

## Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus

### *Stem cell therapy in Diabetes Mellitus*

Luis Jesuino de Oliveira Andrade<sup>1</sup>, Paulo Roberto Santana de Melo<sup>2</sup>, Larissa Santos França<sup>3</sup>, Alcina Vinhaes Bittencourt<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Biomedicina – UESC - Ilhéus-BA; <sup>2</sup>Faculdade de Medicina – UESC - Ilhéus-BA ; <sup>3</sup>Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador-BA; <sup>4</sup>Faculdade de Medicina - UFBA

#### Resumo

Células-tronco (CT) são células indiferenciadas altamente especializadas, com capacidade de se renovar, encontrada em diferentes tecidos ou órgãos. O uso de CT em medicina regenerativa é uma grande promessa para a cura de muitas doenças, incluindo o diabetes mellitus (DM). Cerca de 6% da população mundial é afetada de DM e a regeneração das células beta através do uso de CT e células progenitoras é um método atrativo para o seu tratamento. Usando CT como uma nova fonte de células-beta abriu-se várias possibilidades para o desenvolvimento de novos tratamentos para o DM. As principais fontes para a produção de células insulina-produtoras são as CT embrionárias e as CT pluripotentes induzidas, além da estimulação da proliferação de células-beta, reprogramação genética e transdiferenciação de células que são as grandes promessas na terapia celular personalizada para o DM, gerando células-beta específicas para cada paciente. Neste artigo são revisadas as CT como um potencial alvo terapêutico para o tratamento do DM.

**Palavras-chave:** Células-Tronco. Terapia Tecidual. Células-Tronco Embrionárias. Diabetes Mellitus. Embolização Terapêutica.

#### Abstract

Stem cells (SC) are undifferentiated highly specialized of cell types having capacity to renew itself, found in different tissue or organ. The use of SC in regenerative medicine holds great promise for the cure of many diseases, including diabetes mellitus (DM). About 6% of population is affected worldwide for DM, and regeneration of beta cells through use of stem and progenitor cells is an attractive method to treat DM. Using SC as new sources of beta-cells has opened up several possibilities for the development of new treatments for DM. The main sources for derivation of insulin-producing cells are embryonic and induced pluripotent SC, beyond stimulation of beta-cells proliferation, genetic reprogramming, and transdifferentiation of cells that are great promises to provide customized DM cell therapy by generating patient-specific beta-cells. In this paper is reviewed SC as a potential therapeutic target for the treatment of DM.

**Keywords:** Stem Cells. Tissue Therapy. Embryonic Stem Cells. Diabetes Mellitus. Embolization, Therapeutics.

## INTRODUÇÃO

A utilização de células-tronco (CT) em medicina regenerativa é uma grande promessa para a cura de muitas doenças, incluindo diabetes mellitus (DM). O DM está presente em mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em um grande campo de pesquisa, que tem se expandido nos últimos anos. A capacidade de auto-renovação e diferenciação das embrionárias humanas CT torna uma fonte potencial para a geração nova de células pancreáticas das ilhotas funcionais para o tratamento da DM. A terapia celular com CT para o tratamento de DM foi testado em modelos experimentais, no entanto ainda existem poucos estudos publicados utilizando esta abordagem em seres humanos.

As duas principais formas de DM em humanos são caracterizadas por uma redução absoluta (DM tipo 1) e redução relativa (DM tipo 2) na produção de insulina

pelas células beta (células- $\beta$ ) pancreáticas. Avanços na diferenciação de CT pluripotentes em células- $\beta$  têm demonstrado que as CT podem ser uma fonte adequada de geração de células- $\beta$  para uso terapêutico no DM. Entretanto, a aplicação clínica desta tecnologia é difícil e lenta<sup>1</sup>. Uma via extremamente promissora pela qual isso pode ocorrer seria através da utilização de diferentes tipos de células, incluindo CT adultas, outros tipos de células progenitoras in situ e mesmo populações de células diferenciadas, assim como CT embrionárias e CT pluripotentes induzidas que necessitará de diferentes métodos para a indução da produção de células- $\beta$ <sup>2</sup>.

As CT são caracterizadas por uma auto-renovação, pluripotencialidade, diferenciação, e migração, dependendo dos estímulos recebidos. Alguns tipos de CT adultas, que existem dentro de órgãos maduros, estão agora disponíveis clinicamente e os seus efeitos terapêuticos foram claramente estabelecidos<sup>3</sup>. Em relação ao DM, várias células pluripotentes têm sido sugeridas como ponto de partida, a partir da qual o

Recebido em 01/03/2012; revisado em 30/03/2012.

