

USO DE CÉLULAS TRONCO ASSOCIADAS AO BLOQUEIO DE AUTOIMUNIDADE NO TRATAMENTO DE DIABETES *MELLITUS* TIPO I

USE OF STEM CELLS ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE BLOCK IN THE TREATMENT OF TYPE I DIABETES MELLITUS

¹ Jaqueline Barros de Freitas

² Francis Fabian dos Santos Souza

³ Rafaela dos Santos de Jesus

⁴ Walker Nonato Ferreira Oliveira

¹ Biomédica formada pela UNIFAN; Feira de Santana – Bahia
E-mail: jaquelinebarrosdefreitas@gmail.com

² Biomédico formado pela UNIFAN; Feira de Santana – Bahia
E-mail: fabian.francis91@gmail.com

³ Biomédica formada pela UNIFAN; Feira de Santana – Bahia
E-mail: rafavh9@gmail.com

⁴ Doutor em Ciências da Saúde, e professor da UNIFAN; Feira de Santana-Bahia E-mail: walkernonato@hotmail.com

RESUMO

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 é uma doença autoimune, em que o sistema imunológico ataca as células β , fazendo com que o pâncreas libere pouca ou não libere insulina, resultando no aumento glicêmico. Dessa maneira, a pesquisa traz como objetivo analisar, através da literatura, a utilização das células-tronco associadas ao bloqueio da autoimunidade, como alternativa terapêutica no diabetes mellitus tipo 1. Trata-se de uma pesquisa integrativa qualitativa realizada por meio de revisão de literatura, onde por meio dos descritores: “diabetes *mellitus* tipo 1”, “diabetes mellitus *type*”, “células tronco”, “*stem cell*”, e “autoimunidade”, os textos para análise foram selecionados nas seguintes bases de dados: Pubmed, *Scientific Eletronic Library On-line* (SCIELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e periódicos CAPES. Observou-se através dos achados que a utilização de células-tronco como tratamento do DM1, tem a função de regenerar as células β associadas ao bloqueio da autoimunidade, melhorando consideravelmente a função das células β em pacientes com DM1. Viu-se que as células tronco embrionárias, adultas, mesenquimais, e hematopoiéticas, são utilizadas como alternativas possíveis para o tratamento da DM1, sendo pontuado que o transplante realizado com as células tronco hematopoiéticas autólogas são as mais utilizadas, pela sua efetiva regeneração das células β .

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 1. Diabetes mellitus *type*. Células tronco. *Stem cell*. Autoimunidade.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus is an autoimmune disease, in which the immune system attacks beta cells, causing the pancreas to release little or no insulin, resulting in an increase in glycemic levels. Thus, the research aims to analyze, through the literature, the use of stem cells associated with the blockade of autoimmunity, as a therapeutic alternative in type 1 diabetes mellitus. This is a qualitative integrative research carried out through a literature review, where by means of the descriptors: “diabetes mellitus type 1”, “diabetes mellitus type”, “stem cells”, “stem cell”, and “autoimmunity”, the texts for analysis were selected from the following databases: Pubmed, Scientific Eletronic

Online Library (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), and CAPES journals. It was observed through the findings that the use of stem cells as a treatment for DM1, has the function of regenerating the beta cells associated with the blockade of autoimmunity, considerably improving the function of B cells in patients with DM1. It was seen that embryonic, adult, mesenchymal, and hematopoietic stem cells are used as possible alternatives for the treatment of DM1, and it was pointed out that the transplant carried out with autologous hematopoietic stem cells are the most used, due to their effective cell regeneration B.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus. Stem cells. Stem cell. Autoimmunity.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizado pela hiperglicemia, decorrente da deficiência de secreção insulínica, destruição das células beta pancreáticas (produtoras de insulina), a ação e secreção da insulina. Está associado a danos e falência de vários órgãos, principalmente, olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. É considerado um conjunto de doenças crônicas, causadoras dos principais fatores de morte no Brasil, sendo um problema de saúde pública, classificado em tipo I e II (VOLTARELLI, 2009).

O Brasil ocupa a 4ª posição entre os países com maior prevalência dessa doença, com 13,4 milhões de casos, correspondendo a cerca de 6,5% da população na faixa etária entre 20 a 79 anos de idade. Estima-se ainda que 382 milhões de pessoas em todo o mundo poderão vir a ser diabéticos, e o diabetes tipo 1 (DM 1) é responsável por cerca de 5 a 10% do diabetes (IDF, 2013).

