

FACULDADE PATOS DE MINAS

BIOMEDICINA

LEILA PRISCILA TORRES

**TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM USO DE CÉLULAS
TRONCO: uma revisão bibliográfica**

PATOS DE MINAS

2014

LEILA PRISCILA TORRES

**TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM USO DE CÉLULAS
TRONCO: uma revisão bibliográfica**

Artigo apresentado a Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Biomedicina.

PATOS DE MINAS

2014

TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM USO DE CÉLULAS TRONCO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Leila Priscila Torres¹

Taciano dos Reis Cardoso²

RESUMO

O presente trabalho foi realizado com objetivo de desenvolver um estudo bibliográfico sobre o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1 com uso de células tronco. O diabetes é uma doença heterogênea, caracterizada pela hiperglicemia ou intolerância a insulina, são 3 os tipos mais comuns da doença: Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) e o Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). O tratamento do Diabetes mellitus tipo 1 com células tronco consiste na inibição do sistema imunológico através de um “reset imunológico”. Após esta inibição o sistema imunológico é ativado com células tronco hematopoiéticas do próprio paciente, assim as células que não foram destruídas tendem a produzir insulina de forma adequada novamente e o paciente ficara livre das aplicações diárias de insulina, controlando a doença apenas com dietas e exercícios físicos.

Palavras-chave: Células-tronco, Diabetes Mellitus tipo 1, Tratamento

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença heterogênea causada pela destruição autoimune das células β pancreáticas, localizadas na porção endócrina do pâncreas, compostos por agregados celulares denominados ilhotas de Langerhans. É uma doença caracterizada pela

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas-FPM. e-mail: torres07.leila@hotmail.com

² Graduado em Biomedicina pela Universidade de Uberaba (2006). Mestre em Odontologia. Área: Biopatologia pela Universidade de Uberaba - UNIUBE (2009). Professor na Faculdade Cidade Patos de Minas FPM.

intolerância a glicose ou a hiperglicemia. As células β são responsáveis por sintetizar e secretar o hormônio insulina, que regula os níveis de glicose no sangue. (1)

Os tipos mais comuns da doença são o Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), conhecido anteriormente como diabetes juvenil, que envolve cerca de 10% do total de casos, e o Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), também conhecido como diabetes do adulto, que envolve cerca de 90% do total de casos. O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é outro tipo de diabetes encontrado cuja etiologia não foi totalmente esclarecida, em geral é um estágio pré-clínico do Diabetes Mellitus detectado no rastreamento pré-natal (2)

Uma das terapias utilizadas para o tratamento do DM1 é o transplante de ilhotas pancreática, porém, um dos maiores problemas em relação a terapia é a falta de massa celular adequada para ser introduzida no paciente. Uma tentativa para solucionar este problema, é o desenvolvimento de fontes alternativas de células produtoras de insulina, como as células tronco. (3)

As células-tronco tem a capacidade de se diferenciar em qualquer célula especializada do corpo, ou seja, células características de uma mesma linhagem. Elas são capazes de se renovar por meio da divisão celular mesmo após longos períodos de inatividade e induzidas a formar células de tecidos e órgãos com funções especiais. Ao contrario de outras células do corpo, que normalmente não se reproduzem, como as células musculares, sanguíneas e cerebrais, as células-tronco podem se replicar várias vezes. Isso significa que a partir de uma única células-tronco é possível reproduzir milhares. (4)

Através de uma imunossupressão intensa com o intuito de destruir completamente o sistema imunológico “defeituoso” da pessoa com diabetes, com quimioterapia, em ambiente hospitalar o sistema imunológico do individuo é suprimido (5)

Após inibição do sistema imunológico, as células produtoras de insulina voltam a funcionar com o uso das células-tronco hematopoéticas do próprio paciente. Neste caso vai ocorrer um “reset imunológico”, que faz com que o sistema imunológico pare de agredir as células-beta pancreáticas. Assim as células que não foram destruídas passam a produzir e liberar insulina de forma adequada novamente. (5)

Com o uso de células tronco hematopoiéticas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1, os pacientes terão melhores condições de vida. As pesquisas sustentam a esperança humana de encontrar tratamento, e talvez até mesmo a cura, para doenças que até pouco tempo eram consideradas incontornáveis, como o diabetes. Os pacientes se não curados, poderão controlar a doença apenas com exercícios físicos e dietas.

METODOLOGIA

Os métodos de pesquisa utilizados para o desenvolvimento deste trabalho foram a pesquisa bibliográfica, descritiva.

