UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE

Curso de graduação em Biomedicina

MELYSSA DE SOUZA FERREIRA

CÉLULAS-TRONCO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Uma possível cura para o Alzheimer

STEM CELLS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

A possible cure for Alzheimer's

SÃO PAULO-SP

2022

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

MELYSSA DE SOUZA FERREIRA

CÉLULAS-TRONCO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS
Uma possível cura para o Alzheimer

STEM CELLS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES
A possible cure for Alzheimer's

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina da Universidade Nove de Julho, como quesito para finalização do curso.
Orientadores(as): Danielle de Lima Rodrigues e Katia Denise de Pinho.
Coordenador(a): Yves Matos.
Registro do(a) aluno(a): 3019108915.
7º semestre, noturno, Campus Santo Amaro

São Paulo
2022

RESUMO

As células-tronco dividem-se em dois tipos: embrionárias e teciduais, uma pode dar origem a qualquer tipo de célula, a outra apenas regenera células do local que se encontra. Doenças neurodegenerativas tem a perda progressiva de células componentes do Sistema Nervoso, a partir disso surge a ideia da pesquisa do uso de células-tronco para um tratamento ou cura para essa enfermidade, utilizando dados acadêmicos referência na saúde.

Palavras-chave: célula-tronco, regeneração, Alzheimer.

ABSTRACT

The stem cells are divided into two types: embryonic and tissue, one can give rise to any type of cell, other just regenerates cells where it found. Neurodegenerative diseases have the progressive loss of component cells of the Nervous System, from which comes the idea of researching the use of stem cells for a treatment or cure for this disease, using academic data reference in health.

Keywords: Stem cell, regeneration, Alzheimer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10

2. METODOLOGIA 12

3. DESENVOLVIMENTO 13

3.1 Células-tronco 13

3.2 Tipos e diferenciação de Células-tronco 13

4. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS 17

4.1 Doença de Alzheimer 17

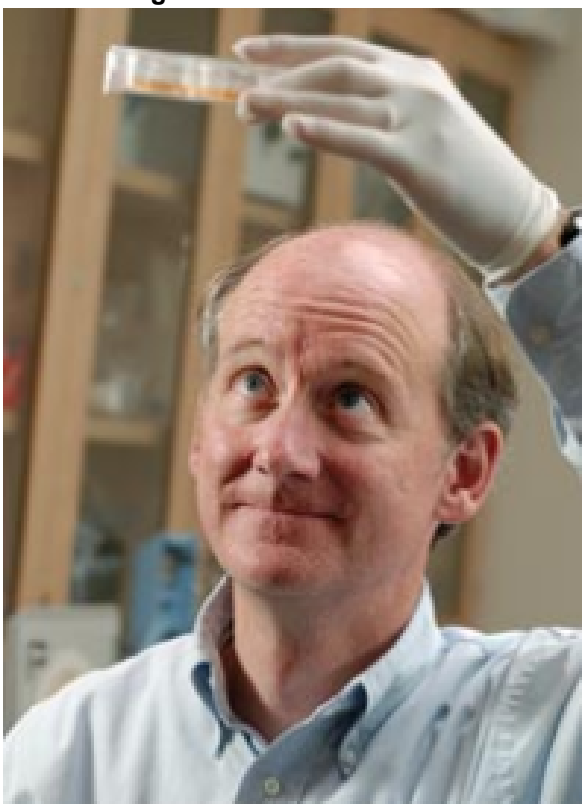
5. CÉLULAS-TRONCO E O ALZHEIMER 20

1. INTRODUÇÃO

As células-tronco (CTs) foram descobertas em 1945, após o bombardeio de Hiroshima e Nagasaki (Japão). Bombas atômicas mataram centenas de pessoas, e os sobreviventes foram morrendo anos depois, pois suas CTs perderam a capacidade de regeneração, resultando em organismo sem sistema imunológico; em 1956 pesquisadores conseguiram relacionar o acontecido com as CTs, levando ao primeiro transplante de medula óssea em 1968. (CURRAN, 2020).

1998, ano em que foram extraídas e cultivadas pela primeira vez, CTs provenientes de embriões; quem recebeu esse título foi James Thomson e sua equipe, membros da Universidade de Winsconsin-Madison, situada nos EUA. (CURRAN, 2020).