O DM1 é causado por hiperglicemia decorrente da deficiência de insulina por destruição das células β , que resulta em resistência insulínica, consistindo no acúmulo de glicose no sangue pela dependência de insulina. Sendo mais comum em crianças e adolescentes, mas em casos raros e isolados pode ocorrer em adultos. Esse tipo de diabetes resulta da destruição autoimune, mediada por células T, das células Beta (B) pancreáticas das ilhotas produtoras de insulina, levando a sua deficiência. Quando não há o processo de autoimunidade, define-se como idiopática, onde não há causa definida (LUZ; MOREIRA, 2016).

Nos pacientes com DM1, o processo de autodestruição se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico da doença. Com isso, dependendo da idade do diagnóstico, cerca de 70%-90% da massa de células β já foi destruída quando os primeiros sintomas de hiperglicemia aparecem (LUZ; MOREIRA, 2016).

Tanto as células imunes inatas quanto as células imunes adaptativas são consideradas envolvidas nos eventos imunológicos do DM1, como células dendríticas, macrófagos, células assassinas naturais (NK), células NKT, células B, bem como células T que incluem células T CD4 + e células T CD8 +. A imunopatologia de pacientes com DM1 de início recente demonstrou que células T citotóxicas CD8 +, células T CD4 + e macrófagos estão presentes nos infiltrados de ilhotas em pacientes com DM1 (CIERPKA-KMIEC; WRONSKA; KMIEC, 2019).

A autoimunidade pode ser definida como o distúrbio dos mecanismos responsáveis pela tolerância e indução de uma resposta imune contra componentes do próprio corpo. Estudos com terapia celular na tentativa de bloqueio da autoimunidade foram feitos, e a imunossupressão intensa seguida por transplante autólogo de células-tronco, tem sido uma escolha terapêutica para algumas doenças malignas e não malignas (SBD, 2014).

O uso de células-tronco como regeneradora das células β pancreáticas tem sido uma nova alternativa terapêutica para os portadores de DM1, e apesar da sua alta complexidade, a prática desta terapia pode ser do tipo autólogo, obtidas do próprio paciente, ou alogênico, quando as células são adquiridas de um doador compatível (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Desta maneira, a prática bem sucedida desta terapêutica traz como benefício aos portadores dessa doença e seus familiares, uma esperança de possível cura. Além disso, há de se mencionar a importância de estratégias além do convencional que impulsionam algumas adaptações e mudanças na rotina dos pacientes acometidos, como a educação em saúde que pode promover a prática para a realização do autocuidado, orientando e direcionando ao adequado tratamento (DOS SANTOS *et al.*, 2012).

Dessa maneira, a pesquisa traz como objetivo analisar, através da literatura, a utilização das células-tronco associadas ao bloqueio da autoimunidade, como alternativa terapêutica no diabetes *mellitus* tipo 1.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma pesquisa integrativa qualitativa realizada por meio de revisão de literatura, sendo esse um método que possibilita um apanhado de conhecimentos, e a interação dos resultados.

Na busca pelos artigos, utilizou-se como ferramentas para busca dos textos: Pubmed, *Scientific Eletronic Library On-line* (SCIELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Para coleta dos dados foram utilizados descritores selecionados por meio da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DECS), nos quais se tem: diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes mellitus *type*, células tronco, *stem cell*, e autoimunidade, usados nas seguintes combinações: diabetes mellitus *type* 1 *AND stem cell*, autoimunidade *AND* diabetes *mellitus* tipo 1, e células tronco *AND* autoimunidade.

Por meio da combinação dos descritores, foi possível encontrar 34 artigos, em sua totalidade, sendo selecionados apenas 10 para análise de dados de acordo com os critérios de elegibilidade. Como critérios de inclusão, separou-se os textos que estavam entre os anos de 2010 a dezembro de 2020, na língua inglesa e portuguesa, de bases empíricas, e adequados ao objetivo desta pesquisa. Sendo excluídos, os que não pontuaram sobre as células tronco como alternativa de tratamento da diabetes *mellitus* tipo I.

Para análise dos dados, foi utilizado a Análise de Conteúdo segundo Bardin, onde ocorre a pré-análise com a separação dos textos, logo após, análise exploratória, com a leitura criteriosa do material, e por fim, interpretação dos dados, codificando os textos, e separando as categorias. Após isso, os dados foram expostos nos resultados, sendo primeiramente ordenados quadro 1, com o nome da obra, nome dos autores, ano de publicação da obra, objetivos do estudo, e principais conclusões. Logo após, os achados foram discutidos por meio de categorias (capítulos), assim, como determina a análise escolhida.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com o ordenamento dos achados, selecionou-se 10 para a análise correlacionados aos critérios de elegibilidade da pesquisa. Os artigos separados foram detalhados no Quadro 1 para melhor entendimento e compreensão das informações obtidas.