A pesquisa bibliográfica é aquela que permite ao pesquisador inteirar-se das atualizações sobre o tema estudado a partir do alcance da “expressão literária do raciocínio desenvolvido no trabalho”. (6)

A pesquisa bibliográfica é aquele que engloba “todos os materiais, ainda não elaborados, escritos ou não, que podem servir como fonte de informação para a pesquisa científica”. (7)

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os benefícios do uso de células tronco no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1. Além de bases de dados tais como PUBMED, SCIELO e LILACS, também foram utilizados livros do acervo da biblioteca da Faculdade de Patos de Minas.

2. DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) é composto por um grupo heterogêneo de doenças crônicas que tem em comum dados como a hiperglicemia e a intolerância a glicose. É uma síndrome que compromete o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e das gorduras ocasionada pela deficiência ou ausência de secreção insulínica ou pela redução da sensibilidade dos tecidos a insulina. (8,9)

Os tipos mais comuns da doença são o diabetes tipo 1, conhecido anteriormente como diabetes juvenil, que envolve cerca de 10% do total de casos, e o diabetes tipo 2, também conhecido como diabetes do adulto, que envolve cerca de 90% do total de casos. Outro tipo de DM encontrado, cuja etiologia não foi totalmente esclarecido, é o diabetes gestacional. Em geral, é um estágio pré-clínico de DM, detectado no rastreamento pré-natal (2)

2.1 Insulina e Glucagon

Além das funções digestivas o pâncreas tem função de secretar dois hormônios importantes para o controle normal do metabolismo da glicose, a insulina e o glucagon. A insulina é uma proteína de baixo peso molecular sintetizada nas células β do pâncreas é secretado quando os níveis de glicose no sangue aumentam após uma refeição, ela age na absorção de glicose pelas células de alguns tecidos como, por exemplo, os tecidos adiposo e esquelético, diminuindo assim as concentrações de glicose no sangue. O glucagon por sua vez possui atividade estimulante inversa, faz com que as concentrações de glicose na corrente sanguínea aumentem a partir da quebra do glicogênio. (10,11)

2.2 Diabetes Mellitus Tipo 1

No Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), insulínica, ocorre a destruição autoimune das células β pancreáticas pelos linfócitos T auto reativos, desencadeando uma deficiência na produção e liberação da insulina. A insulina é o hormônio que permite que a glicose circule entre as células, sendo, portanto indispensável para a conservação da normoglicemia. (10,12,13)

A deficiência insulínica é grave. Sem a insulina, a glicose não é capaz de entrar nas células e fica acumulada no sangue. Quando o açúcar no sangue ultrapassa o limite, esse excesso vai ser eliminado pela urina. O corpo perde líquido por excesso de micção, aumentando a sede do diabético. A alta concentração de glicose no sangue está diretamente ligada a complicações secundárias que ocorrem na maioria dos casos (10,12).

2.3 Diabetes Mellitus Tipo 2

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) na maioria dos casos ocorre depois dos 30 anos de idade, e a evolução da doença é gradativa. É uma doença heterogênea, caracterizada por distúrbios da ação e secreção da insulina, com predomínio de um ou mais componentes. A etiologia deste tipo de diabetes ainda não está claramente estabelecida. (8,14)

O DM2 está relacionado ao aumento da concentração da insulina plasmática. Isto ocorre como uma resposta compensatória das células betas pancreáticas a uma sensibilidade diminuída dos tecidos alvo aos efeitos metabólicos da insulina, uma condição referida como resistência insulínica. Nesse caso, destruição auto-imune do pâncreas não está envolvida. (14,15)

O desenvolvimento dessa resistência e de um metabolismo alterado da glicose é geralmente um processo gradativo, começando com excesso de ganho de peso, seguido por outros sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso. (8,14)

2.4 Diabetes Mellitus Gestacional

O Diabetes Mellitus gestacional (DMG) é determinado como uma tolerância reduzida á carboidratos, é diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo persistir ou não após o parto. (16)

Ocorre devido o aumento de hormônios contra reguladores da insulina, pelo estresse causado pela gravidez e fatores genéticos e/ou ambientais. O principal hormônio relacionado a esta resistência insulínica durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também podem estar envolvidos. (17,18)

Para suprir as necessidades do feto, o metabolismo da mãe sofre importantes alterações. O desenvolvimento de resistência a insulina é resultado da adaptação fisiológica, medida pelos hormônios placentários anti-insulínicos, para garantir a contribuição adequada de insulina ao feto. (18)

Obesidade central e síndrome dos ovários policísticos, este estado fisiológico de resistência à insulina será potencializado nos tecidos periféricos. Simultaneamente, impõem-se á necessidade fisiológica de maior produção de insulina, e a incapacidade do pâncreas em responder a resistência à insulina fisiológica ou à sobreposta, favorece o quadro de hiperglicemia de intensidade variada, caracterizando o Diabetes Mellitus Gestacional. (18)