Correspondência / Correspondence: Luis Jesuino de Oliveira Andrade. Rua Nações Unidas, 511 - Centro. CEP: 45.600-673 - Itabuna, Bahia, Brasil. E-mail: luis\_jesuino@yahoo.com

potencial para gerar um fornecimento ilimitado de células secretoras de insulina<sup>4</sup>. As principais fontes para a derivação de CT em células produtoras de insulina são as CT embrionárias e as CT pluripotentes induzidas, as células progenitoras endógenas, a estimulação da proliferação de células beta (células- $\beta$ ), a reprogramação genética e a transdiferenciação de células<sup>5</sup>.

Nesta revisão, são discutidas as CT como um potencial alvo terapêutico para o tratamento do DM e destacar algumas das questões críticas que impedem a terapia do DM com CT na prática clínica.

## CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DA DIABETES

DM é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por níveis de glicose sanguíneos elevados resultantes das alterações na secreção de insulina, alterações na ação da insulina ou de ambos. A fisiopatologia de DM está relacionada com a insulina, que é secretada pelas células- $\beta$  do pâncreas responsável pela manutenção do nível de glicose no sangue, permitindo que as células do corpo possam utilizar a glicose como fonte principal de energia. DM Tipo 1 (DM1) e DM Tipo 2 (DM2) são caracterizados por cerca de 98 e 65% de defeitos nas células- $\beta$ , respectivamente<sup>6</sup>.

### Fisiopatologia do DM1

O DM1 é caracterizado por uma perda progressiva das células- $\beta$  do pâncreas, levando à produção insuficiente de insulina. Atualmente, a substituição das células- $\beta$  é considerado o tratamento mais eficaz para DM1.

O DM1 é uma doença auto-imune multifatorial na qual a susceptibilidade é determinada por fatores genéticos, ambientais e imunológicos<sup>7</sup>. São propostos dois mecanismos para o desencadeamento da doença. O primeiro mecanismo sugere que fatores ambientais desencadeiam o processo auto-imune, na maioria das vezes na infância e antes dos 10 anos de idade<sup>8</sup>, no qual o sistema imunitário produz substâncias que atacam as células- $\beta$  do pâncreas. Desta forma, o pâncreas secreta pouca ou nenhuma insulina. Embora o diagnóstico de DM1 possa ser feito em poucas semanas de sintomas, a doença clínica torna-se evidente apenas após um longo período de prodromos caracterizada pela destruição progressiva das células- $\beta$  pancreáticas<sup>9</sup>. O segundo mecanismo sugere que uma reação de superantígenos resulte em rápida destruição das células- $\beta$  pancreáticas em poucas semanas, levando ao aparecimento da doença clínica<sup>10</sup>.

DM1 pode ocorrer em qualquer idade, sendo caracterizado pela incapacidade acentuada e progressiva do pâncreas para secretar insulina devido à destruição auto-imune das células- $\beta$ . Apesar dos sintomas da deficiência de insulina, a secreção residual das células- $\beta$  pode modificar a evolução clínica e pode

ser um fator independente influenciando o atraso e o desenvolvimento de complicações crônicas do DM<sup>11</sup>.

Os cientistas identificaram três passos essenciais para o desenvolvimento de um tratamento curativo para o DM1: identificação de uma fonte de células- $\beta$ , bloqueio do sistema imune para não atacar as células- $\beta$ , e colocação das células- $\beta$  em um local adequado do corpo para que elas possam exercer controle efetivo da glicemia. Entanto, há ainda desafios significativos a serem superados antes do tratamento baseado em CT para estar disponível na prática do tratamento do DM1.

### Fisiopatologia do DM2

O DM2 continua sendo um importante problema de saúde em todo o mundo. O DM2 é uma doença heterogênea, com diferentes prevalências entre os vários grupos étnicos e se desenvolve decorrente da combinação da herança genética com fatores ambientais. A fisiopatologia do DM2 é caracterizada pela resistência periférica à insulina, regulação deficiente da produção hepática de glicose e declínio da função das células- $\beta$  levando à falência dessas células pancreática<sup>12</sup>.