Assim, no quadro 1, detalhou-se os textos selecionados com suas elementares informações demonstrando a síntese dos estudos, onde se tem: o autor o título da obra, os seus respectivos autores, ano de publicação dos artigos, objetivos, e as principais conclusões dos achados.

Quadro 1. Caracterização dos Estudos Analisados

TÍTULO DA OBRA	AUTOR (S)	ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO (S)	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Estratégias baseadas em células-tronco para o tratamento de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.	WEN, Y; CHEN, B; ILDSTAD, S.T.	2011	Evidenciar o progresso que foi feito na obtenção de células produtoras de insulina funcionais de vários tipos de células-tronco / progenitoras, incluindo o conhecimento atual sobre os papéis imunomoduladores de células-tronco hematopoéticas e células estromais multipotentes nas terapias para T1D.	Estratégias baseadas em células-tronco são uma grande promessa para o tratamento de T1D. Apesar do progresso que foi feito na última década, uma série de obstáculos e preocupações precisam ser esclarecidos antes que a aplicação clínica generalizada seja possível.
Impacto do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas na qualidade de vida de pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	DOS SANTOS, M.A <i>et al.</i> ,	2011	Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (DM1) submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH).	Houve melhora na qualidade de vida dos pacientes após o TCTH, porém, devido ao recente início do transplante de células-tronco hematopoética para pacientes com DM1, é imprescindível a realização de mais investigações.
Reversão do diabetes tipo 1 via regeneração de células das ilhotas β após modulação imunológica por células-tronco multipotentes derivadas do sangue do cordão umbilical	ZHAO, Y.T. <i>et al.</i> ,	2012	Tratar T1D e outras doenças autoimunes enquanto reduz o risco para o doador, minimizando preocupações éticas e evitando a doença do enxerto contra o hospedeiro.	A terapia do Stem Cell Educator é segura e, em indivíduos com DM1 moderada ou grave, um único tratamento produz melhora duradoura no controle metabólico. promove a regeneração das células β das ilhotas.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas modula as células imunocompetentes e melhora a função das células β em pacientes chineses com novo início de diabetes tipo 1	LI, L. <i>et al.</i> ,	2012	Examinar o impacto do AHSCT nos linfócitos e na função das células β pancreáticas.	AHSCT modulou linfócitos e preservou a função das células betas em pacientes chineses com novo início de diabetes tipo 1 e cetoacidose diabética.
Percepção de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 Sobre o Transplante de Células-tronco Hematopoéticas.	DOS SANTOS, M.A. <i>et al.</i> ,	2012	Investigar a percepção de pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 acerca do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).	Os resultados evidenciaram que os participantes foram capazes de identificar ganhos e refletir sobre as perdas advindas dessa situação-limite. Puderam perceber possibilidades de se beneficiarem do TCTH e vislumbraram no transplante uma oportunidade para além das inevitáveis dificuldades e limitações impostas pela terapêutica.
Transplante de células-tronco no diabetes <i>mellitus</i>	SBD	2014	Atualização geral sobre células-tronco e mostrar o que há de estudos clínicos até o momento relacionados com o diabetes <i>mellitus</i>	O uso de terapia celular na tentativa do bloqueio da autoimunidade através da imunossupressão intensa com transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas com o objetivo de regenerar o sistema imunológico para preservar a massa residual de células betas, e outras técnicas de terapias incluindo a imunomodulação. Sendo que todos os estudos o protocolo de pesquisa é em pacientes recém diagnosticados e incluindo não somente a terapia imunomoduladora mas também uma fonte ativa de células beta.
	SNARSKI, E.		Relatar experiência	O AHSCT leva à

