícios e riscos. **Métodos:** para esta pesquisa, foi realizado um levantamento de dados bibliográficos. Este tipo de pesquisa foi escolhido pois apresenta um panorama geral sobre o tema abordado, trazendo informações de maneira concisa e clara. Foram utilizados 12 artigos, sendo 7 relacionados a pesquisas experimentais com células-tronco, 4 artigos de revisão sobre células-tronco, terapia celular e medicina regenerativa e 1 artigo sobre revisão integrativa. Os artigos são datados de 2010 a 2019, sendo que os artigos utilizados para discussão são datados de 2017 a 2019. As bases de dados foram Pubmed, ScienceDirect e Scielo.

Foram utilizados, também, 3 livros contendo informações básicas necessárias para compreensão dos artigos, sendo estes datados de 2013 a 2016, que foram utilizados como base para a revisão de literatura. **Resultados:** foram encontrados 7 artigos relacionados ao tema. Através da leitura desses artigos, foi verificado que a maior parte das pesquisas tem como base a utilização da edição genética buscando diminuir a imunogenicidade dos enxertos, com uma pesquisa que verifica a possibilidade do pré-condicionamento da célula ou do tecido, buscando favorecer a interação entre as células-tronco e o tecido receptor. ARGANI (2019) discute sobre o uso da engenharia genética dentro da medicina regenerativa, com foco em transplantes autólogos. Segundo o autor, é possível editar e realizar o autotransplante de células-tronco para cura de doenças genéticas do sistema de diferenciação das células sanguíneas. A técnica de transplantes autólogos tem como base induzir a pluripotência, cultivando as células-tronco em laboratório até sua diferenciação, implantando-as no paciente na sequência. No entanto, alguns autores indicam que essa técnica não é segura, e por isso buscam o uso do transplante alogênico, ou seja, proveniente de outro doador. DANIEL-MORENO, et al (2019) discute sobre os benefícios e riscos desse transplante, focando na dificuldade em encontrar pacientes com HLA compatível. As células não-compatíveis são reconhecidas como estranhas ao organismo e destruídas pelo sistema imune do paciente receptor. DEUSE, et al (2019) propõe a adição do gene CD47 nas células em cultura, de forma a criar um transplante sem imunogenicidade e com baixa chance de rejeição. Entretanto, essas células podem ser destruídas por natural killers e possuem altas chances de formação de tumor. GORNALUSSE, et al (2017) editaram o gene B2M, de forma que a célula expressasse somente o HLA-E de forma controlada. Com isso, o sistema imune não reconhece o transplante como estranho. No entanto, essa edição impede a ação apresentadora de antígeno do HLA, tornando o transplante pouco seguro. Por conta disso, foi considerada necessária a inclusão de um gene suicida, o gene TK. LIANG, et al (2018) também utilizaram o gene TK, construindo uma conexão com o gene CDK1, complexo que denominaram Sistema de Segurança Celular. Esse sistema só é ativado na presença de uma droga indutora, fazendo com que a divisão celular resulte em apoptose. Assim, é possível manter um transplante com baixa imunogenicidade sem o risco de tumorigênese. A pesquisa de XU, et al (2019) apresenta uma estratégia dividida em duas etapas: a primeira consiste na indução de homozigose em células com HLA heterozigoto, diminuindo o número de doadores necessários para criação de um transplante com alta compatibilidade; a segunda, na exclusão do HLA-A e HLA-B em conjunto com a manutenção de um único haplótipo de HLA-C, impedindo a ação linfocitária e mantendo a ação apresentadora de antígenos na célula. Os autores apontam que essa técnica pode aumentar a compatibilidade dos enxertos em até 90% para diferentes grupos étnicos. A pesquisa ainda deve entrar em testes clínicos para verificação do risco de tumorigênese. EZQUER, et al (2017) apresenta uma abordagem histológica,

utilizando a reprogramação genética como forma de modular o enxerto a possuir maior resistência ao microambiente hostil do tecido receptor. Essa técnica deve ser utilizada após um processo de preparação do paciente, tentando manter seu organismo receptivo ao enxerto, seja através de tratamentos que diminuam as chances de apoptose ou através de imunossupressão. **Conclusão:** apesar das tentativas dos autores em identificar métodos e técnicas que possam diminuir os problemas relacionados à terapia celular, nenhum tipo de terapia clínica é completamente seguro. Em todas as estratégias analisadas, o risco de formação de tumores ainda é a principal barreira para a aplicação clínica satisfatória da edição genética. No entanto, através da junção de diferentes estratégias, é possível obter resultados bastante satisfatórios. As técnicas estão em um nível extremamente avançado, onde somente através de testes clínicos poderemos conhecer futuros problemas que tais experimentos podem trazer para, dessa forma, avalia-los e, então, encontrar novas soluções, visando a melhora na qualidade de vida do paciente e mantendo o avanço da ciência.

REFERÊNCIAS:

- ABBAS, A. K.; LITCHMANN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ACERO, L. Internacionalização, ciência e saúde: a medicina regenerativa global e os mercados paralelos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 433–440, 2015.
- ARGANI, H. Genome Engineering for Stem Cell Transplantation. **Experimental and Clinical Transplantation**, v. 17, n. Suppl 1, p. 31–37, 2019.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- DANIEL-MORENO, A. et al. CRISPR/Cas9-modified hematopoietic stem cells—present and future perspectives for stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, p. 1, 2019.
- DEUSE, T. et al. Hypoimmunogenic derivatives of induced pluripotent stem cells evade immune rejection in fully immunocompetent allogeneic recipients. **Nature Biotechnology**, v. 37, n. 3, p. 252–258, 2019.
- EZQUER, F. E. et al. Two complementary strategies to improve cell engraftment in mesenchymal stem cell-based therapy: Increasing transplanted cell resistance and increasing tissue receptivity. **Cell Adhesion and Migration**, v. 11, n. 1, p. 110–119, 2017.
- GORNALUSSE, G. G. et al. HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 8, p. 765–772, 2017.

LIANG, Q. et al. Linking a cell-division gene and a suicide gene to define and improve cell therapy safety. **Nature**, v. 563, n. 7733, p. 701–704, 2018.

RAMÍREZ, P. H. ¿Es realmente útil el tratamiento con la terapia celular regenerativa? **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 33, n. 1, p. 1–13, 2017.

RODRIGUES, M.; BLATTNER, C.; STUPPIA, L. Amniotic Fluid Cells , Stem Cells , and p53: Can We Stereotype p53 Functions? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 1–15, 2019.

SCOTT, G. F.; BARRESI, M. J. F. **Developmental Biology**. 11. ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2016.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Revisão integrativa: o que é e como fazer? **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010.

TROUNSON, A.; BOYD, N. R.; BOYD, R. L. Toward a Universal Solution: Editing Compatibility into Pluripotent Stem Cells. **Cell Stem Cell**, v. 24, n. 4, p. 508–510, 2019.

XU, H. et al. Targeted Disruption of HLA Genes via CRISPR-Cas9 Generates iPSCs with Enhanced Immune Compatibility. **Cell Stem Cell**, v. 24, n. 4, p. 566–578.e7, 2019.