Acredita-se que o evento primário para a ocorrência do DM2 seja um déficit inicial na secreção de insulina e, na maioria dos pacientes, a deficiência relativa de insulina em associação com a resistência periférica à insulina. Esta supressão resulta em absorção, armazenamento e eliminação da glicose ingerida inadequados, acompanhada da produção hepática de glicose elevada e hiperglicemia evidente. Embora a resistência à insulina manifeste-se precocemente durante o estado pré-diabético, a falha de funcionamento das células- $\beta$  tornam incapazes de superar a resistência à insulina em tecidos alvo determinam o aparecimento do DM2<sup>13</sup>.

O acúmulo de gordura no fígado devido à doença gordurosa hepática não-alcoólica também tem se mostrado um preditor independente de obesidade de DM2 em vários estudos prospectivos. O fígado com a doença gordurosa é resistente às ações da insulina, que inibi tanto a produção de glicose como as lipoproteínas de baixa densidade de lipoproteínas, resultando em hiperglicemia leve, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia compensatória. Em indivíduos que não podem sustentar a hiperinsulinemia para manter as concentrações de glicose sanguínea em faixa normal o DM2 é desenvolvido<sup>14</sup>.

A musculatura esquelética é quantitativamente o tecido mais importante envolvido na manutenção da homeostase da glicose, em condições insulina-estimulada, sendo o principal tecido de resistência à insulina em pacientes com DM2. A resistência insulínica no músculo esquelético é um importante fator patogênico do DM2<sup>15</sup>. Embora os mecanismos

subjacentes à resistência à insulina não sejam completamente compreendidos em relação ao músculo esquelético, especula-se que ele pode resultar, pelo menos em parte, a partir da ativação PI3K dependente de insulina prejudicada<sup>16</sup>.

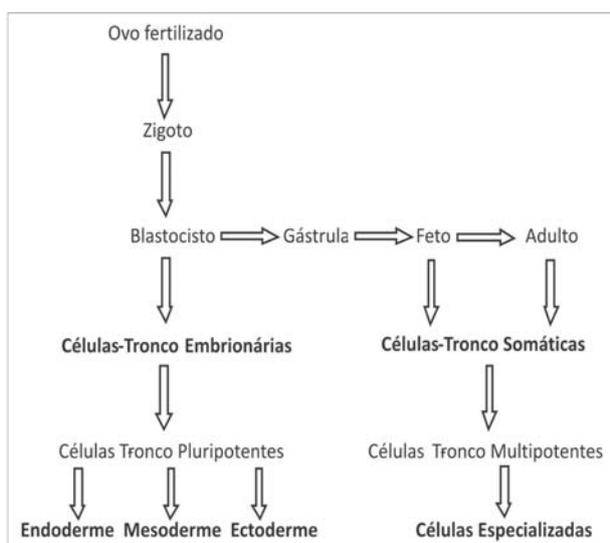
Outros mecanismos patogênicos do DM2 incluem a resistência à insulina nos adipócitos por aumento da lipólise, redução da secreção/sensibilidade das incretinas pelo sistema gastrointestinal, aumento da secreção de glucagon pelas células-alfa, aumento da reabsorção de glicose pelo rim e resistência à insulina no sistema nervoso central resultante de disfunção de neurotransmissores cerebrais<sup>17</sup>.

Por último, é importante salientar que embora a resistência à insulina esteja presente na maioria das vezes em pacientes com DM2, a disfunção das células- $\beta$  é a característica fundamental da doença, já que nenhum grau de resistência à insulina poderia causar DM2 na presença de células- $\beta$  com função normal.

### CÉLULAS-TRONCO

As CT são células indiferenciadas altamente especializadas, com capacidade de renovação, sendo encontradas em diferentes órgãos e tecidos. As CT são capazes de se dividirem por longo período de tempo fornecendo diferentes tipos de células com funções específicas<sup>18</sup>.

As CT são classificadas em duas categorias, de acordo com sua origem e suas propriedades funcionais (Figura 1). A primeira categoria são as CT embrionárias provenientes da massa celular interna do blastocisto, enquanto a segunda categoria são CT adultas que encontradas dentro dos órgãos, rodeadas por milhões de células comuns, em adultos totalmente desenvolvidos e que produzem apenas alguns tipos de células<sup>19</sup>.