Imunoablação e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no tratamento de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 de início recente: observações de longo prazo	<i>et al.</i> ,	2015	com células-tronco hematopoéticas de um único centro com essa modalidade de tratamento.	remissão do DM1 com bom controle glicêmico na grande maioria dos pacientes, com o período de remissão durando mais de 5 anos em alguns pacientes.
Resposta imune após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	LEI, Y. <i>et al.</i> ,	2017	Estudar e explorar os detalhes da resposta imune após o tratamento de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AHSCT) no diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	O tratamento com AHSCT foi associado à diminuição da expansão e função das células Th1 e Th17, o que pode explicar o melhor efeito terapêutico do AHSCT em comparação com a terapia intensiva tradicional com insulina.
Avaliação abrangente do repertório de células T após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas para tratamento de diabetes tipo 1 usando sequenciamento de alto rendimento	ZHANG, J. <i>et al.</i> ,	2018	Investigar repertórios de receptores de células T (TCR) em pacientes com diabetes tipo 1 (T1D) recebendo tratamento com transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AHSCT).	O AHSCT é seguro sem redução na diversidade dos repertórios do TCR e os repertórios do TCR tendem a ser mais estáveis após o AHSCT. e biomarcadores.
Eficácia e segurança da terapia com células-tronco para DM1: uma revisão sistemática e meta-análise atualizadas	SUN, S.Y. <i>et al.</i> ,	2020	Resumir as evidências atualizadas sobre a eficácia e segurança da terapia com células-tronco para DM1 em RCTs e NRCCTs, respectivamente.	A terapia com células-tronco em pacientes com diabetes tipo 1 pode reduzir a HbA1c e melhorar a função ou regeneração das células das ilhotas β .

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Dentre os artigos analisados, observou-se que os objetivos dos textos dos autores Wen, Chen e Ildstad (2011), Zhao (2012), Dos Santos (2012), Snarsk *et al.*, (2015), Zhang *et al.*, (2018), e Sun *et al.*, (2020) tem correlação com o objetivo da

referida pesquisa. O Quadro 2 apresenta a distribuição dos artigos selecionados de acordo com a revista de publicação.

Quadro 2. Distribuição dos Artigos por Revista de Publicação

Revista de Publicação	Quantidade	Ano
Psicologia: Reflexão e Crítica	1	2011
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	1	2012
BMC – Part of Springer Nature	2	2012,2017
Psicologia: Teoria e Pesquisa	2	2012
Diretrizes SBD	1	2014
Nature	1	2015
Pediatric Diabetes	1	2018
IJSC – International Journal of Stem Cells	1	2019
Journal of Diabetes Research	1	2020

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Observou-se que dentre os periódicos pesquisados, o ano de publicação dos estudos com maior prevalência foi ano de 2012, com quatro artigos. Ressaltando que dentre os textos há somente um com ano de publicação ano de 2020, o que elucida diante de tais dados que não há muitas pesquisas atuais relacionadas a temática em estudo. E dentre os periódicos explorados, destacaram-se as Revista *BMC – Part of Springer Nature*, e a *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, com maior número de estudos relevantes tratados pelo estudo.

Papel do Transplante de Células-tronco na Regeneração das Células β -Pancreáticas em Pacientes com Diabetes *Mellitus* 1

No DM1, o sistema imunológico do indivíduo destrói as células que são produtoras de insulina. Nessa patologia, os linfócitos T uma vez ativado por meio de seu receptor orchestra o fenômeno de autoimunidade, e um dos alvos da ação da autoimunidade é o pâncreas, que sofre comprometimento de suas células β produtoras de insulina: O quadro clínico dos pacientes consiste nesses sinais e sintomas específicos: polifagia, poliúria, polidipsia, perda de peso e os níveis de hiperglicemia aumentados e glicosúria em exames laboratoriais de rotina. E dentre as desordens mais constantes apresentadas são: proteinúria, hipoglicemia, cetoacidose diabética, neuropatia periférica, nefropatia, retinopatia entre outras (SBD, 2014; DOS SANTOS *et al.*, 2012).

Para que ocorra a ativação dos linfócitos T são necessários três passos: o primeiro, caracterizado pelo enlace da célula apresentadora de antígenos (CAA) com linfócito T; o segundo, a expansão clonal dos linfócitos, onde esses dois primeiros passos impedem que ocorram respostas imunes inespecíficas ou respostas autoimunes. A CAA é responsável por definir ou não a continuidade para o terceiro passo, que é a migração do linfócito T para os tecidos linfóides, regulando, assim, o desenvolvimento de citocinas que possam favorecer o aparecimento da autoimunidade (SBD, 2014).

O perfil da autoimunidade ocorre quando esses três passos não ocorrem perfeitamente sincronizados, então às células β do pâncreas tornam-se alvo, deixando de ocorrer secreção da insulina levando ao desenvolvimento do DM1. Assim, o transplante de células tronco aplicado ao DM1 visa promover a regeneração do sistema imunológico através da imunomodulação para que não ocorra mais agressão nas células pancreáticas, preservando-as e/ou promovendo a produção dessas células quando já degradadas (SBD, 2014).