2.5 Principais sintomas que levam ao diagnóstico do DM

Os principais sintomas observados são a poliúria que significa a eliminação excessiva de urina diariamente, polifagia que é a vontade excessiva de se alimentar, polidipsia que é o aumento da sede do paciente diabético e a perda de peso involuntária, estes são os sintomas mais clássicos do DM. Alguns outros sintomas como fadiga, fraqueza, infecções recorrentes podem levantar suspeita clínica. Geralmente o diagnóstico é realizado a partir de complicações crônicas como neuropatia ou doenças cardiovasculares. (2)

2.6 Diagnóstico

O diagnóstico do diabetes é baseado nas alterações da glicose em jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. O diagnóstico de diabetes é confirmado quando, Glicemia Jejum (GJ) é maior ou igual a 126mg/dl (dosadas em duas ocasiões diferentes); glicemia pós-prandial (GPP) maior que 200 mg/dl e curva glicêmica (CG) maior que 200 mg/dl aos 120 minutos após sobrecarga. (1,19)

Alguns indivíduos são considerados intolerantes á glicose ou pré-diabéticos, isso ocorre quando, a GJ encontra se entre 100 a 125 mg/dl; a pós-prandial entre 140 a 200 mg/dl e a CG está entre 140 e 200 mg/dl. O exame de glicohemoglobina não apresenta uma precisão adequada para diagnóstico e não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes. (19)

2.6.1 Exames para diagnóstico de DM

2.6.1.1 Glicemia Jejum

A glicemia de jejum é um exame que mede o nível de açúcar no seu sangue naquele momento. O exame de glicemia de jejum serve para fazer o diagnóstico

de hipoglicemia ou hiperglicemia. Esse exame serve também para monitorização do tratamento do diabetes. (9)

O nível de GJ pela manhã normalmente é entre 80 e 90mg, e o valor de 110mg é considerado o limite acima da normalidade, sendo que seu valor de referência é entre 60 mg/dl e 99mg/dl. Níveis acima destes valores frequentemente são um indicativo do diabetes mellitus ou tolerância á insulina. (12)

Para realizar o exame o paciente deve estar em jejum obrigatório de 8 a 12h se for adulto, em caso de crianças de 1 a 5 anos 6h e crianças menores que 1 ano 3h. A coleta deve ser realizada pela manhã. (17)

2.6.1.2 Curva Glicêmica

Para a realização da CG são coletadas 5 amostras de sangue, 30, 60, 90 e 120 minutos após sobre carga oral de glicose. Recomenda se que o paciente mantenha sua dieta e suas atividades habituais nos 3 dias que antecedem os exames.(20)

É obrigatório jejum para adultos entre 8 e 12 horas para realização dos exames, para crianças entre 1 e 5 anos é necessário 6 horas de jejum e para menores que 1 ano 3 horas. Para realizar o exame é colhida uma amostra de sangue em jejum para avaliar o valor da glicose no sangue em seguida o paciente deve ingerir lentamente, 250 a 300 ml de solução de glicose, 2 horas após a ingestão da solução de glicose deve coletar novas amostras com intervalos de tempo de 30 minutos. A amostra deve ser coletada em tubo contendo fluoreto. Os valores de referência são <100mg/dl para a primeira amostra coletada em jejum e após duas horas da ingestão da carga de glicose deve ser <140mg/dl. (17)

3.6.1.3 Glicemia pós-prandial

A glicemia pós-prandial (GPP) avalia a glicose no sangue 1 a 2 horas após a ingestão de alimentos. As concentrações de glicose no sangue começam a se elevarem cerca de 10

minutos após o início a alimentação. O pico da glicose no sangue depende de diversos fatores, tais como o tempo em que é medida, a quantidade e a composição da alimentação. A presença da hiperglicemia pós-prandial, em longo prazo, pode significar infarto do miocárdio e óbito. A glicemia pós-prandial normal e, após 2 horas, se encontra abaixo dos 140 mg/dL. (9)

Para realizar o exame a amostra deve ser colhida 2 horas após o início da refeição, em tubo seco ou fluoreto, é importante respeitar o horário da coleta, com tolerância de 15 minutos. O uso de medicamentos não deve ser suspenso. Caso a glicemia jejum for solicitada junto a GPP e não for possível coletar no mesmo dia, o intervalo de coleta entre as duas deve ser de até 60 dias. (17)

3.6.1.4 Hemoglobina glicosilada

Também chamada de Hb A1C, é um teste utilizado para acompanhar o paciente diabético. Através deste exame, é possível diagnosticar variações da glicemia nos últimos 2 a 3 meses, avaliar a adesão ao tratamento, investigar o efeito a dieta e da medicação. Quanto maior for o valor da Hb A1C, maior será o risco do desenvolvimento de patologias associadas a doença. (19)