**Figura 1** - Categorias de células-tronco

### Células-tronco Embrionárias

As CT embrionárias apresentam a capacidade de auto-renovação indefinidamente, sendo capazes de se diferenciar em todos os tecidos de um organismo, preservando a sua integridade e estabilidade genômica e epigenética para um alto grau de células somáticas, por isso importante para serem utilizadas como células doadoras em transplantes de tecido<sup>20</sup>. Estas características conferem às CT embrionárias um potencial em diferentes aspectos da investigação básica e clínica, incluindo o seu uso como uma fonte para o transplante celular, esperando-se assim revolucionar o futuro da medicina no tratamento de uma variedade de doenças.

As CT embrionárias são elementos de auto-renovação que, através de divisões mitóticas celulares e do processo de diferenciação, podem gerar os três folhetos germinais (ectoderma, mesoderma e endoderma) como também células adultas especializadas do corpo humano<sup>21</sup>.

A manipulação genética de CT embrionárias humana tem sido limitada pela resistência aos métodos mais comumente usados, além disso, seu uso na medicina regenerativa exige cautela, já que variantes de CT embrionárias aneuplóides podem surgir espontaneamente na preparação das CT. A transferência eficiente de ácidos nucléico em CT embrionárias poderá ser uma valiosa ferramenta experimental na aplicação dessas células em pesquisas clínicas.

O tratamento da DM utilizando CT embrionárias mostra o potencial para gerar quantidades ilimitadas de células produtoras de insulina, podendo ser expandida indefinidamente no estado indiferenciado, seguida, diferenciação em células- $\beta$  funcionais<sup>22</sup>. Os protocolos atuais direcionam a diferenciação das CT embrionárias que imitam o desenvolvimento normal embrionário de células- $\beta$  através do endoderma definitivo, precursores do pâncreas e células endócrinas progenitoras.

### Células-tronco Adultas

A função das CT ao longo da vida é reabastecer as células diferenciadas perdida por lesão ou pelo *turnover* normal, podendo ser isoladas a partir de alguns tecidos do corpo do indivíduo adulto. A medula óssea é, por exemplo, uma rica fonte de CT que podem ser usadas para tratar algumas doenças hematológicas. Além disso, as CT adultas têm sido encontradas em outros tecidos, entretanto com limitações para diferenciação em outros tipos celulares.

Uma infinidade de estratégias e tecnologias já está disponível para o isolamento e expansão de CT adultas a partir de várias fontes. A função fisiológica normal das CT adultas parece ser a manutenção e a reparação de seu tecido de origem<sup>23</sup>. Entretanto, pesquisas sugerem que a especificidade do tecido associada às CT adultas pode não estar correta. A

presumida capacidade de CT tecido-específico se transformar em diferentes tipos de células a partir do tecido de origem foi denominada de plasticidade da CT adultas<sup>24-27</sup>.

Pesquisas com CT em adultos basearam-se principalmente em informações obtidas a partir de estudos de CT da medula óssea. Além da medula óssea e do sangue periférico, as CT podem também ser isoladas a partir de outros tecidos do corpo a exemplo do fígado fetal, cordão umbilical e tecido adiposo. CT adultas podem derivar vários tipos de células, entretanto, o maior obstáculo para a utilização clínica de CT adultas é o pequeno número de células que podem ser isoladas a partir de qualquer tecido adulto<sup>28</sup>.

A utilização terapêutica de CT adultas é mais segura e não apresenta problemas éticos em relação às CT embrionárias. Portanto, a possibilidade terapêutica de CT adultas tem se tornado uma área muito atrativa de investigação pelos pesquisadores. A descoberta de que CT adultas podem ser reprogramadas para CT pluripotentes foi um avanço científico notável e histórico. Diversos estudos relataram que células produtoras de insulina podem ser geradas a partir de CT adultas que estão presentes na medula óssea, tecido adiposo, fígado, intestino, baço, glândulas salivares, tecidos neuronais e de sangue de cordão umbilical<sup>29-30</sup>. O uso de CT em medicina regenerativa é uma grande promessa para a cura de muitas doenças, havendo uma grande quantidade de dados sobre a função das CT adultas *in vitro* e *in vivo* e os resultados promissores têm encorajado vários ensaios clínicos.