As células-tronco são células criadoras e auto renováveis que se diferenciam em uma ou mais tipos de células, dispendo de características que se tornam uma possível fonte para terapia celular, possuindo habilidade ilimitada de replicação, e podem se diferenciar em qualquer tipo de célula do corpo, sendo responsáveis pela manutenção da produção de vários tipos de células sanguíneas, como hemácias, linfócitos, granulócitos, monócitos e megacariócitos (DOS SANTOS *et al.*, 2012).

Muitos tipos de terapias vêm sendo pesquisadas para o tratamento da DM1, uma delas é a aplicação de células-tronco para reposição de ilhotas não funcionais, e uso de células-tronco como fonte de células β inesgotável para transplante. Há dois tipos de células-tronco em potencial para o transplante na DM 1, que são: as células-tronco de tecidos embrionários, com capacidade de se diferenciar em células β pancreáticas produtoras de insulina, e células-tronco adultas que regeneram o sistema biológico e conseqüentemente podem parar a agressão ocorrida no pâncreas (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

No transplante de células-tronco voltado para a DM1, tem-se como tentativa induzir a formação de novas células β pancreáticas, a partir de diferentes tipos celulares, como, a transformação de células adultas multipotentes em células β celulose e unárias em células pancreáticas. O compartimento exócrino do pâncreas

contém células facultativas que podem se diferenciar em células β , assim, a restauração de uma massa de células β funcionais, substituindo as células β danificadas as regenera (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; ANDRADE *et al.*, 2012).

Um estudo teve por intuito analisar o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), na preservação das células β , observando seu efeito em 13 pacientes recém diagnosticados com a DM1, nas células imunocompetentes. Observou-se após o TCTH, a diminuição da quantidade de diferentes subconjuntos de linfócitos, além da confirmação de sua depleção, e a restauração tardia de células que produz uma resposta imunitária específica. Foi destacado que o TCTH interrompe o ataque as células pancreáticas, possibilitando o organismo produzir normalmente suas células, porém, mesmo a TCTH agindo sobre as células pancreáticas, ela não impede que os linfócitos β tenham ação sobre as ilhotas do pâncreas (LI *et al.*, 2012).

O grau de regeneração das células dos pacientes transplantados no estudo acima foi distinto, onde antes do transplante os números de células CD8+T, B e NK alcançaram completamente sua quantidade, as células CD4+T mantiveram uma contagem inferior durante todo o período de observação, já o subconjunto TCD4+ precisa de um maior período para se regenerar após o TCTH. O TCTH origina um sistema imunológico tolerante, restabelecendo um ambiente anti-inflamatório, coibindo um novo avanço da resposta autoimune aos antígenos de células β , suprimindo o ressurgimento da autoimunidade contra as células β , e melhorando consideravelmente a função das células β em pacientes com DM1 (LI *et al.*, 2012).

Um estudo de revisão sistemática e meta-análise descreveu que o uso de células-tronco para o tratamento do DM1 tem sido uma terapia que pode diminuir a Hemoglobina Glicada (HbA1c) e melhorar a funcionalidade e renovação das células nas ilhotas β , entretanto seu uso tem indicado possíveis riscos devido aos Ensaios de braço único ou ensaios de controle simultâneos não randomizados (NRCCTs) mas não há combinação de ensaios clínicos randomizados (RCTs). Sendo assim o tratamento com células-tronco pode disponibilizar uma forma adjunta de potencial à nanoterapia com o uso de insulina para DM1 (WEN; CHEN; ILDSTAD, 2011).

A terapia com células-tronco pode diminuir a HbA1c no DM1 e melhorar a função ou reestruturação das células β das ilhotas, sendo assim é uma alternativa de potencial auxiliando juntamente com a insulina para DM1. O uso terapêutico das células-tronco tem um potencial significativo imunomodulador com diferenciações

potenciais e com características que podem precaver a destruição das células β conservando a massa residual das células β , possibilitando a regeneração dessas células (DOS SANTOS *et al.*, 2011; SUN *et al.*, 2020)

O Transplante de Células-tronco como Alternativa de Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1

Estudos apontam que o transplante de células-tronco pode ser utilizado para o tratamento da diabetes *mellitus*, assim se pontua o uso das células-tronco embrionárias, adultas, mesenquimais, e hematopoiéticas, como alternativas possíveis para o tratamento da DM1.

As células-tronco embrionárias, são derivadas da massa celular interna do blastocisto e podem ser expandidas em cultura sem que ocorra perda da potencialidade e da capacidade de auto renovação, desde que sejam utilizados fatores que impeçam sua diferenciação. No tratamento da DM1 mostram o potencial de gerar quantidades ilimitadas de células produtoras de insulina, podendo ser expandida indefinidamente no estado indiferenciado, seguida de diferenciação em células funcionais (ANDRADE *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2012).