Figura 1 - James Thomson



Fonte: disponível em: <https://news.wisc.edu/stem-cell-pioneer-james-thomson-to-steer-regenerative-medicine-at-mir/>. Acesso em: 21 abr. 2022 às 16:00 horas.

As CTs são um escape para novas técnicas, não só para transplantes, mas também em tratamentos de muitas doenças que até então não há cura; como o Parkinson, a AME (Atrofia Muscular Espinhal), o Alzheimer... (EITELVEN *et al*, 2017).

O tratamento dessas doenças ,que ainda não possuem cura, é de grande alívio para os afetados por elas, ou seja, não só o paciente, mas também o seio familiar. (EITELVEN *et al*, 2017).

Recentemente teve-se a ideia da utilização das células-tronco em terapias no sistema nervoso, mais especificamente o Alzheimer; doença degenerativa. Seu uso, CTs, e sua propriedade, é para diminuir os sintomas e avanço da patologia, mantendo a cognição e funções neurais do paciente. (CASSILHA. *et al*, 2022).

2. METODOLOGIA

O trabalho foi elaborado a partir da escolha do tema: células-tronco, dando ênfase em doenças neurológicas que sofrem degeneração; como o Alzheimer. Criado a partir de pesquisas, do período de 5 anos (do ano de 2017 ao de 2022), em dados de artigos acadêmicos (SciELO, NCBI, NIH) , revistas (PEPSIC, RMS, RICA, RBMC) e livro (Fundamentos de Patologias) de grande referência na área da saúde, tanto brasileiros como estrangeiros, com o uso de palavras-chave como: stem cell/células-tronco, Alzheimer, neurologia, doenças degenerativas e neurodegenerativas, artigos células-tronco.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Células-tronco

As chamadas células-tronco, são células originalmente não especializadas com uma alta taxa de depuração, ou seja, têm a brilhante capacidade de se dividirem e darem origem a células com determinadas especialidades, e até mesmo outras CTs. (EITELVEN *et al*, 2017).

Regenerando tecidos lesionados, sejam eles causados por doenças ou por causas naturais - fase senil da vida. Elas são divididas em dois tipos: as células-tronco embrionárias (CTE) e as células-tronco adultas ou teciduais. (EITELVEN *et al*, 2017).

As CTs reconhecem lesões no organismo, seguindo por uma regeneração do tecido, com um novo grupo de células especializadas. Assim, estão em constante trabalho para nos manter saudáveis durante a vida. (CURRAN, 2020).

Possuem uma capacidade de se renovar por longos períodos - ficam em estado latente, permanecendo indiferenciadas, ou seja, se transformarão em células especializadas, assim que surgir uma necessidade. (CURRAN, 2020).

Processos como transplantes de órgãos, podem ser relacionados com a utilização das

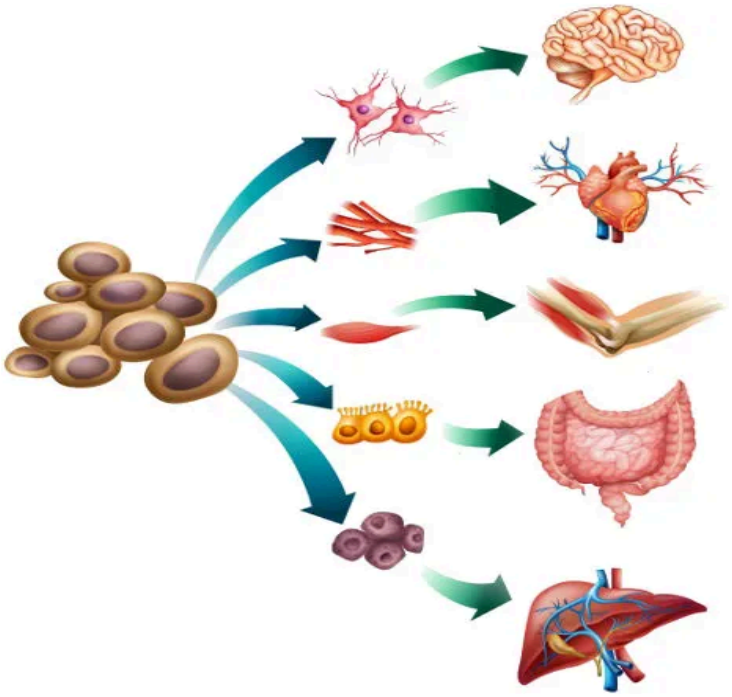
CTs, elas podem restaurar o órgão ou tecido debilitado, garantindo mais chances de cura. Os profissionais da saúde, veem essas possibilidades dentro das diversas especializações da medicina, como em doenças que afetam o Sistema Nervoso. (EITELVEN *et al*, 2017).