#### TERAPIA DO DIABETES MELLITUS COM CÉLULAS-TRONCO

As estratégias para induzir a formação de novas células- $\beta$  pancreáticas dependem da diferenciação de células alvo em células- $\beta$  pancreáticas. O processo de formação de novas células- $\beta$  pode ser realizado a partir de três diferentes tipos celulares: células diferenciadas terminalmente, por exemplo, a transformação de células pancreáticas exócrinas em células- $\beta$ ; CT adultas multipotentes, a exemplo da transformação de células ovais hepáticas em ilhotas pancreáticas; e de CT pluripotentes, a exemplo da transformação de CT embrionárias em células- $\beta$  pancreáticas. Foi demonstrado que o compartimento exócrino do pâncreas humano adulto contém CT facultativas que podem se diferenciar em células- $\beta$  em circunstâncias específicas. Assim, a restauração de uma massa de células- $\beta$  funcionais, substituindo as células- $\beta$  danificadas ou regenerando as células- $\beta$  é uma abordagem lógica para o tratamento de diabetes.

A terapia celular em DM apresenta-se como uma promessa para a geração de células produtoras de insulina. Dentre as tecnologias revolucionárias para a terapia de doenças anteriormente intratáveis a terapia com CT é uma das que mais evoluiu recentemente. Existem vários tipos de CT com características de auto-

renovação e capazes de originar células diferenciadas<sup>31</sup>.

Na busca de novas fontes de células para ensaios de substituição a partir de CT embrionárias e CT adultas representam uma alternativa importante. Avanços na diferenciação de CT pluripotentes em células- $\beta$  através da transformação gradual das CT embrionárias têm demonstrado que as CT podem ser uma fonte adequada para geração de células- $\beta$  e seu uso terapêutico. Entretanto, o progresso a aplicação desta tecnologia ainda é lenta e difícil<sup>1</sup>.

No momento vários estudos clínicos envolvendo o uso de CT embrionárias estão em andamento, cada um tentando explorar as potencialidades das propriedades imunomodulatórias das CT embrionárias para conseguir o objetivo terapêutico desejado<sup>32</sup>.

Com as informações obtidas a partir da biologia do desenvolvimento pancreático, a diferenciação direta de CT e células progenitoras em células- $\beta$  pancreáticas tem sido usada em várias estratégias, incluindo a expressão forçada de fatores de transcrição específicos de células- $\beta$  (Figura 2).

O objetivo principal da terapia do DM é alcançar uma normoglicemia estável e com isso níveis normais de HbA1c, prevenir ou inibir a progressão das complicações tardias do DM. Os esforços para encontrar formas de substituir células- $\beta$  danificadas secretoras de insulina através da implantação de novas células, tendo como estratégia terapêutica o uso de CT, oferecem possibilidades para o tratamento do DM.

#### Uso terapêutico de células-tronco no DM1

O tratamento do DM1 com transplante de pâncreas enfrenta dificuldades em função da falta de doadores de órgãos para transplante. As CT são uma fonte inesgotável da geração de células- $\beta$  produtoras de insulina, porque possuem a capacidade de auto-renovação e diferenciação em células maduras,

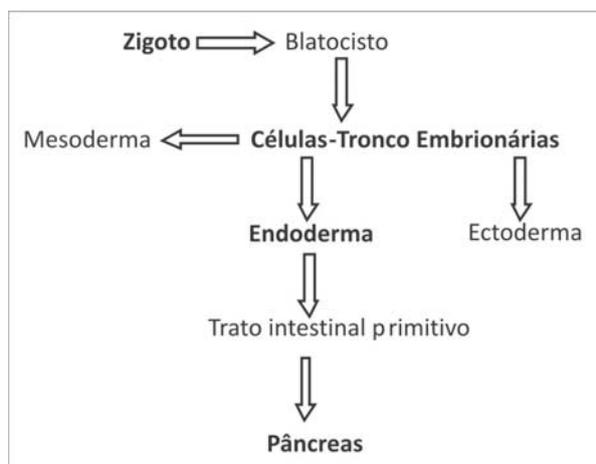


Figura 2. Desenvolvimento de células- $\beta$  pancreáticas

dependendo das condições da cultura celular, sendo atualmente uma abordagem promissora para o tratamento do DM1.

Os estudos que analisaram os efeitos terapêuticos de CT em seres humanos com DM1 iniciaram em 2003 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP, USP, Brasil, e desde então outros centros em diferentes países começaram a randomizar pacientes em seus ensaios clínicos<sup>33</sup>. Diferentes protocolos para a neogênese de células-â têm sido descritos utilizando CT embrionárias, CT adultas do próprio pâncreas ou outros tipos de células não pancreáticas, que imitando as fases de desenvolvimento *in vivo* da organogênese pancreática até que as células-â maduras são obtidas<sup>34</sup>. Nos estudos com CT para produção de células-â, os esforços têm sido direcionados para o desenvolvimento de protocolos eficientes na diferenciação de CT que de origem embrionárias ou adultas em células funcionais secretem insulina.