Para a realização deste exame não é obrigatório jejum e não existem contraindicações podendo ser feito por qualquer pessoa que tenha indicação médica. A amostra é coletada em tubo que contenha anticoagulante específico o EDTA sendo que a heparina também é aceitável. O valor de referência é entre 4,5% e 5,7% e para pacientes com diabetes: abaixo de 7%. (17)

3.7 Tratamento

O tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1, é realizado através do uso de insulina de modo que o paciente possa exibir um metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas tão normal

quanto possível. A insulina é disponível em diversas formulações. A insulina regular apresenta duração de ação que vai de 3 a 8 horas, enquanto outras formas de insulina são absorvidas lentamente no local da injeção e conseqüentemente apresentam efeitos que duram de 10 a 48 horas. (12)

Em pessoas portadoras de DM2, tanto a insulina quanto os hipoglicemiantes orais conseguem reduzir a concentração de glicose na corrente sanguínea. Os medicamentos são administrados com intuito de aumentar a sensibilidade á insulina ou para aumentar a produção da mesma. Dietas e exercícios geralmente são recomendados numa tentativa de induzir perda de peso e de reverter á resistência á insulina. (9,14)

A primeira tentativa de tratamento, para mulheres portadoras do DMG, é a terapia nutricional. Essa terapia evita o ganho de peso da gestante. A prática de exercícios na gestação também é indicada, um dos benefícios adquiridos é a redução da glicemia e a perda de peso. Se não houver contraindicações os exercícios devem ser indicados para todas as grávidas. (14)

A Metformina tem sido considerada uma medicação segura para o uso de toda a gestação, já a insulino-terapia é o tratamento padrão do diabetes gestacional devido a sua eficácia e segurança. O tratamento do DMG com insulina é iniciado quando as gestantes não conseguem atingir o controle glicêmico com dieta e medicação oral. (21)

Outro tratamento que tem sido estudado recentemente o transplante das células β pancreáticas com uso de células tronco para indivíduos portadores do DM1, esta terapia tem mostrado um grande avanço desde a última década, com o avanço dessa terapia o uso de medicamentos, como a insulina, pode ser reduzindo ou até mesmo descartado. (22)

4 CÉLULAS TRONCO

As células-tronco (CT) representam uma unidade natural do desenvolvimento embrionário e da reparação tecidual. Estas podem ser de origem adulta ou embrionária, e são determinadas por sua capacidade de se autorregenerar e de originar diferentes linhagens celulares, conservando suas características originais, assim como dar origem a células maduras mais especializadas. (22,23).

As CT são definidas de acordo com três características: de autorenovação, quando a CT tem capacidade de originar outra célula com características idênticas, a habilidade de se diferenciar em mais de uma linhagem celular; e capacidade de originar células funcionais nos tecidos derivados da mesma linhagem. Assim, as CT são células indiferenciadas, porém capazes de diferenciar se originando progenitores adultos, bem como células efetoras completamente diferenciadas. (24,25)

As células-tronco são classificadas conforme sua capacidade de dar origem a mais ou menos tipos de células especializadas de acordo com sua plasticidade ou ainda quanto a sua natureza. (22)

4.1 Classificação das Células Tronco de acordo com sua Plasticidade

4.1.1 Células Totipotentes: células capazes de produzir todos os tipos celulares podem originar tanto um organismo totalmente funcional, como qualquer tipo celular do corpo, incluindo os anexos embrionários, como a placenta. O zigoto e todas as células das primeiras divisões embrionárias são considerados totipotentes. (26)

4.1.2 Células Pluripotentes: dão origem a todos os tipos celulares que formam o feto e o indivíduo adulto, no entanto, não podem gerar a placenta e outros tecidos de apoio ao feto. Nesta categoria encontramos as células tronco embrionárias derivadas da massa interna do blastocisto. (26,27)

4.1.3 Células Multipotentes: são células pouco mais caracterizadas que podem ser extraídas de um indivíduo adulto. São mais limitadas que as anteriores, com capacidade de originar apenas um limitado número de tipos teciduais, porém ainda são capazes de originar múltiplos tipos de células diferenciadas. Estas células são designadas de acordo com o órgão de que derivam e podem originar apenas células daquele órgão, possibilitando a regeneração tecidual. (27,28)

4.1.4 Oligopotentes: são células que possuem o poder de diferenciação mais restrito, capazes de se diferenciar em poucos tecidos. (29)

4.1.5 Unipotentes: são células com capacidade de se diferenciar em um único tipo celular, no entanto estas garantem a renovação e reposição celular. (30)