3.2 Tipos e diferenciação de Células-tronco

As CTE, células-tronco provenientes de embriões, são totipotentes, possuem uma capacidade indeterminável de regeneração e são capazes de se transformar em qualquer outro tipo de célula. É uma fonte potencial de autorrenovação para reposição de tecidos prejudicados por patologias. (EITELVEN *et al*, 2017).

Células-tronco adultas apresentam uma singularização entre si; têm sim a capacidade de regeneração, porém, apenas para células da mesma região tecidual em que estão localizadas, daí o nome “células-tronco teciduais”; um exemplo para isso são as células da pele: as células-tronco presentes nesse local irão se regenerar, transformando-se em novas células dérmicas e não em outro tipo celular. (EITELVEN *et al*, 2017).

Figura 2 – Células-tronco embrionárias e sua diferenciação celular.



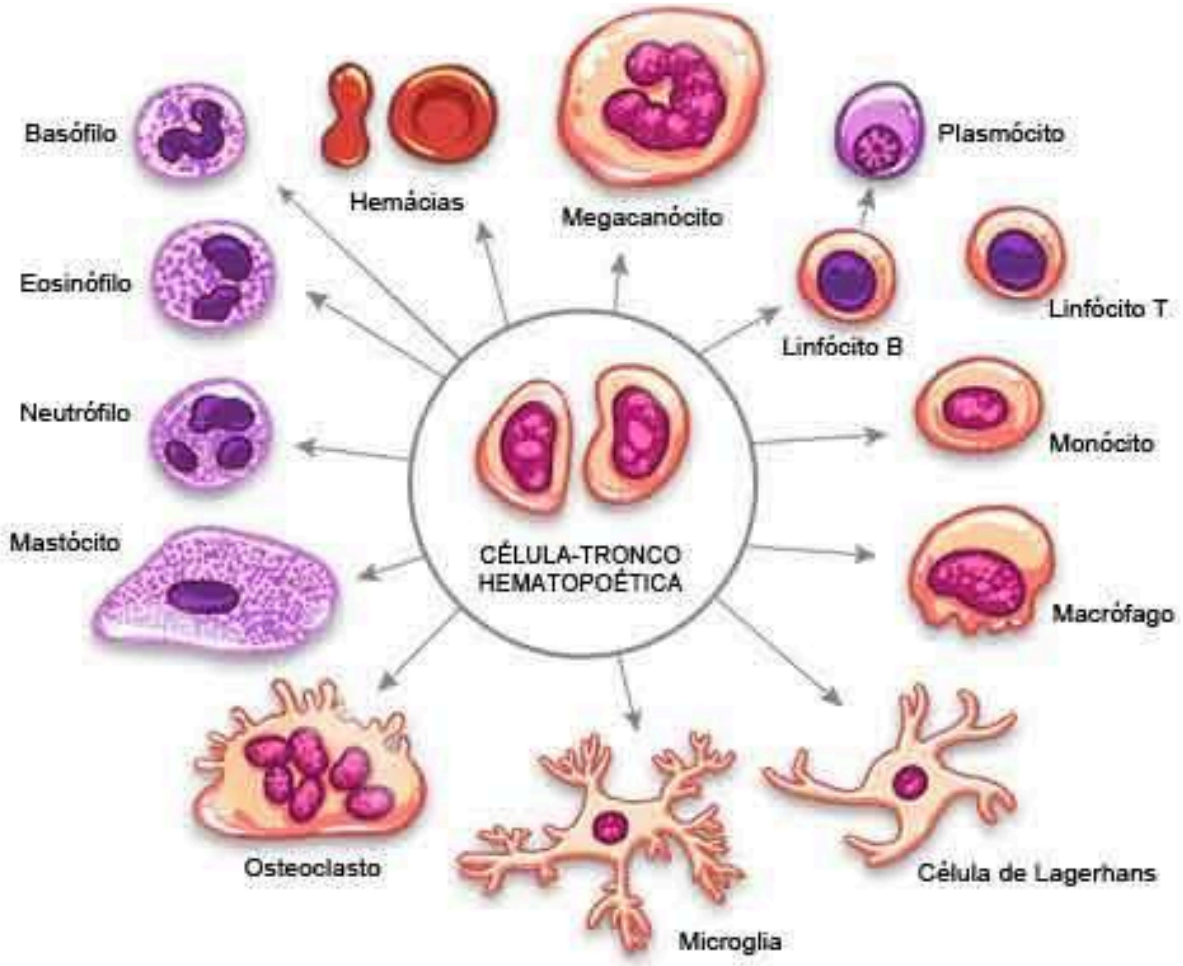
Fonte: disponível em: <https://www.biologianet.com/biologia-celular/celulas-tronco.htm>. Acesso em: 21 abr. 2022 às 14:03 horas.