O potencial terapêutico das CT embrionárias no tratamento do DM1 é duplo. Em primeiro lugar, estas células fornecem fatores de crescimento essenciais para a regeneração do tecido<sup>35</sup>. Em segundo lugar, essas células possuem potentes propriedades imunomoduladoras que podem ser exploradas para suprimir a rejeição após o transplante autólogo<sup>36</sup>. Além disso, a capacidade das CT adultas de se diferenciar diretamente em células-â, bem como para induzir a secreção de insulina endógena, tem sido demonstrada em vários estudos.

Atualmente, protocolos de diferenciação levam em conta o tipo de células reprogramável e os fatores necessários para modular a expressão de um conjunto específico de genes que conferem às células-â uma identidade única, mesmo com um fornecimento abundante de células-â derivadas de CT com excelente resposta à glicose, entretanto, muitas questões ainda precisam ser estudadas e resolvidas antes de tornar-se uma opção terapêutica do DM1 como a maturação *in vitro* de células para obtenção de uma população celular o mais semelhante possível das células-â pancreáticas, os problemas relacionados à compatibilidade imunológica e a formação de tumores, necessitando de uma monitorização cuidadosa e um seguimento prolongado do paciente.

A maioria dos pesquisadores acredita ser preferível o desenvolvimento de um sistema em que células ou precursores celulares sejam cultivados para produzirem células-â das ilhotas pancreáticas, de modo a gerar uma população de células-â capazes de coordenar a liberação adequada de insulina em concentrações fisiologicamente adequadas para o controle glicêmico. Uma potencial vantagem das CT embrionárias é que, teoricamente, elas podem ser manipuladas para expressar genes adequados que lhes permitem escapar ou diminuir sua detecção pelo

sistema imunológico e secretar insulina em quantidade adequada na corrente sanguínea.

Assim, a utilização de CT é ainda a abordagem mais promissora no caminho para estabelecer um protocolo de tratamento para a cura de DM1.

### Uso terapêutico de células-tronco no DM2

A progressiva disfunção das células-â leva ao DM2 e a terapia com CT pode vir a ser uma modalidade terapêutica eficaz<sup>37</sup>.

As três principais características do DM2 são: hiperglicemia, insuficiência progressiva da secreção de insulina e desenvolvimento de resistência à insulina. A insuficiência da secreção de insulina é provavelmente causada pela exaustão das células-â devido a uma tentativa constante de compensar a resistência à insulina existente. Além disso, a função das células-â é afetada pela glicotoxicidade, gerando um ciclo de hiperglicemia e diminuição da secreção de insulina, o que piora ainda mais a hiperglicemia. A indução da neogênese de ilhotas pancreáticas é importante e pode ser de grande valor no tratamento do DM2, porque a condição fundamental para a cura de qualquer forma de DM estabelecido é a restauração da função normal das células-â, eliminando-se assim a necessidade da terapêutica com insulina.

Estudos têm demonstrado que as CT embrionárias induzem a formação células progenitoras pancreáticas, progenitoras de ilhotas e células-â para o tratamento seqüencial com fatores de crescimento<sup>38,39</sup>. Os resultantes das células-â *like* expressam níveis de insulina equivalente aos encontrados em células-â de humanos adultos, e estas células quando são enxertadas sob a cápsula renal de ratos imunossuprimidos passam por um período adicional de diferenciação e secretam insulina em resposta à glicose exógena e outros secretagogos. Esta informação fornece sem dúvida importantes percepções sobre a natureza das células progenitoras das ilhotas pancreáticas do adulto e melhor informar as estratégias direcionadas à expansão ou diferenciação deste conjunto de células com um potencial terapêutico para o DM2.

Com o substancial progresso substancial que tem sido feito na derivação de células-â secretoras de insulina CT, prevê-se que o conhecimento resultante irá conduzir o desenvolvimento de medicamentos destinados à produção de células-â progenitoras em adultos com DM2.

Bhansali e colaboradores estudaram 10 pacientes com DM2 utilizando CT de medula óssea autóloga e ao final de 6 meses os resultados indicaram que o transplante de CT é uma modalidade segura e eficaz na melhora da função das células-â em pacientes com DM2<sup>37</sup>. Da mesma forma, Abraham e colaboradores demonstraram que o transplante de CT de medula óssea em camundongos obesos juntamente com CT

embrionárias restaurou a tolerância à glicose em DM2<sup>40</sup>.