O potencial terapêutico de células-tronco embrionárias no tratamento da DM1 se dá pelas células fornecerem fatores de crescimento essenciais para a regeneração do tecido, e possuírem potentes propriedades imunomoduladoras que podem ser exploradas para suprimir a regulação após transplante autólogo, além disso, a capacidade das células-tronco de se diferenciar em células β , para induzir a secreção de insulina endógena (ANDRADE *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2012).

As células-tronco adultas são provenientes da medula óssea, caracterizadas pela sua reparação e regeneração tecidual, derivadas de tecido adiposo, podendo gerar novas células sob condições fisiológicas. Com capacidade de regenerar o sistema biológico e conseqüentemente parar a agressão ocorrida no pâncreas, porém não regeneram as células responsáveis pela produção de insulina. Assim, existem dois tipos de células-tronco na medula óssea, as células-tronco do estroma (mesenquimais-MSCs) responsável pela formação de ossos, cartilagem e gordura, e as células progenitoras hematopoiéticas (CPHs), que formam as células do sangue (ANDRADE *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2018).

As células-tronco mesenquimais (MSC) ou células estromais, são consideradas uma linhagem de células somáticas que se caracterizam por ser uma população de células multipotentes capazes de se diferenciar e produzir qualquer tipo celular necessário no processo de reparação. O uso da MSC no tratamento da DM1 regenera as células produtoras de insulina, e regulam negativamente a autoimunidade, reconhecida como de grande eficácia no papel imunomodulador pela sua capacidade de inibir diretamente a proliferação celular e alterar o perfil de citocinas de variados tipos de células do sistema imunológico (ANDRADE *et al.*, 2012; WEN; CHEN; ILDSTAD, 2011).

As células hematopoiéticas são células-tronco que possuem a capacidade de se auto renovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e do sistema imune. De acordo a literatura, essa célula é mais utilizada no tratamento de doenças onco-hematológicas e imunológicas, na tentativa de bloqueio da autoimunidade. O TCTH é um tratamento baseado na infusão de células-tronco hematopoiéticas (CTH) do próprio paciente autólogo ou de um doador alogênico. O autólogo tem sua medula retirada durante o processo de remissão da doença e em seguida preservada para a posterior infusão. O TCTH no DM1 impede a destruição total das células pancreáticas, promovendo sua preservação, assim as células β retornam a produzir insulina eficiente (COURI, 2010; VIJA *et al.*, 2009).

Há dois tipos de transplante de medula óssea, o alogênico que é aquele no qual as células precursoras da medula provêm de outra pessoa (doador), conforme o nível de compatibilidade sanguíneo. Este tipo de transplante pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas de um cordão umbilical. O autólogo no qual as células precursoras da medula óssea provêm do próprio paciente transplantado (receptor), as células da medula do próprio paciente são coletadas e congeladas para uso posterior (ZHANG, *et al.*, 2018).

Pesquisas apontam que a imunossupressão intensa seguida por transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas tem o intuito de realizar um “reset imunológico”, ou seja, desligar o sistema imunológico quase todo e religa-lo com células-tronco autólogas, sendo seu objetivo a regenerar um novo sistema imunológico, preservando a massa residual de células β ainda não destruída (COURI, 2010; LEI, 2017).

O primeiro estudo de TCTH autólogo foi realizado no Brasil em 23 pacientes com DM1, constatando que após o TCTH ocorreu elevação dos níveis de peptídeo C,

(estrutura essa de insulina natural para dosagem de substância na quantidade de insulina pelo pâncreas). O estudo realizado com os pacientes, observou que 20 dos 23, após a TCTH obteve a independência de insulina adquirindo assim controle glicêmico (COURI, 2010).

Para corroborar com os achados supracitados, uma pesquisa relatou a realização do TCTH autólogo para o tratamento do DM1 em 8 pacientes, onde após o procedimento, 7 ficaram independentes de insulina exógena, e apenas 1 retornou ao uso de insulina em uma baixa dose. Assim, a realização da TCHT propõe que a independência da insulina pode ser alcançada com a reconstituição do sistema imunológico TCTH autólogo (SNARSK *et al.*, 2016).