Entre as CT adultas há as células-tronco hematopoiéticas, que aparecem localizadas na medula óssea, e são responsáveis pela elaboração não só do sangue, mas também de todos os componentes presentes nele; eritrócitos, mielócitos, bastonetes, células segmentadas, promielócito, linfócitos B e T, plaquetas e outros. (EITELVEN *et al*, 2017).

Célula-tronco do sangue do cordão umbilical, é um tipo de CT hematopoiética que formarão as células sanguíneas e é uma ligação, onde há a troca de informações simultaneamente entre da mãe e o feto por meio da placenta. Essas CTs aparecem

em grande quantidade, mas não se sabe seu potencial de diferenciação celular, pois as técnicas e pesquisas com CTs proveniente do sangue do cordão umbilical são novas. (EITELVEN *et al*, 2017).

Figura 3 — Células-tronco hematopoiéticas e a diferenciação em componentes do sangue.



Fonte: disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/mod/book/tool/print/index.php?id=2433781&chapterid=19703>. Acesso em: 23 abr. 2022 às 15:16 horas.

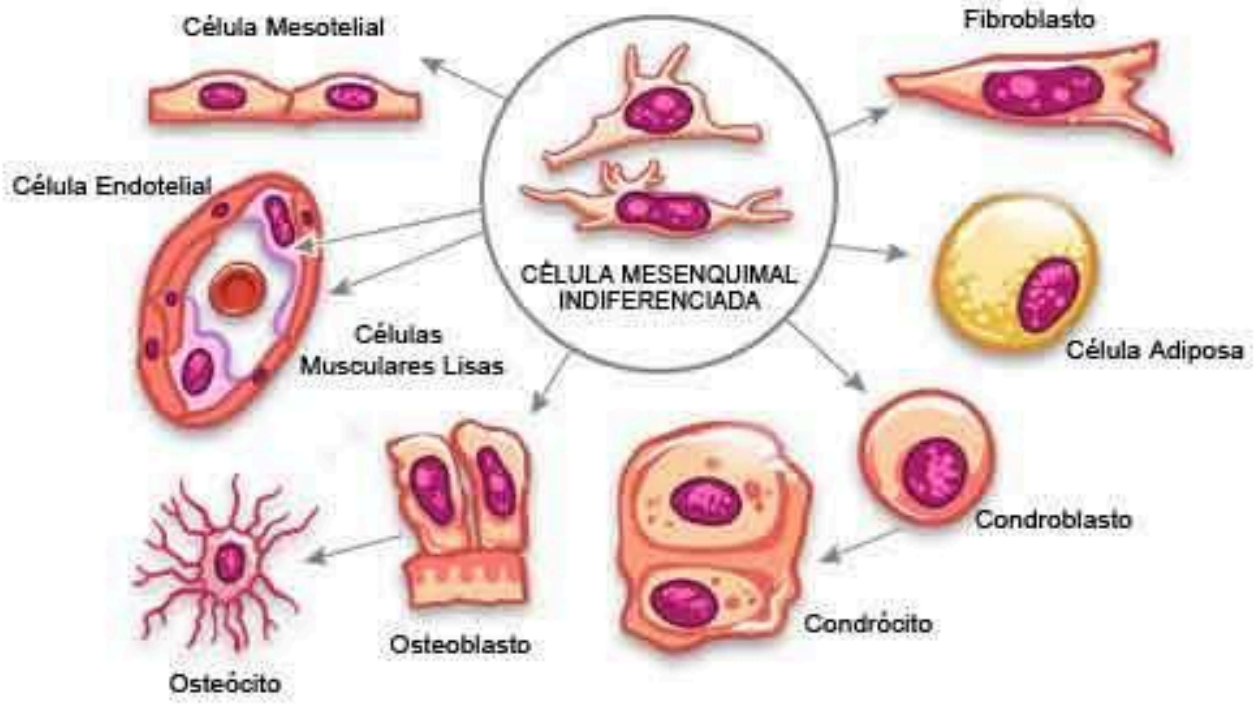
CT do tecido adiposo, encontradas no tecido adiposo (formado por ajuntamento de adipócitos) ou aparece em outros tecidos, em quantidade bem menores, como no conjuntivo frouxo. (EITELVEN *et al*, 2017).