O DM2 poderia ser tratado com uma terapia que simultaneamente corrija os mecanismos subjacentes fisiológicas que conduzem à síndrome e também corrigindo prevenam as complicações secundárias. Até o momento, a única terapia que tem demonstrado conseguir estes objetivos é a terapia com CT.

Os estudos com CT adultas têm demonstrado reversão do DM, melhorando a resistência insulínica, inibindo a inflamação e regenerando as células- $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina. Além disso, tem sido demonstrado que a terapia com CT controla as complicações secundárias do DM2 através da correção dos mecanismos subjacentes a estas anormalidades.

### CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O recente progresso na busca por novas fontes de células- $\beta$  abriu inúmeras possibilidades para o desenvolvimento de novos tratamentos do DM e as CT oferecem o maior potencial para o desenvolvimento de uma fonte abundante de células- $\beta$ . Vários estudos clínicos estão em andamento para avaliação da eficiência do uso de CT no tratamento do DM, principalmente ensaios com células autólogas de medula óssea, ensaios com CT embrionárias autólogas e alguns ensaios com transplante de CT de gordura.

As pesquisas com o uso de CT humana levantam controvérsias políticas e éticas, entretanto, a utilização de células somáticas na produção de CT pluripotentes induzidas evita questões éticas específicas, visto que não usam CT embrionárias. Resolvido os conflitos éticos, vários grupos de pesquisadores têm desenvolvido diversas abordagens na criação de populações celulares com características apropriadas. Entretanto, potenciais complicações podem desenvolver-se com a utilização de CT e este tipo de terapia ainda apresenta limitações.

Portanto, embora tenha havido grande progresso nesta área, são necessárias mais pesquisas para melhorar o entendimento e melhorar as estratégias terapêuticas com CT no DM.

### REFERÊNCIAS

- HANSSON, M.; MADSEN, O.D. Pluripotent stem cells, a potential source of beta-cells for diabetes therapy. **Curr Opin Investing Drugs**. London, v. 11, n.4, p. 417-425, 2010.
- WAGNER, R.T. et al. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus. **Trans. Res.** New York, v. 156, n.3, p. 169-79, 2010.
- YU, G. et al. Systemic delivery of umbilical cord blood cells for stroke therapy: a review. **Restore Neurol Neurosci**, Amsterdam, v. 27, n.1, p. 41-54, 2009.
- HORI, Y. et al. Differentiation of insulin-producing cells from human neural progenitor cells. **PLoS Med**. San Francisco, v. 2, p. 103, 2005.

5.SONG, W.J.; SHAH, R. ; HUSSAIN, M.A. The use of animal models to study stem cell therapies for diabetes mellitus. **ILAR J**. Washington, v. 51, n.1, p. 74-81, 2009.

6.MEIER, J.J. et al. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? **Diabetologia**. Berlin, v. 48, n.11, p. 2221-2228, 2005.

7.TISCH, Roland; M.C DEVITT, Hugh. Insulin dependent diabetes mellitus. **Cell**. Cambridge, v. 85, p. 291-297, 1996.

8. TISCH, Roland; M.C DEVITT, Hugh. Insulin dependent diabetes mellitus. **Curr Opin Pediatr**. Philadelphia, v.7, p. 459-65, 1995.

9. MORWESSEL, N.J. The Genetic Basis of Diabetes Mellitus. **AACN Clin Issues**, New York, v. 9, n.4, p. 539-54, 1998.

10. TRUCCO, M.; LAPORTE, R. Exposure to superantigens as an immunogenetic explanation of type1diabetes miniepidemics. **J Pediatr Endocrinol Metab**. London, v. 8, p. 3-10, 1995.

11. WEGNER, O. et al. Evaluation of preserved insulin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes. **Pediatr Endocrinol Diabetes Metab**. Michigan, v. 16, p. 67-71, 2010.

12. UNGER, J.; PARKIN, C.G. Type 2 diabetes: an expanded view of pathophysiology and therapy. **Postgrad Med.**, v. 122, p. 145-57, 2010.

13. TRIPATHY, D.; CHAVEZ, A.O. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Curr Diab Rep.**, Philadelphia, v. 10, n.3, p. 184-91, 2010.