E podem ser diferenciadas segundo sua origem:

4.2 Diferenciação das Células Tronco pela sua Origem

4.2.1 Células-tronco embrionárias: são obtidas da massa celular interna de um embrião de cinco a sete dias de formação são as já mencionadas células pluripotentes. São capazes de gerar um ser completo, formam as três camadas germinativas: ectoderme, mesoderme e endoderme que darão origem a todos os tipos celulares. Possuem grande plasticidade, que apresentam características essenciais, como uma ilimitada capacidade de proliferação indiferenciada in vitro. (26, 27, 31)

4.2.2 Células-tronco adultas: designam as células-tronco somáticas, encontradas na maioria dos órgãos e tecidos. Tem como função manter as células que vão morrendo no organismo com o decorrer da vida e reparar a integridade de órgãos e tecidos. São células indiferenciadas no meio de tecidos diferenciados, até a sua especialização nos processos de crescimento, renovação celular, reparo tecidual e diferenciação tecidual. (26, 28)

O estudo das CT tem-se mostrado uma área bastante explorada nos diversos segmentos da biologia nos últimos dez anos. Esse crescente interesse está relacionado às possibilidades que as CT oferecem em terapias celulares, representando uma revolução no entendimento dos mecanismos de reparo e regeneração tecidual. Destaca-se ainda o fato de poderem ser aplicadas em terapias para diversas doenças para as quais não há tratamento eficaz. (25)

4.3 Uso de células tronco para fins terapêuticos

A terapia celular tem o intuito de restaurar o funcionamento dos órgãos e tecidos através da substituição de células danificadas por células que estejam saudáveis ou pela proteção da integridade das células. Esta terapia tem ganhado muita atenção nos últimos anos, e tem sido tratada com otimismo, pela maioria dos pesquisadores e meios de comunicação. Surge, assim, como possibilidade de tratamento ou até cura de enfermidades diversas. (27)

Aplicações de células tronco hematopoiéticas (CTH) em terapêuticas de doenças autoimunes graves e refratárias possui sólidas bases experimentais e clínicas. Em 1996 foi relatado por Tamm e colaboradores do grupo da Basileia, Suíça, o primeiro transplante isolado para uma doença autoimune, com resultados muito animadores. (32)

Os conhecimentos que nos permitem pensar que as células tronco embrionárias (CTE) podem ser um bom recurso são relativamente recentes. Há apenas pouco mais de um século sabe-se que um organismo vivo pluricelular como o nosso origina-se de uma única célula, que resulta da fusão entre um espermatozoide e um ovócito. Em 1998, biólogos conseguiram pela primeira vez cultivar as linhagens de CTE e a controlar sua diferenciação. (33)

Devido à sua grande plasticidade, as CTE são vistas como uma melhor fonte de células regenerativas de qualquer tecido do corpo humano. Pesquisas realizadas com CTE, ainda são vistas por pesquisadores como a ferramenta mais importante no tratamento de pacientes com doenças autoimunes e vêm se tornando uma esperança para pacientes com DMT1. (34)

O uso de CT para fins terapêuticos é uma tendência para revolucionar a medicina futura. No entanto, tem causado polêmicas ao redor do mundo. O maior problema ético enfrentado refere-se à necessidade de destruir os embriões humanos para trabalhar com as CTE. Muitas pessoas são contra essa terapêutica, pois consideram que a vida humana começa no momento da fecundação, e questionam o uso das CTE no tratamento, sugerindo que as células tronco adultas (CTA) poderiam substituí-las. (34)

Embora haja um grande entusiasmo em relação a esta modalidade terapêutica, várias de suas propriedades, além da eficiência clínica em longo prazo, precisam ser determinadas em estudos controlados e randomizados, que só agora começam a ser desenvolvidos: iniciando pelo papel das CTE infundidas e da imunobalação, a determinação do melhor tipo

de transplante, á necessidade de depleção de células T e B contaminantes do enxerto, os melhores esquemas de mobilização e de condicionamento, entre outros aspectos, demandarão longos anos de estudos clínicos e laboratoriais. (32)

Bem mais que uma questão religiosa ou científica, essa é uma questão filosófica. É evidente que os cientistas não acreditam estar “tirando” vidas, pois seu objetivo é justamente o contrário. A possibilidade de pesquisa e uso das CTE pode ser a única alternativa para salvar vidas de inúmeras pessoas portadoras de doenças incuráveis. É importante que seja realizado um debate sobre a possibilidade do uso de células tronco do ponto de vista ético e clinicamente eficaz. (34)