Na medula óssea é observada as células-tronco mesenquimais, que são multipotentes. Elas carregam a capacidade de se diferenciar em tipos variados de

células estromais: dos ossos (osteócitos), cartilagem (condrócitos), músculos (miócitos) e assim por diante. (MITCHELL *et al*, 2017).

CT dental, os dentes são de grande importância - auxiliam na fonética das palavras e são os precursores do processo de digestão no organismo. São obtidas de células do tecido e ligamento periodontal, e pesquisas com essas células vem trazendo eficácia e expectativas para os pesquisadores no tratamento dental e outras doenças. Na região de onde são obtidas há células ectomesenquimais que tem a capacidade de se diferenciar em células conjuntivas (osteoblastos, fibroblastos e comentoblastos). (EITELVEN *et al*, 2017).

Figura 4 – Diferenciação das células-tronco mesenquimais em células estromais.



Fonte: disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/mod/book/tool/print/index.php?id=2433781&chapterid=19703>. Acesso em: 23 abr. 2022 às 15:16 horas.

IPSCs (células pluripotentes induzidas), são provenientes de células somáticas maduras *in vitro*, geralmente fibroblastos adultos da derme, obtidas por terapia com moléculas pequenas ou regulação positiva de fatores de transcrição mediada por vetor viral, e têm a alta capacidade de diferenciação celular, assim como as CTEs. (LIU *et al*, 2020).

4. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Essas patologias causam degeneração dos neurônios ou estruturas cerebrais, ou seja, a morte, e não ocorre regeneração, pois estruturas do cérebro possui a característica de não renovação celular. (CAETANO *et al*, 2017).

As células neuronais são essenciais para o funcionamento de todo o SN (Sistema Nervoso), e se não tratadas, essas patologias, podem acarretar outros problemas físicos, motores e até cognitivos. (CAETANO *et al*, 2017).

4.1 Doença de Alzheimer

Doença mais comum, que causa degeneração dos neurônios e diversas alterações neurológicas. (CAETANO *et al*, 2017).

Representa de 50 a 70% dos casos, mais frequente em pessoas avançadas na idade e em países com renda baixa; é esperado o aumento progressivamente em todo o mundo pessoas com demência, chegando em 2050 com aproximadamente 131 milhões de afetados. (HAMPEL *et al*, 2018).

Enfermidade que possui maior ou menor grau. Há pacientes no estágio inicial que não estão comprometidos e há pacientes mais afetados, apresentando quadro demencial e sem capacidade de realizar tarefas e rotinas sozinho, precisando de cuidados especiais. Muitas pesquisas buscam uma solução para amenizar os sintomas enquanto não há uma cura. (HAMPEL *et al*, 2018).