14. YKI-JARVINEN, H. Liver fat in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Dig Dis. Basel.**, v. 28, n.1, p. 203-9, 2010.

15. PETERSEN, KITT F.; SHULMAN, GERALD I. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. **Am J Cardiol.**, New York, v. 90, n.5A, p. 11G-18G, 2002.

16. CHOI, K.; KIM Y.B. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Korean J Intern Med.**, Seoul, v. 25, n.2, p. 119-29, 2010.

17. DEFRONZO, R. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. **Am J Med.**,v. 123, n. 3 Suppl, p. S38-48, 2010.

18. SAXENA, A.K.; SINGH, D.; GUPTA, J. Role of stem cell research in therapeutic purpose—a hope for new horizon in medical biotechnology. **J Exp Ther Oncol**. London, v. 8, n.3, p. 223-33, 2010.

19. MIMEAULT, M.; HAUKE, R.; BATRA, S.K. Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 82, n.3, p. 252-64, 2007.

20. CERVANTES, R.B. et al. Embryonic stem cells and somatic cells differ in mutation frequency and type. **Proc Natl Acad Sci USA**. ,v. 99, n.6, p. 3586-3590, 2002.

21. GOPALAKRISHNA-PILLAI, SAILESH; IVERSON LINDA E. Astrocytes derived from trisomic human embryonic stem cells express markers of astrocytic cancer cells and premalignant stem-like progenitors. **BMC Med Genomics**. Bethesda, v. 3, n. 12, 2010.

22. LI, H; LIU, H.; HELLER, S. Pluripotent ST from the adult mouse inner ear. **Nat Med**. Tokyo., v. 9, n.10, p. 1293-9, 2003.

23. YANG, P. et al. Differential lineage restriction of rat retinal progenitor cells in vitro and in vivo. **J Neurosci Res.**, New York. v. 69, n.4, p. 466-476, 2002.

24. RAIKWAR, S.; ZAVAZAVA, N. Insulin producing cells derived from embryonic stem cells: are we there yet? **J Cell Physiol**. Philadelphia., v. 218, n.2, p. 256-63, 2009.

25. REYES, M. et al. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. **J Clin Invest.** New York., v. 109, n.3, p. 337-346, 2002.
26. SCHWARTZ, R.E. et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. **J Clin Invest.**, Philadelphia, v. 109, n.10, p. 1291-1302, 2002.
27. JIANG, Y. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. **Nature**, London, v. 418, n.6893, p. 41-49, 2002.
28. KERN, S. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. **Stem cell**, Base, v. 24, n.5, p. 1294-1301, May. 2006.
29. TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**, Cambridge, v. 126, n.4, p. 663-676, 2006.
30. JUN, HS.; PARK, EY. Adult ST as a renewable source of insulin-producing cells. **Int J Stem Cell.** Georgetown, v. 2, p. 115-121, 2009.
31. BRIGNIER, ANNE C; GEWIRTZ, ALAN M. Embryonic and adult stem cell therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, Philadelphia, v. 125, n.2 suppl., p. S336-334, 2010.
32. CLINICAL trials website. Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Mesenchymal+stem+cells>>. Acesso em: 20 jan. 2012.
33. VOLTARELLI, J.C. et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. **JAMA**, Chicago, v.297, n.14, p. 1568-1576, 2007.
34. CHAMPERIS, T.S.; JONES, P.M. Generating pancreatic beta-cells from embryonic stem cells by manipulating signaling pathways. **J Endocrinol**, London, v. 206, n.1, p. 13-26, 2010.
35. 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**, Copenhagen, v. 32, n.7, p. 657-664, 2004.
36. VIJA, L. et al. Mesenchymal stem cells: stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. **Diabete Metab.**, Paris, v. 35, n.2, p. 85-93, 2009.
37. BHANSALI, A. et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. **Stem cells Dev.**, v.18, n.10, p. 1407-1416, 2009.
38. D'AMOUR, K.A. et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. **Nat. Biotechnol.**, New York, v. 23, n.12, p. 1534-1541, 2005.
39. D'AMOUR, K.A. et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. **Nat. Biotechnol.**, New York, v. 24, n.11, p. 1392-1401, 2006.
40. ABRAHAM, N.G. et al. Bone marrow stem cell transplant into intra-bone cavity prevents type 2 diabetes: role of heme oxygenase-adiponectin. **J Autoimm.**, v. 30, n.3, p. 128-135, 2008.