No contexto de avaliação de doença autoimune, um estudo relatou que a qualidade de vida dos pacientes pós TCTH é maior após os 100 dias da realização do procedimento. É um resultado animador se comparado a pacientes com outras doenças autoimunes submetidas ao TCTH, sendo pontuado ainda que a qualidade de vida destes pacientes melhorou após 1 ano de transplante, tendo em vista que o TCTH é uma alternativa terapêutica existente para o DM1 realizado quando a aplicação de insulina diária no paciente não traz a cura esperada. Assim, não só durante o tratamento convencional para o DM1, como também após o TCTH o paciente precisa manter a consistência na mudança de estilo de vida, com alimentação controlada, controle de horários em conjunto a exercícios físicos constante (SNARSK *et al.*, 2016).

Um estudo pontuou a realização TCTH em pacientes, sendo analisado nesses a concentração de HbA1c durante 4 anos, antes da realização do transplante a concentração média de HbA1c era de 10,9%, após 1 ano de transplante houve melhora em 5,9%, e após os 4 anos de observação do transplante, a hemoglobina estava em 7,1%, houve uma variação considerável de 10,9% antes do TCTH para 7,1% após o TCTH. Se comparado aos valores de HbA1c encontrados no exame anterior ao TCTH, a diferença alcançada deve ser considerada, pois uma pequena redução nas taxas glicêmicas de um indivíduo portador de DM1 pode interferir de forma importante em sua qualidade de vida, além de apresentar esperança na possibilidade de progresso do tratamento (SNARSK *et al.*, 2016).

Uma experiência clínica de TCTH alogênico em pacientes com DM1 apesar, de suas limitações, tendo em vista a toxicidade provocada pelos agentes

imunossupressores e pelo defeito no controle da resposta autoimune, tem se mostrado com expectativas promissoras, porém os pacientes com DM1 dependente de insulina que obtiveram o transplante de medula óssea devido a patologias transmitida pelo sangue não obteve melhora satisfatória do diabetes após o transplante (VIJA *et al.*, 2009).

Diante da abordagem sobre o uso de células-tronco na regeneração das células pancreáticas pontuadas na pesquisa, o quadro 3 descreve sobre as principais células-tronco utilizadas no tratamento da DM1, e suas principais características relacionadas a essa terapêutica.

Quadro 2. Células tronco utilizadas como alternativa de tratamento da Diabetes *Mellitus* 1

CÉLULAS TRONCO	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS
Células-tronco embrionárias	<ul style="list-style-type: none"> • Células pluripotentes derivadas de massa celular interna; • Precisam ser capazes de secretar insulina. • Não respondem à estimulação de glicose para secretar insulina <i>in vitro</i>; • Um dos obstáculos é gerar células β maduras e funcionais em quantidades suficientes.
Células-tronco endócrinas/adultas	<ul style="list-style-type: none"> • Reparação e regeneração tecidual; • Geram quantidades ilimitadas de células produtoras de insulina
Células-tronco mesenquimais	<ul style="list-style-type: none"> • Células-troncos adultos isoladas da medula óssea. • Encontradas no cordão umbilical e no tecido adiposo; • Podem prevenir a destruição de células β e subsequentemente diabetes; • Estudos indicam que tais células possam ser úteis no aumento da secreção de insulina, em vez de diferenciação para as células produtoras de insulina.
Células-tronco hematopoiéticas	<ul style="list-style-type: none"> • São as células-tronco, mas conhecidas e estudadas; • Localizada na medula óssea, sendo facilmente colhido da mesma ou do cordão umbilical, pode ser também colhido do sangue periférico; • A linfoablação transitória por regimes de condicionamento antes do TCTH autólogo permite a regeneração imunológica e um restabelecimento da autotolerância imunológica a partir do HSC; • Impede a destruição total das células pancreáticas, promovendo sua preservação; • A preservação da função das células β endógenas é um alvo potencial no manejo de pacientes com DM1.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Uma das estratégias mais estudada baseada em células-tronco para o tratamento da DM1 é com as células hematopoiéticas, encontradas no nicho da medula óssea onde se realiza a sua coleta pela medula ou cordão umbilical e pelo sangue periférico. Mostrando-se efetiva na regeneração das células β onde são utilizadas células autólogas (do próprio paciente), sendo células que indicam um

potencial promissor. São mais benéficas ao tratamento por se tratarem de células próprias e se utilizadas em pacientes recém diagnosticados sua eficácia é muito positiva.

CONCLUSÃO

O DM1 é uma doença autoimune que promove elevação das taxas glicêmicas devido à destruição das células pancreáticas ou a resistência à ação da insulina. Essa destruição é mediada por células T. Nesse sentido, o estudo revela o transplante de células-tronco como uma alternativa de tratamento associada a uma promessa de um futuro desprendido das complicações da DM1.