Dentre os sintomas estão: perda de memória (principalmente), comportamentos agressivos, alterações no humor, ficar fora da realidade e dificuldade para realizar atividades do cotidiano. (MACHADO *et al*, 2020).

O diagnóstico é feito por meio do histórico familiar relacionado a patologia, histórico do paciente, e os exames laboratoriais. (CAETANO *et al*, 2017).

Exames de imagens, como a RM (ressonância magnética), são realizados e também auxiliam na descoberta da doença. (MACHADO *et al*, 2020).

Essa patologia pode aparecer em duas formas de lesão. Com acúmulo de peptídeos e emaranhados neurofibrilares no hipocampo, trazendo uma degeneração na cognição. (CASSILHA *et al*, 2022).

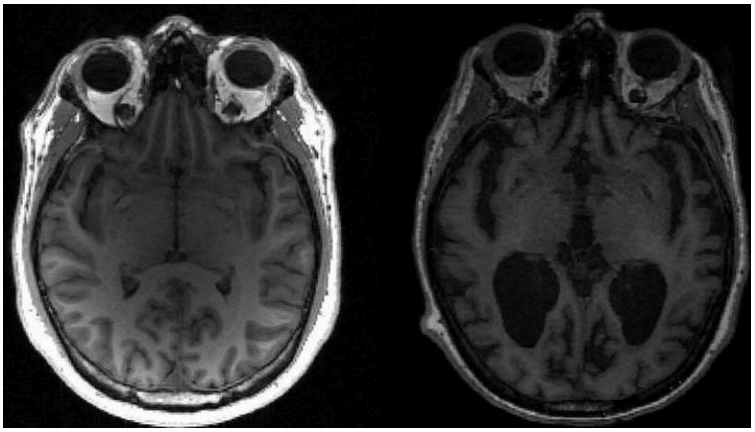
Exames microscópicos mostram modificações histopatológicas, formada pela perda neuronal e degeneração sináptica intensa, principalmente em camadas piramidais do córtex, estruturas límbicas e córtices associativos. Apresenta corpúsculos de Lewy nos neurônios ocasionalmente, degeneração granulo vascular, glicose astrocítica e angiopatia amilóide; por outro lado há preservação de áreas corticais primárias. (CAETANO *et al*, 2017).

Tem-se acúmulo de $A\beta_{42}$ extracelular (peptídeo beta amiloide composto por 42 aminoácidos) em placas amiloides e agregação de proteína tau hiperfosforilada, causa alteração nos microtúbulos e está associada a emaranhados neurofibrilares na parte interna dos neurônios. (HAMPEL *et al*, 2018).

Esse processo causa atrofia cerebral - apresentando sulcos corticais mais largos e ventrículos cerebrais maiores, atrofia proeminente nas regiões frontais, temporais e parietais; afetando, sobretudo áreas corticais associativas, totalmente diferente do envelhecimento normal, claramente visível em TC e RM (tomografia computadorizada e ressonância magnética). (CAETANO *et al*, 2017).

Ocorre neuroinflamação generalizada, causada pelo sistema imunológico (células imunes inatas) - micróglias e astrócitos ativos são visualizados nas proximidades das placas senis - induzindo a uma degeneração axonal, ruptura e disfunção sináptica, por fim, à destruição da conexão neural fisiológica; esse processo sucede de célula em célula, característica da apoptose. (MACHADO *et al*, 2020).

Figura 5: Ressonância Magnética de cérebro saudável e com Alzheimer (da esquerda para direita).



Fonte: disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/cientistas-descobrem-os-motivos-do-avanco-do-alzheimer-no-cerebro-03112021>. Acesso em: 23 abr. 2022 às 16:36 horas.

O Mal de Alzheimer, pode existir por duas razões: idiopática ou geneticamente; a primeira, que aparece com uma maior porcentagem, com 95%, e está associada a idade e a APOE4 (alelo E4 da apoliproteina), que é uma proteína transportadora de colesterol. Os 5% restantes, pode ocorrer o aparecimento antes dos 65 anos, considerado uma DA precoce, pode ser relacionada por modificações nos genes PSEN-1 (presenilina-1), PSEN-2 (presenilina-2) e a APP (proteína precursora amiloide). (MACHADO *et al*, 2020).