5 TRATAMENTO DO DIABETES COM CÉLULAS TRONCO

O desenvolvimento tecnológico e científico proporciona grandes avanços na área da saúde e contribui para que novas alternativas de tratamento sejam utilizadas. Uma delas é a terapia celular que possibilita a reversão de danos teciduais não reparados com os tratamentos convencionais, um dos exemplos é o DM tipo 1. (32, 33)

Uma das terapias utilizadas para o tratamento do DM1 é o transplante de ilhotas pancreática. Porém, um dos maiores problemas em relação a terapia é a falta de massa celular adequada para ser introduzida no paciente. Uma tentativa para solucionar este problema, é o desenvolvimento de fontes alternativas de células produtoras de insulina, como as células tronco. (3)

O transplante de células β pancreáticas pode ser proposto aos indivíduos atingidos pelo DMT1, insulíndependentes severos que não conseguem uma eficácia no tratamento clássico da doença, para permiti-lhes reestabelecer o equilíbrio glicêmico sem a administração das injeções hormonais diárias. (33)

As células-tronco (CT) possuem capacidade de produzir diferentes tipos celulares e regenerar diversos tecidos. Além disso, a CT tem propriedades de auto-renovação, ou seja, são capazes de gerar uma cópia idêntica a si mesma. Elas se renovam por meio da divisão celular mesmo após longos períodos de inatividade e são induzidas a gerar células de tecidos e órgãos com funções especiais, incluindo células produtoras de insulina. (4,34)

Essa evidência sugere que a imunossupressão em altas dosagens, associada a infusão de CT, tem o potencial de impedir a destruição total das células pancreáticas produtoras de insulina e induzir a resposta clínica significativa e prolongada no DM tipo 1. (13)

Através de uma imunossupressão intensa com o intuito de destruir completamente o sistema imunológico do diabético, com quimioterapia, em ambiente hospitalar o sistema imunológico do indivíduo é suprimido. Após esse processo, o sistema imunológico é ativado novamente com o uso das células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente. Neste caso vai ocorrer um “reset imunológico”, que faz com que o sistema imunológico pare de agredir as células-beta pancreáticas. Assim as células que não foram destruídas tendem a produzir insulina de forma adequada novamente. (5)

O racional é preservar a massa de células β residual e facilitar mecanismos endógenos de regeneração de células β . As células hematopoiéticas, não têm a capacidade de se diferenciar em células- β . Assim, neste caso, células-tronco hematopoiéticas são utilizados unicamente para regenerar um sistema auto-imune sem memória imunológica anterior contra antígenos pancreáticas. (35)

O mecanismo exato de funcionamento neste protocolo é claro, mas pode mudar o equilíbrio entre imunidade destrutiva e tolerância por meio de mecanismos ainda indefinidos, tais como exaustão clonal, células supressoras, indiferença imune, citosinas e alterações na auto-antígenos imunodominante (35)

Um cenário menos promissor é visto em estudos de células-tronco hematopoiéticas. Como hematopoiéticas da medula as células óssea estaminais (células capazes de se diferenciar em qualquer outro tipo celular) foram capazes de se diferenciar em hepatócitos e, finalmente, regenerar fígado em modelos animais, foram feitas tentativas para avaliar o seu possível papel na regeneração de células β . No entanto, Kang e colaboradores mostraram que o transplante de células-tronco hematopoiéticas previne diabetes em ratinhos, mas não contribuem para a regeneração das células das ilhotas significativa uma vez que a doença é estabelecida. (36)

Em 2007 Butler e colaboradores avaliaram 31 pâncreas humanos obtidos de necropsias de pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas que receberam o transplante de um doador do sexo oposto. Neste estudo, apesar de se observar células derivadas de doadores no pâncreas não endócrino, eles não demonstraram a presença de derivados do doador β -células. (35)

Uma equipe Sul-coreana vem desenvolvendo pesquisas de clonagens para fins terapêuticos. Durante a pesquisa conseguiram provar que é possível derivar uma linhagem

de CTE de uma célula da transferência para um ovócito enucleado do núcleo de uma célula somática. Portanto foram construídas, pelas transferências de núcleo, uma célula embrionária que se multiplicou *in vitro* até o estado de blastócito. A clonagem humana para uso terapêutico não é mais um fantasma. Se um indivíduo com DMT1 se sujeitar a esse tratamento, uma vez que as CTE terão genoma idêntico ao paciente, será possível propor um transplante imunocompatível para a possível cura do diabetes. (35)