O TCTH tem se mostrado uma forma terapêutica que restabelece o ambiente anti-inflamatório controlando um novo avanço de resposta autoimune trazendo assim uma melhora na função das células β . As células-tronco têm se mostrado uma fonte de terapia celular que promove uma regeneração no sistema imunológico através da imunomodulação para que não ocorra a agressão nas células pancreáticas preservando e promovendo a produção dessas células degradadas.

O tratamento do DM1 com transplante de células-tronco são terapias promissoras, porém, mesmo todas as células tendo capacidade de regeneração, os achados mostram que com o tempo seja curto ou longo o período de pós-transplante, o pâncreas volta a não secretar insulina, necessitando de administração de insulina exógena. É notório, que dentre todas as células-tronco a com maior potencial de eficácia no tratamento é as hematopoiéticas, com foco para a utilização das células autólogas, por ser a que dispõem de terapêutica diferenciada na qual não se regenera em células β , mas sim, ocorre um reset nas células existentes e regeneração de novas células para alcançar uma normoglicemia estável, e conseqüentemente o controle glicêmico.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, L.J.O; MELO, P.R.S; FRANÇA, L.S; BITTENCOURT, A.V. Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v.11, n.1, p. 79-85, 2012.

CIERPKA-KMIEC, K; WRONSKA, A; KMIEC, Z. In vitro generation of pancreatic β -cells for diabetes treatment. I. β -like cells derived from human pluripotent stem cells. Folia histochemica et cytobiologica, v. 57, n.1, p. 1-14, 2019.

- COURI, C.E.B. Patogênese do diabetes tipo 1. In: Sociedade Brasileira de Endocrinologia (Org.). Proendocrino – módulo 3 do ciclo 1. São Paulo, Artmed. 2010.
- DOS SANTOS, M.A. *et al.*, Impacto do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas na qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Psicologia: Reflexão Crítica*, v.24, n.2, p. 264- 271, 2011.
- DOS SANTOS, M A, *et al.*, Percepção de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 sobre o Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas. *Psicologia: Teoria e pesquisa*, v.28, n. 4, p. 425-433, 2012.
- IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Mellitus. 2013. Disponível em: <<https://www.idf.org/risk-prediction-tools-predict-2>>. Acesso em: 12 maio de 2020.
- LEI, Y. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Research e Therapy*, v.8, n. 90, p. 1-10, 2017.
- LI, L, *et al.*, Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Modulates Immunocompetent Cells and Improves -Cell Function in Chinese Patients with New Onset of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 97, n.5, p. 1729- 1736, 2012.
- LUZ, F.R; MOREIRA, L. F. Tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 com uso de células-tronco. 2016. Disponível em: <<http://lyceumonline.usf.edu.br/salavirtual/documentos/2766.pdf>>. Acesso em: 20 de maio de 2021.
- OLIVEIRA, J.E.P *et al.*, Epidemiologia e impacto global do diabetes mellitus- Diretrizes 2017-2018. Sociedade Brasileira de Diabetes: SBD. São Paulo, 2018.
- SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Transplante de células-tronco no diabetes mellitus. São Paulo, 2014. Disponível em:<<https://www.diabetes.org.br/publico/images/area-restrita/diretrizes-sbd-.pdf>>. Acesso em: 12 de maio de 2020.
- SNARSK, E. *et al.*, Immunoablation and autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of new-onset type 1 diabetes mellitus: long-term observation. *Bone Marrow Transplantation*, v.51, p. 398- 402, 2016.
- SUN, S.Y. *et al.*, Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy for T1DM: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2020. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2020/5740923/>>. Acesso em: 04 de mar de 2021.
- TAKAHASHI, K; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cambridge*, v. 126, n.4, p. 663-676, 2006.
- VIJA, L. *et al.*, Mesenchymal stem cells: stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabete Metab*, v. 35, n.2, p.85-93, 2009.
- VOLTARELLI, J.C. *et al.*, Terapia celular no diabetes mellitus. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, v.31, supl.1, p. 149- 156, 2009.

WEN, Y; CHEN, B; ILDSTAD, S.T. Stem cell-based strategies for the treatment of Type 1 diabetes mellitus. Nih Public Access, v.11, n.1, p. 41-53, 2011.

ZHANG, Y. *et al.*, Human placenta-derived mesenchymal progenitor cells support culture expansion of long-term culture- initiating cells from cord blood CD34+ cells. Exp Hematol, v. 32, n.7, p. 657- 664, 2018.