Treinamento cognitivo, Acompanhamento nutricional, exercícios físicos, auxiliam a diminuir os déficits cognitivos e alterações comportamentais do indivíduo. (SANTOS *et al,* 2020).

Além disso, o uso de medicamentos ajudam a retardar a evolução da doença enquanto não tem a cura, porém pesquisadores têm a expectativa de que com as CTs isso pode mudar. (CASSILHA *et al*, 2022).

Donepezil, Rivastigmina, Galantamina - fármacos mais prescritos pelos médicos - que são tolerados nas fases inicial e intermediária. A Memantina - outro medicamento aliado a Doença de Alzheimer – é utilizada nas fases intermediária e final, auxiliando e mantendo funções de comunicação e atividades cotidianas. (CAETANO *et al*, 2017).

5. CÉLULAS-TRONCO E O ALZHEIMER

As células-tronco também são encontradas no Sistema Nervoso Central e isto trouxe esperança de que se tem a possiblidade de regeneração de neurônios, porém ainda não mostrou a mesma eficiência como em outros órgãos e tecidos. (EITELVEN *et al*, 2017).

CTs têm o poder de reparação de danos no cérebro, dificultando a evolução da Doença de Alzheimer - ocorre uma redução das placas de amiloides, e a hiperfosforilação da proteína Tau - diminuindo a morte celular programada (apoptose) dos neurônios do cérebro, trazendo a uma diminuição dos sintomas da doença. (CASSILHA. *et al*, 2022).

Um dos tipos de células são as iPSCs, células pluripotentes induzidas, capazes de criar um conjunto de redes sinápticas ativas. Essa célula, com diversas especializações, tem a capacidade de transformar-se em células do cérebro, reparando danos cerebrais causados por condições neurológicas, a qual essa patologia submete o paciente. (CASSILHA. *et al*, 2022).

Pesquisas em roedores de laboratórios, mostraram que as células pluripotentes induzidas podem ser usadas para gerar tipos de estruturas neurais, como células da glia e macrófagos que expressem neprilisina (protease que degrada Aβ). (LIU *et al*, 2020).

Cientistas descobriram que transplantar CT com alta taxa de colina pode produzir neurônios em determinadas regiões, reduzindo os sintomas e melhorando a resposta cognitiva da Doença de Alzheimer em roedores(LIU *et al*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desse trabalho de revisão bibliográfica e com base no que foi analisado em pesquisas científicas, a DA possui como particularidade: alterações em estruturas cerebrais, processo infeccioso neuronal associado a perda de funções que acarretam a morte da célula.

Caracterizada, a priori, por sulcos deformados entre proteínas que atinge a plasticidade de um neurônio, causando decaimento de dendritos e sítios sinápticos, levando a um rompimento das conexões entre os neurônios, essas alterações se propagam entre as estruturas no cérebro humano, ou seja, a Doença de Alzheimer inicia com processos irregulares e que evoluem progressivamente, dentro ou fora da célula.

Além disso, o trabalho informou a importância do uso de células-tronco em tratamento de doenças degenerativas, mais especificamente o Alzheimer, doença que traz consigo mudanças tanto físicas e cognitivas quanto anatômicas ao paciente afetado, e com o êxito desse estudo por parte dos pesquisadores, poderá revolucionar a saúde da sociedade futuramente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAETANO, L. A. O.; SILVA, F. S.; SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Vínculo**, PEPSIC - Periódicos Eletrônicos em Psicologia, São Paulo, ano 2017, v.14, ed.2, p.84-93, 30 out. 2017. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-24902017000200010>. Último acesso em: 21 abr. 2022.

CASSILHA, B. W.; MÜLLER, A. P.; FERREIRA, G. *et al*. Revisão Bibliográfica sobre o Tratamento da Doença de Alzheimer por Meio de Células-tronco. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [*s. l.*], ano 2022, v.2, ed.4, p.29, 9 mar. 2022. ISSN: 2675-8008 DOI 10.51161/rems/3212. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/3212>. Último acesso em: 15 abr. 2022.

CURRAN, K. Scientists have been experimenting with stem cells for almost 40 years. **Rising Tide Biology**: Kevin Curran, 3 dez. 2020. Disponível em: <https://www.risingtidebio.com/history-stem-cell-therapy-benefits/>. Último acesso em: 16 abr. 2022.