Em 2003 uma equipe de pesquisadores brasileiros, iniciou o tratamento com pacientes recém-diagnosticados com DMT. O objetivo do tratamento era parar a destruição autoimune das células β com imunossupressores. O primeiro paciente teve resultados desanimadores, pois sua necessidade de insulina aumentou progressivamente em 12 meses após o transplante. Já em 2007, 18 pacientes tratados tornaram se livres de insulina por um certo tempo, a maioria logo após o início da alta dose de imunossupressão e mesmo antes da infusão de CTE. Destes 18 pacientes, 4 retomaram o uso de insulina, e os outros 14 permanecem continuamente sem o uso de insulina: 3 pacientes por 4 anos, 4 pacientes por pelo menos 2 anos, 3 pacientes por pelo menos 1 ano, 3 durante pelo menos 3 meses e 1 paciente apenas alguns dias. A independência de insulina não foi alcançada, mas as doses de insulina diminuíram cerca de 50%. (35)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O maior desafio no tratamento de um paciente diabético é oferecer aos pacientes uma fonte de insulina que mantenha a normoglicemia na circulação sanguínea. Os métodos atuais buscam alcançar esta meta. Por anos, pesquisadores buscam meios de repor as células β que foram destruídas pelo sistema autoimune, mas, infelizmente, não se tem ainda meios que tratem o paciente sem trazer segundas complicações, como as causadas por uso de imunossupressores. (37)

Os pacientes diabéticos que forem tratados com CTE, possivelmente terão uma melhor qualidade de vida. As pesquisas demonstram a esperança humana de encontrar um tratamento eficaz, e até uma provável cura, para doenças que são consideradas incuráveis. Os pacientes se não curados, poderão controlar a doença apenas com exercícios físicos e

dietas. Estas evidências sugerem fortemente que as células-tronco são uma fonte potencial de tecidos para terapias regenerativas no futuro.

O uso células tronco embrionárias para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1 deve ser discutido, pois ainda não é um tratamento totalmente eficaz. Os pacientes transplantados não obtiveram uma cura, apenas uma melhora durante certo tempo. Devemos considerar a possibilidade de utilizar as células tronco no desenvolvimento de pesquisas que possam ajudar no tratamento ou até mesmo na cura do DMT1.

ABSTRACT

TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH USE OF STEM CELLS : A LITERATURE REVIEW

This scientific paper was elaborated willing to develop a bibliographical research about the treatment of Diabetes Mellitus type 1 by using the stem cells. Diabetes is a heterogeneous disease characterized by hyperglycemia or insulin intolerance, being three the most common types: Diabetes Mellitus type 1 (DMT1), Diabetes Mellitus type 2 (DMT2), Gestational Diabetes Mellitus (GMD). The treatment of Diabetes Mellitus type 1 by using the stem cells basically consist in the inhibition of the immunological system through an “immunological reset”. After this inhibition the immunological system is activated by the hematopoietic stem cells of the own patient, thereby the cells which were not destroyed tend to produce insulin adequately and the patient shall be free of daily insulin injections, managing the disease only with diet and exercises.

Keywords: Stem Cells, Diabetes Mellitus type 1, Treatment.

REFERÊNCIAS

1. PIMENTA, W. P. **Diabetes Mellitus**. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, s/d.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes mellitus. **Cadernos de atenção básica** - n.º 16 Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília-DF, 2006.

3. GABANYI, I. Produção e uso de proteínas de fusão VP22.Pax4 na diferenciação de células tronco produtoras de insulina. **Biblioteca digital USP** .São Paulo, 2010.
4. IG SAUDE. **Células tronco**, 2013. Disponível em:< <http://saude.ig.com.br/celulastronco/> > Acesso em 13maio 2014.
5. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Células tronco e Diabetes**. Disponível em: < <http://www.endocrino.org.br/diabetes-celulas-tronco-tratamento/> > Acesso em: 02 de maio de 2014 .
6. SEVERINO, A. J., **Metodologia do trabalho científico**. 21.ed. São Paulo: editora Cortez, 2000. p. 157
7. Marconi, M. A.; Lakatos E. M.. **Metodologia do trabalho científico**. 6.ed. São Paulo: Atlas, 2001, p. 43
8. WHO – World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. **Report of a WHO Consultation**. Geneva, 1999.
9. LUCENA, J. B. S. **Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2**. São Paulo. 2007. FMU.
10. GUYTON, A. C. ; HALL, J. E. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. A principal função da insulina é induzir a captação celular de glicose. In: _____. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006. p. 972-977.
11. SILVERTHORN, D. U. Introdução do sistema endócrino. Interação hormonal. In: _____. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5. Ed. São Paulo, Artmed Ed. 2010. P. 234-235.
12. GROSSI, S. A. A. ; CIANCIARULHO, T. I; MANNA, T. D. Caracterização dos perfis glicêmicos domiciliares como estratégia para os ajustes insulinoterápicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. **Rev. Esc. Enferm. USP**. São Paulo 2003 p. 62-71.
13. VOLTARELLI, J.C. **Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabete mellitus do tipo I**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP. s/d.
14. JORGE, L. G. et al. Diabetes Mellitus: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 46 nº 1 Fevereiro 2002.

15. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** **1997**;20:1183-97
16. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Diabetes Mellitus Gestacional**. junho de 2006.
17. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Global guideline on pregnancy and diabetes**. 2009. Disponível em: <www.idf.org>. Acesso em: 11 ago 2014.
18. CLÁUDIA, V. B.; SULANI, S. S.; IRACEMA, M. P. C. **Diabetes mellitus gestacional - enfoque nos novos critérios diagnósticos**. 2011. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2011Vol22_5diabetes.pdf>. Acesso em: 11 ago 2014.
19. GALANTE, F. ARAUJO, M.V.F. **Fundamentos de bioquímica**. Ed. Rideel. São Paulo. 2012. p. 475, 476.
20. MERCK SHARP & DOHME (MSD) Monografia do Januvia: **Uma nova abordagem para o controle glicêmico no diabetes melitus tipo 2**. Lisboa junho 2006. Disponível em: <http://www.msd.brasil.com/assests/hcp/pdf/januvia_resumo.pdf>. Acesso em : 28 de Set de 2014.
21. WEINERT, Letícia Schwerz et al. Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 55, n. 7, p. 435-445, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n7/02.pdf>> acesso em: 08 de Jul de 2014.
22. PAULA, S. et al. O potencial terapêutico das células-tronco em doenças do sistema nervoso. **Scientia Medica**. 2005. Disponível em <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewDownloadInterstitial/1578/7933>> . Acesso em: 02 Agos. de 2014.
23. VERFAILLIE CM: Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. **Trends Cell Biol**, 12, p. 502-508, 2002.
24. SCHWINDT, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L. E. A. M. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **J Bras Neurocirurg**, 2005.

25. CRUZ, Carolina Uribe. **Diferenciação de células tronco mesenquimais a partir do meio condicionado da linhagem HepG2.** 2009. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-20032014-091907/en.php>>. Acesso em Ago. de 2014 .
26. SOUZA, V. F. et al. Células-tronco: uma breve revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas.** 2010. Disponível em: <http://ucbweb2.castelobranco.br/webcaf/arquivos/125070/9234/artigo_2013_1.pdf>. Acesso em: Ago. 2014.
27. MULLER, V. S. **Células tronco na regeneração muscular e nervosa.** 2013. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/80498/000902169.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 09 Set de 2014.
28. ZAGO, M. A.; COVAS, D. T.. **Células Tronco: a Nova Fronteira da Medicina.** São Paulo: Atheneu, 2006. p. 3-20.
29. PASQUALOTTO, F. F. **Células - Tronco: Visão do Especialista.** Caxias do Sul: EducS, 2007. P19-82.
30. COSTA, B. G. **Utilização da terapia celular em afecções neurológicas do sistema nervoso central.** 2012. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/60954/000860311.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 09 de Set de 2014.
31. PEREIRA, L. V.; **A importância do uso de células-tronco para a saúde-pública.** ; Ciênc. Saúde Coletiva;13; 07-14; 2008
32. VOLTARELLI, Júlio C. Transplante de células tronco hematopoéticas para doenças auto-imunes no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 24, n. 1, p. 9-13, 2002.
33. FAGOT-LARGEAULT, Anne. Embriões, células-tronco e terapias celulares: questões filosóficas e antropológicas. **Estudos Avançados**, v. 18, n. 51, p. 227-245, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-40142004000200015&script=sci_arttext> Acesso em : 07 de set de 2014.
34. PRANKE, Patricia. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. **Ciência e Cultura**, v. 56, n. 3, p. 33-38, 2004. Disponível em:<<http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v56n3/a17v56n3.pdf>> Acesso em: 17 de out de 2014.

35. COURI, Carlos Eduardo Barra; VOLTARELLI, Júlio César. O potencial das células-tronco no tratamento do diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 407-415, 2008. Disponível em : <<http://www.scientificcircle.com/pt/123846/potencial-celulas-tronco-tratamento-diabetes-melito-tipo-1/>> Acesso em: 16 de out de 2014.
36. Kang, E.M. et al. **Hematopoietic stem cell transplantation prevents diabetes in NOD mice but does not contribute to significant islet cell regeneration once disease is established.** Exp Hematol. 2005; 33:699-705 Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&nextAction=Ink&base=MEDLINE&exprSearch=15911094&indexSearch=UI&lang=p> Acesso em: 06 de Out de 2014.
37. LOJUDICE, F. H.; SOGAYAR M. C. **Células-tronco no tratamento e cura do diabetes mellitus.** Universidade de São Paulo. s/d.