EITELVEN, T.; MENIN, R. P.; FUSIGER, K. C. *et al*. Aplicações Biológicas de Células-tronco: Benefícios e Restrições. **RICA - Revista Interdisciplinar de Ciência Aplicada**, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, ano 2017, v.2, n.3, 1 maio 2017. Ciências Biológicas e Ensino, p.1-40. ISSN 2525-3824. Disponível em: <https://sou.ucs.br/revistas/index.php/ricaucs/article/download/31/24/40>. Último acesso em: 19 abr. 2022.

HAMPEL, H.; TOSCHI N.; BABILONI C. *et al*. Revolution of Alzheimer Precision Neurology: Passageway of Systems Biology and Neurophysiology. **National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information**: PubMed Central, [*s. l.*], ano 2018, v.64, ed.1, 19 jun. 2018. DOI 10.3233/JAD-179932. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008221/>. Último acesso em: 22 abr. 2022.

LIU, X. Y.; YANG, L.; ZHAO, L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease. **National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information:** PubMed

Central, [*S. l.*], ano 2020, v.12, n.8, 26 ago. 2020. p. 1-11. ISSN 1948-0210. DOI 10.4252/wjsc.v12.i8.787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477654/>. Último acesso em: 22 maio 2022.

MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **RBMC - Revista Brasileira Militar de Ciências**, [*S. l.*], ano 2020, v.6, n.14, 21 fev. 2020. Artigos, p.1-9. DOI 10.36414/rbmc.v6i14.33. ISSN 2447-9071. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/33/27>. Último acesso em: 22 abr. 2022.

MITCHELL, R. N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran**: Fundamentos de Patologia. 9.ed. rev. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2017. p.883, ISBN 978-85-352-8650-2; ISBN versão eletrônica 978-85-352-8651-9.

SANTOS, C. F.; MARTINS, F. R. A.; PEREIRA, A. D. *et al*. Mal de Alzheimer: uma revisão bibliográfica. **HIGEI - Revista Científica das Faculdades de Medicina, Enfermagem, Odontologia, Veterinária e Educação Física**, São Paulo, ano 2020, v.2, n.4, p.1-8. 2020. ISSN – 2525-5827. Disponível em: <https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/1179/984>. Último acesso em: 22 maio 2022.

TERMO DE APROVAÇÃO ASSINADO

UNINOVE
Universidade Nove de Julho

Termo de Autorização para Publicação

Tipo de documento

( ) Tese ( ) Dissertação (X) TCC ( ) Outros: _____

Identificação do documento

Campus / Polo: Santo Amaro / Zona Sul - SP.

Curso: Biomedicina.

Autor(es):

1. RA: 301910891 5 Nome: Melyssa de Souza Ferreira
2. RA: _____ Nome: _____
3. RA: _____ Nome: _____

Título do trabalho: Células-tronco em doenças neurodegenerativas – Uma possível cura para o Alzheimer.

Título estrangeiro (inglês ou espanhol): Stem cells in neurodegenerative diseases – A possible cure for Alzheimer.

Orientador: Danielle de Lima Rodrigues.

Coorientador(es): Katia Denise de Pinho.

Nº de páginas: 13 Anexos: 5 figuras.

Formato: Digital Data da defesa: 10 / 05 / 2022

AUTORIZAÇÃO

"Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação supracitada, de acordo com a lei nº 9610/98, autorizo a Associação Nove de Julho, mantenedora da UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO, estabelecida na Rua Diamantina, 302, Vila Maria, na cidade e Estado de São Paulo, inscrita no CNPJ nº 43.374.768/0001-38 a disponibilizar gratuitamente o texto integral, por prazo indeterminado sem o pagamento de qualquer contraprestação, em sua página eletrônica mantida na Internet. A título de divulgação da produção científica, podendo a obra ser lida e/ou impressa por todos aqueles que a acessarem pela Internet."

São Paulo, 09 / 05 / 2022
Local Data

Melyssa de Souza Ferreira
Autor 1, nome:

_____
Autor 2, nome:

_____
Autor 3, nome: