



MONTE SINAI
**CÉLULAS-
TRONCO**
Tecnologia R.Crio

CÉLU LAS- TRON CO



Capítulo 1

Células-tronco:
conceitos básicos



05

Capítulo 2

Células-tronco
hematopoiéticas



07

Capítulo 3

Células-tronco
mesenquimais



08

Capítulo 4

Células-tronco
da polpa dental



09

Capítulo 5

Células-tronco do tecido adiposo



10

Capítulo 6

Células-tronco do periósteo do palato



11

Capítulo 7

Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)



12

Capítulo 8

Células-tronco para terapias celulares



13

Capítulo 9

Modelo de estudos de doenças



15

Capítulo 10

Geração de órgãos em laboratório



16

Capítulo 11

Cenário Regulatório no Brasil - RDCs da ANVISA



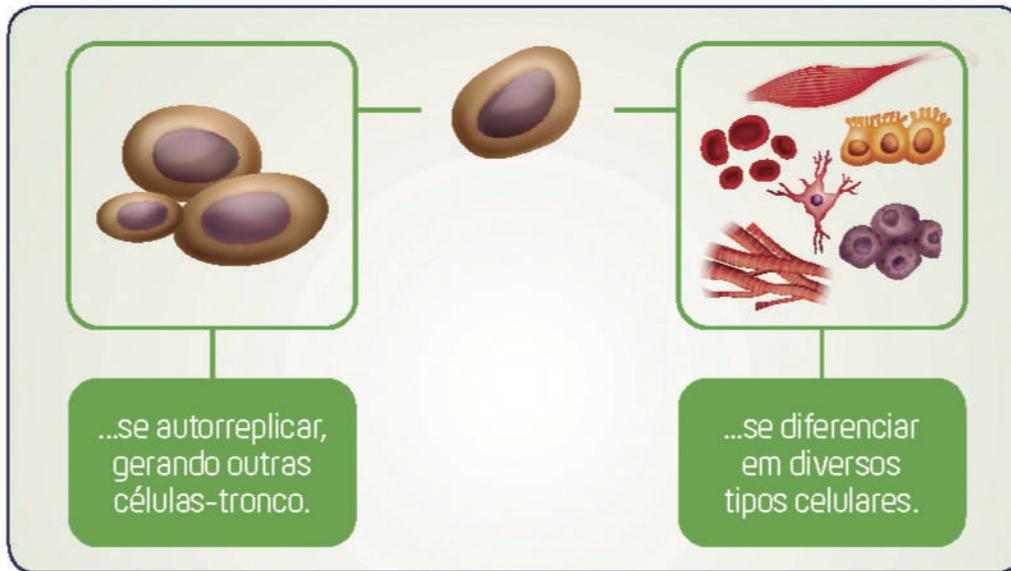
17

Capítulo 12

Referências Bibliográficas

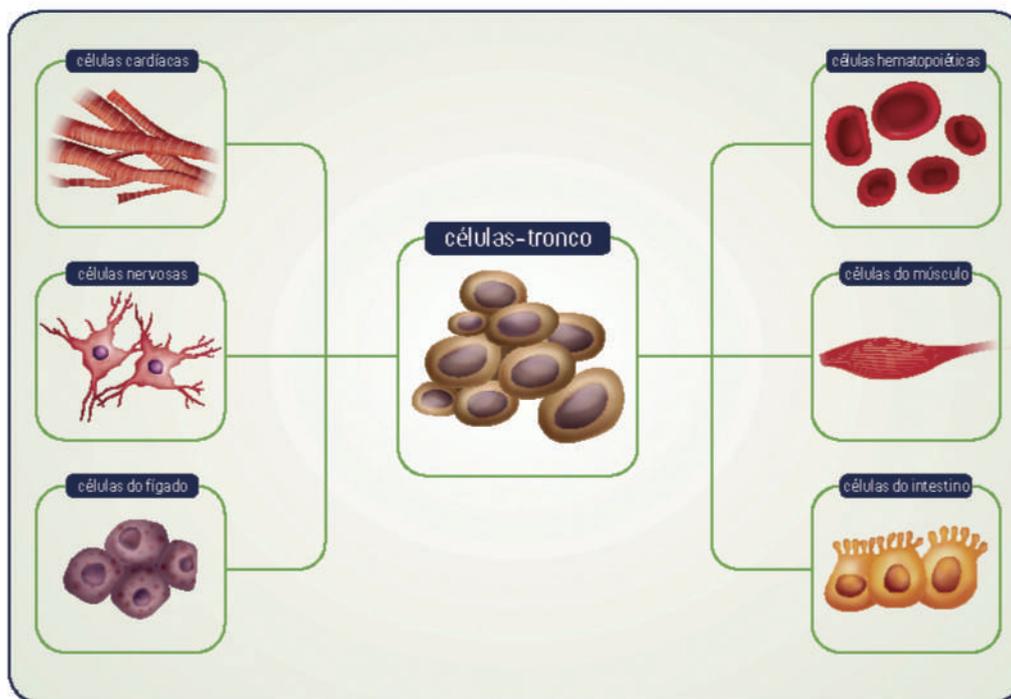


18



Células-tronco são diferentes - e especiais - por conta de duas características que elas possuem:

- 1. capacidade de se multiplicar e dar origem a outras células-tronco;**
- 2. capacidade de se diferenciar em diversos tipos de células.**



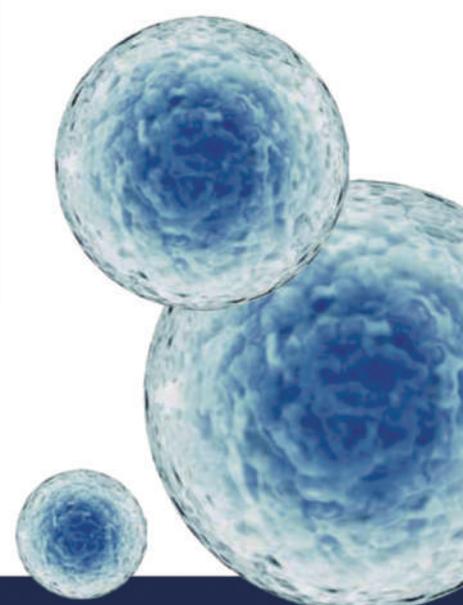
Ou seja: uma célula-tronco pode seguir se multiplicando, e assim gerar mais células-tronco iguais a ela, ou se diferenciar em um dos diversos tipos celulares que formam os tecidos adultos.

Células-tronco podem ser classificadas, de acordo com seu potencial de diferenciação, em totipotentes, pluripotentes ou multipotentes.

Totipotentes: Diferenciam-se nos mais de 200 tipos celulares que dão origem aos tecidos que formam o corpo humano, incluindo a placenta e os anexos embrionários. São encontrados nos embriões nas primeiras fases da divisão celular, que corresponde a três ou quatro dias de vida.

Pluripotentes: Diferenciam-se nos tipos celulares que dão origem a quase todos os tecidos humanos, excluindo a placenta e os anexos embrionários. São encontradas no embrião humano a partir do quinto dia de vida.

Multipotentes: Diferenciam-se nos tipos celulares que dão origem à parte dos tecidos humanos.

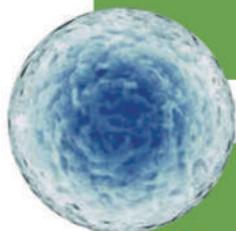


Células-tronco podem ser de origem embrionária ou adulta. As embrionárias possuem a capacidade de transformar-se em qualquer tipo de célula do corpo – afinal, a função delas é gerar um ser humano completo. Células-tronco embrionárias podem ser totipotentes ou pluripotentes, a depender do estágio de desenvolvimento do embrião. Já as células-tronco adultas estão presentes em tecidos maduros e são multipotentes, dando origem a tipos específicos de células.



EMBRIONÁRIAS

Só podem ser encontradas nos embriões humanos e são classificadas como totipotentes ou pluripotentes, dado seu alto poder de diferenciação.



ADULTAS

São provenientes de tecidos do organismo já formado. Células-tronco adultas são multipotentes e podem ser obtidas de diferentes tecidos adultos, como medula óssea, sangue, tecido adiposo, polpa do dente de leite, etc.



Células-tronco embrionárias têm o maior potencial de diferenciação, mas apresentam alguns problemas em relação ao uso terapêutico ou para pesquisa. Em primeiro lugar, elas são obtidas de embriões, o que levanta dilemas éticos. Em segundo lugar, elas apresentam um risco considerável de gerar tumores quando injetadas ou implantadas em pacientes. Por isso, células-tronco adultas têm sido preferidas para pesquisa e terapia.

Células-tronco adultas são células indiferenciadas encontradas entre as células diferenciadas de um tecido adulto ou órgão. Pesquisas demonstram que estas células residem em nichos de vários tipos de tecidos e/ou nas camadas externas de pequenos vasos sanguíneos, onde permanecem sem se dividir até que seja necessário.

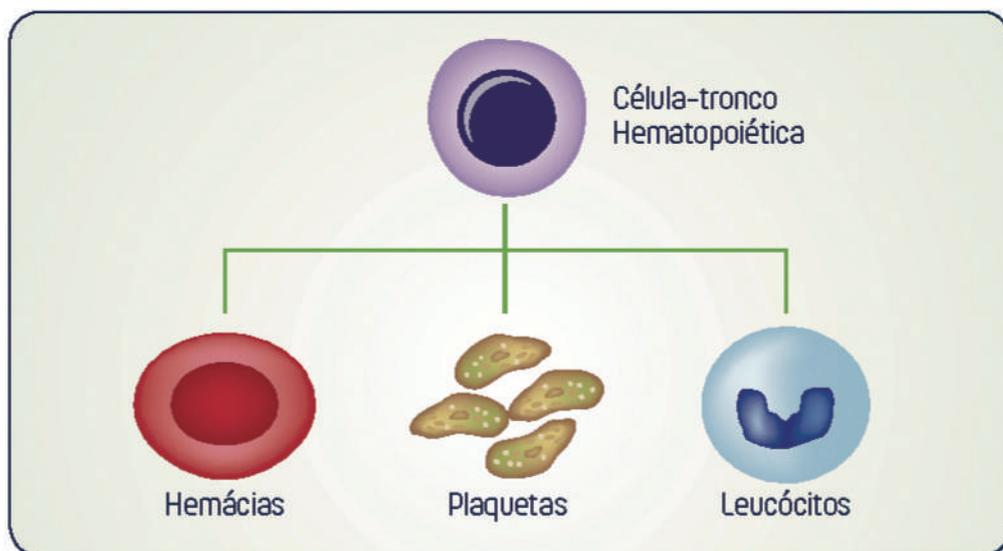


Suas principais funções são manter a integridade tecidual no organismo ao longo dos anos e permitir a reparação de lesões. Outras vantagens das células-tronco adultas em relação às embrionárias incluem a facilidade de isolamento e o potencial de imunomodulação.

Células-tronco adultas podem ser obtidas da medula óssea, do cordão umbilical, do tecido adiposo, da polpa do dente (decíduo e permanente) e de diversos tecidos específicos. Elas podem ser divididas em dois tipos: hematopoiéticas e mesenquimais. As diferenças entre esses dois tipos serão explicadas nos próximos capítulos.

As células-tronco adultas hematopoiéticas são encontradas principalmente no sangue do cordão umbilical e na medula óssea, e são capazes de formar qualquer célula do sangue.

As primeiras células-tronco adultas a serem identificadas foram as células da medula óssea. Isso permitiu o tratamento – e cura – de graves doenças hematológicas, imunes e metabólicas.



Transplantes de medula óssea são realizados há mais de 50 anos, e constituem tratamento estabelecido para diversos tipos de anemias (Falciforme, Fanconi, Talassemia β major), doenças cromossômicas, imunodeficiências, leucemias, mielomas, linfomas (Hodgkin, Burkitt), dentre outras doenças e síndromes do sistema hematopoiético.



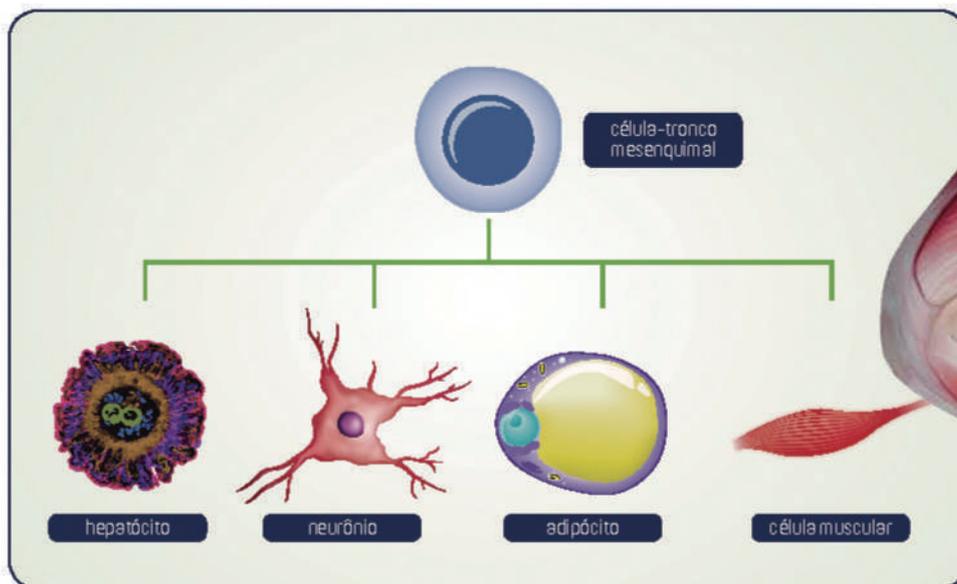
Armazenamento de células-tronco do cordão umbilical

O sangue do cordão umbilical possui uma expressiva quantidade de células-tronco hematopoiéticas, sendo utilizado atualmente como uma alternativa ao transplante de medula óssea. O sangue pode ser coletado de maneira não invasiva pelo cordão umbilical e pela placenta após o nascimento, testado e mantido em bancos de criogenia até a sua utilização.

O número de células-tronco em um único cordão umbilical é insuficiente para tratar um adulto e não existe um procedimento que expanda o número de células em laboratório. Por isso, as células-tronco devem ser combinadas com amostras de sangue de doadores compatíveis, sendo esta prática realizada em bancos públicos de criogenia.

Células mesenquimais estão presentes e dão origem a todos os tecidos sólidos do corpo (ou seja, tudo que não é sangue), incluindo cartilagem, osso, gordura, músculo e tecido nervoso. Elas têm o nome de mesenquimais porque sua origem é o mesênquima, um dos tecidos presentes no embrião a partir da terceira semana de gestação.

Em crianças e adultos, a célula-tronco mesenquimal pode ser encontrada nos mais diversos tecidos, incluindo a polpa dental, medula óssea e tecido adiposo. Uma das vantagens dessas células é que os protocolos para isolamento e expansão são consolidados, sendo possível, portanto, aumentar em laboratório a quantidade de células disponíveis para uma eventual terapia.



Pesquisas clínicas envolvendo essas células têm aumentado exponencialmente desde sua descoberta; afinal, elas possuem o potencial de regenerar os mais diversos tecidos e órgãos lesados.

Além disso, células-tronco mesenquimais possuem ação anti-inflamatória, e são capazes de migrar automaticamente para locais com inflamação ativa. Estuda-se, também, a sua capacidade de modular a ação do sistema imune.

A polpa dental é uma excelente fonte de células-tronco mesenquimais.



Em 2003, foi descoberto um tipo de célula-tronco dental com ainda mais possibilidades. Elas estão presentes na polpa dos dentes de leite, e podem se diferenciar em uma gama ainda maior de células adultas. Isso é possível por causa da origem embrionária dessas células (ectomesenquimal), a mesma das células da pele e do tecido nervoso, por exemplo. Por isso, as células-tronco da polpa dos dentes de leite podem se diferenciar não apenas em tecido ósseo e cartilaginoso, mas também em tecido adiposo, epitelial, e até mesmo em neurônios, tornando-a ainda mais versátil quanto ao seu uso terapêutico.

As células-tronco mesenquimais obtidas a partir da polpa do dente de leite destacam-se dentre as fontes naturais por apresentar o melhor potencial para criopreservação e aplicação em terapias celulares. As células do dente de leite foram identificadas como sendo mais similares às células embrionárias do que qualquer outra fonte de célula mesenquimal, revelando um grande potencial de diferenciação.

Além disso, elas apresentam excelente potencial de multiplicação quando comparados às outras fontes de células-tronco.

As células podem ser coletadas a partir da polpa dos dentes normalmente entre os 6 e 12 anos de idade, que corresponde ao período de troca da dentição de leite pela permanente. Quanto mais precoce acontecer a extração do dente de leite, maior a qualidade e disponibilidade de células-tronco. Por isso, indica-se que, preferencialmente, as células-tronco sejam criopreservadas entre os 5 e 9 anos.

O procedimento para obtenção da célula-tronco é minimamente invasivo se comparado a outras fontes naturais. É também parte de um evento natural da vida da criança (a extração do dente) que, independente da escolha pela criopreservação, deverá ser realizado.



A CÉLULA MESENQUIMAL DO DENTE DE LEITE

A polpa do dente é uma pequena massa de tecido, composta de vasos sanguíneos, neurônios e células-tronco. Essas células são denominadas células-tronco mesenquimais multipotentes por terem a capacidade de se transformar em uma ampla variedade de tipos de células, incluindo células dos tecidos muscular, cardíaco, nervoso, ósseo, cartilaginoso, de pele, de córnea, dentre outros.

A gordura lipoaspirada é uma ótima fonte de células-tronco mesenquimais.

As células-tronco derivadas da gordura são capazes de se diferenciar em células de diversos tecidos sólidos, como ossos, cartilagem, pele, gordura, músculo esquelético e músculo cardíaco. Elas são específicas de cada paciente, o que reduz o risco de rejeição pelo organismo e, além disso, podem ser multiplicadas e armazenadas em laboratório, podendo ser utilizadas em mais de uma oportunidade.

Uma grande vantagem da obtenção de células-tronco mesenquimais a partir de tecido adiposo é a conveniência, uma vez que o tecido adiposo subcutâneo humano costuma ser abundante em todo o corpo e é um subproduto de procedimentos cosméticos e terapêuticos de lipoaspiração. Estima-se que, aproximadamente, 100% das células obtidas desse tecido são viáveis. Essas células também podem produzir e liberar diversas substâncias que agem em outras células do organismo e

são capazes de ajudar na medicina regenerativa.

Tratamentos para diversas doenças, com o uso de células-tronco derivadas de tecido adiposo, estão sendo avaliados em diversos ensaios clínicos ao redor do mundo. Alguns exemplos são: doenças degenerativas do sistema nervoso, diabetes, doenças ósseas, distrofias musculares, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, doenças do sistema visual, carcinomas e síndromes respiratórias, como a COVID-19.



O palato é a placa óssea na parte superior da boca, na divisória da cavidade oral e nasal. Nós temos o palato duro na parte principal da boca, e o palato mole é o tecido atrás dele, já próximo à garganta. Comumente chamamos o palato de “céu da boca” também.

A coleta é realizada como uma biópsia: um tecido de somente 3mm de diâmetro é coletado e posto no meio de cultura celular para preservarmos as células-tronco no local. Não há necessidade de suturas, somente uma anestesia local.

O procedimento é simples e é concluído em poucos minutos.

As células-tronco mesenquimais derivadas do periósteo do palato podem ser coletadas de indivíduos adultos, possuem uma alta capacidade proliferativa e liberam pequenas vesículas com substâncias que podem atuar como agentes anti-inflamatórios e desempenhar outros papéis terapêuticos no organismo.

Apesar de conseguirem se transformar em vários tipos celulares, como células musculares, adiposas, neuronais, entre outras, as células-tronco mesenquimais derivadas do periósteo do palato apresentam um potencial único de originar tecidos cartilagosos e ósseos.

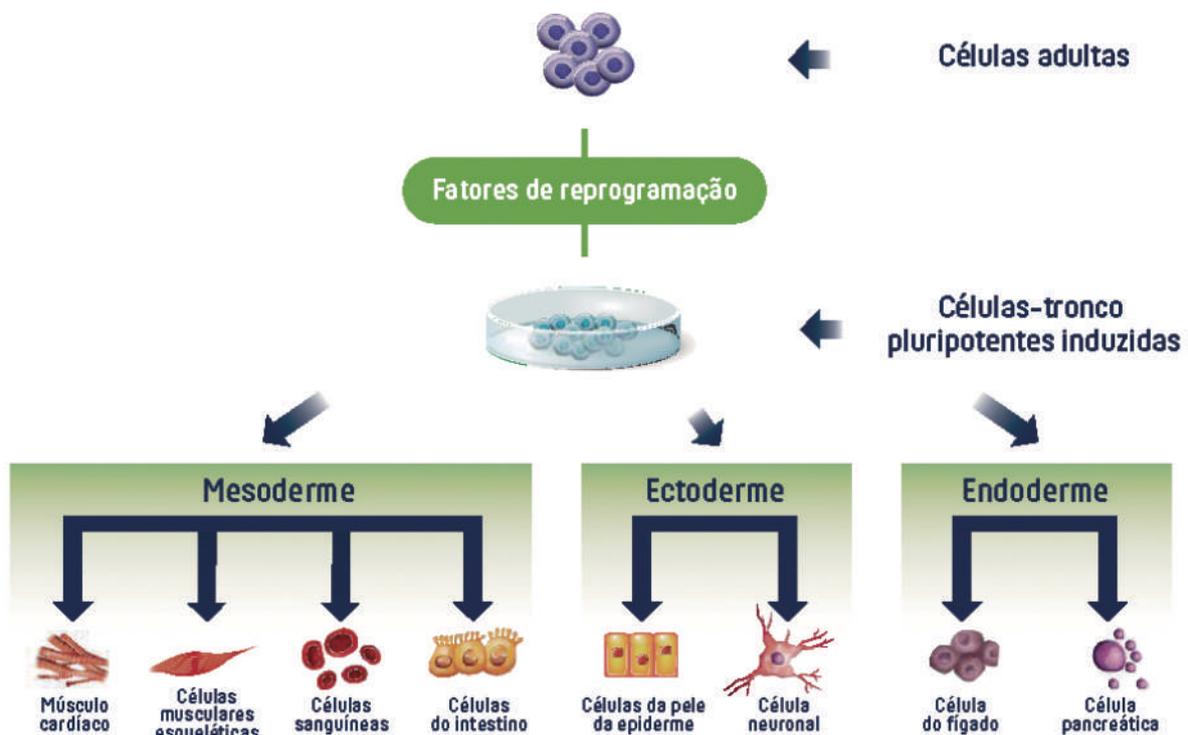
Essas células expandidas podem oferecer uma fonte valiosa para a engenharia de tecido ósseo baseada em células, reduzindo o volume necessário de enxerto ósseo em 40%, permitindo procedimentos menos traumáticos.



As células-tronco pluripotentes induzidas ou iPSCs (do inglês, Induced Pluripotent Stem Cells) são células-tronco obtidas a partir de uma célula de tecido adulto que é induzida a um estágio próximo do embrionário. A descoberta de como “reprogramar” células diferenciadas adultas (como, por exemplo, células da pele) para que elas se comportem como células embrionárias é recente. iPSCs de camundongos foram reportadas pela primeira vez em 2006, e iPSCs humanas, no ano seguinte. Essa descoberta recebeu o prêmio Nobel de Medicina logo em seguida, em 2012.

O processo de reprogramação é possível através da indução da expressão de 4 genes específicos nas células adultas. Estes genes são altamente expressos em células embrionárias e, por isso, ao se forçar a expressão deles nas células adultas, todo o programa de regulação de expressão genética se modifica, fazendo com que as células passem a se comportar de forma parecida com as células-tronco embrionárias. Assim, elas adquirem novamente a capacidade de se autorrenovar e de se diferenciar em qualquer tipo de célula.

As células-tronco induzidas são uma ferramenta importante para a pesquisa e o tratamento de doenças. No entanto, a técnica utilizada para criar as iPSCs precisa ser refinada para que elas possam ser utilizadas para terapias em humanos: a manipulação genética necessária para induzir a reprogramação pode eventualmente causar alterações genéticas que podem tornar estas células mais propensas a dar origem a um câncer. Assim, novos métodos para indução da reprogramação estão sendo investigados. Além disso, cientistas ainda estão estudando as semelhanças e diferenças entre células-tronco embrionárias e iPSCs.



Terapia celular é um modelo de terapia que busca restaurar o funcionamento de tecidos ou órgãos, protegendo sua integridade celular ou substituindo as células danificadas por células saudáveis. Atualmente, o uso de células-tronco adultas como um recurso para a formação de várias células especializadas (como células dos neurônios, músculos, sangue e pele) está sendo investigado, e as pesquisas para a utilização dessas células no tratamento de doenças têm apresentado resultados promissores. Em teoria, qualquer condição em que haja uma degeneração de tecido pode ser uma potencial candidata para uma terapia com células-tronco, incluindo doenças neurodegenerativas, patologias cardiovasculares, danos à coluna vertebral, distrofias musculares, e diferentes tipos de cegueira, entre diversas outras.

Terapias com base em células-tronco são muito recentes e ainda há muito a aprender. Para começar, há desafios específicos na preparação das células-tronco para que sejam usadas na medicina. Ao contrário dos medicamentos, as células-tronco não podem ser necessariamente produzidas nem submetidas a testes de qualidade em grandes quantidades, e os tratamentos também podem ser específicos para apenas um paciente. É preciso identificar uma fonte abundante de células-tronco e, em seguida, isolar e expandir o tipo correto de célula-tronco, particularmente no caso das células-tronco adultas.

Para a maioria das doenças, ainda são estudadas quais células funcionam melhor para corrigir certo dano ou reparar o tecido doente; ou, ainda, para determinar como levar estas células ao lugar correto no organismo. Células-tronco multipotentes podem crescer indefinidamente no laboratório e se diferenciar em uma série de tipos celulares especializados, capazes de dar origem a diversos tecidos. Contudo, o mecanismo de controle dessa diferenciação durante uma terapia, impedindo inclusive uma mutação indesejada, é um desafio sobre o qual ainda não há total domínio. Além disso, os efeitos colaterais e a segurança a longo prazo precisam ser investigados, uma vez que as células transplantadas podem permanecer durante muitos anos no corpo dos pacientes. Portanto, o monitoramento cuidadoso e o extenso acompanhamento dos pacientes que recebem tratamentos com base em células-tronco são extremamente importantes.

O avanço nas pesquisas científicas vem elucidando de forma crescente, em precisão e número, marcadores celulares, fatores de indução e outras condições ideais para que se adote uma conduta eficaz e previsível quanto à aplicação das terapias celulares frente a diversas condições clínicas. Somente deste modo, esta modalidade terapêutica poderá atender aos almejados critérios de segurança, assertividade, reprodutibilidade e eficácia baseados em evidências científicas.

PARA QUAIS DOENÇAS E TRANSTORNOS JÁ EXISTEM TRATAMENTOS APROVADOS COM CÉLULAS-TRONCO?

1. *Terapias aprovadas*

Terapias que envolvem a transferência de células-tronco hematopoiéticas em transplantes de medula óssea já são realizadas há mais de 50 anos. Elas tratam diversos tipos de anemias (Falciforme, Fanconi, Talassemia β major), doenças cromossômicas, imunodeficiências, leucemias, mielomas, linfomas (Hodgkin, Burkitt), dentre outras doenças e síndromes do sistema hematopoiético.

Produtos à base de células-tronco mesenquimais para tratamento de doenças já foram aprovados por agências regulatórias ao redor do mundo e possuem registro para comercialização em algumas regiões. Dentre eles estão o **Prochymal**[®] (também chamado Mesoblast ou TEMCELL), com aprovação no Japão, Canadá e Nova Zelândia para o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro; o **Alofisel**[®], aprovado na União Européia para tratamento de fístulas perianais; o **Stemirac**[®], aprovado no Japão com indicação terapêutica para lesões espinhais; o **Stempeucell**[®], aprovado na Índia para tratamento de isquemia crítica de membros; o **Cartistem**[®] para regeneração de cartilagem lesionada, o **HeartiCellgram-A-MI**[®] para infarto do miocárdio e o **Neuronata-R**[®] para esclerose lateral amiotrófica, tendo sido estes últimos aprovados na Coreia do Sul. Também pela autoridade regulatória sul coreana estão aprovados o **Cupistem**[®] e o **Queencell**[®], produtos à base de células-tronco mesenquimais de tecido adiposo autólogo (ou seja, do próprio paciente), indicados para o tratamento de fístulas retais e doenças que afetam tecidos conectivos, respectivamente.

2. *Terapias em fase de ensaio clínico*

Milhares de estudos clínicos estão sendo realizados para a avaliação da segurança e eficácia do uso de células-tronco mesenquimais de fontes variadas para diversas outras aplicações terapêuticas, incluindo doenças neurodegenerativas, carcinomas, doenças autoimunes, diabetes, doenças da visão e dos ossos, síndromes respiratórias, dentre outras. Com todas as pesquisas que vêm sendo conduzidas, as possibilidades de aplicações das células-tronco na medicina regenerativa no futuro são muito abrangentes.

No Brasil, temos hoje em andamento mais de uma dezena de estudos clínicos que estão avaliando o uso de células-tronco mesenquimais para o tratamento de diabetes, doença de Huntington, tendinite no ombro, osteoartrite, incontinência urinária de esforço, doença pulmonar crônica e COVID-19. Dentre as células estudadas estão as células-tronco da polpa dental e do tecido adiposo, bem como células-tronco da medula óssea.



Qual é a melhor maneira de estudar doenças complexas, como as doenças de Alzheimer, Parkinson ou depressão? Para entender as principais características de uma doença e como ela evolui ao longo do tempo, cientistas precisam de modelos que possam ser usados em condições de laboratório. Um exemplo é o modelo animal, como um camundongo que tenha sintomas da doença de Alzheimer. Esse tipo de abordagem é útil, mas bastante limitada: as causas biológicas de um determinado comportamento podem não ser as mesmas entre espécies diferentes. Além disso, doenças são entidades complexas, cuja apresentação pode variar muito de um indivíduo para outro. Ao recriar uma doença humana em laboratório usando células-tronco para gerar órgãos e sistemas afetados, podemos investigá-la em detalhes, ao longo do tempo, de maneira personalizada. E sem os mesmos conflitos éticos envolvidos no uso de animais.

Já é possível gerar neurônios a partir de células-tronco, por exemplo. No nosso cérebro, esses neurônios liberam hormônios que são extremamente importantes para o comportamento alimentar e reprodutivo. E, se forem cultivados em laboratório, podem ajudar cientistas a entender melhor as causas da obesidade, da infertilidade e também a desenvolver e testar melhores medicamentos para essas doenças.

Outra possibilidade é usar células-tronco de indivíduos com autismo para gerar neurônios que terão características muito similares, se não idênticas, àqueles que estão no cérebro desses pacientes. É possível até criar pequenas redes neuronais - "minicérebros" personalizados - para investigar e entender que tipos de alterações estão presentes naquele paciente.

UMA FÁBRICA DE NEURÔNIOS AUTISTAS

A equipe da USP empregou de forma inédita no Brasil técnicas de reprogramação celular vencedora do Nobel de Medicina de 2012.

Um nome, várias doenças

Os chamados transtornos de espectro autista (TEA) são uma porção de distúrbios diferentes que envolvem sintomas como dificuldade de interação social, problemas de comunicação e comportamentos repetitivos. Normalmente esses sinais surgem nos primeiros anos de vida. Acredita-se que fatores ambientais e genéticos estejam por trás.

Alterações em mais de 300 genes estão associadas aos TEA.

04 Um cérebro autista em funcionamento

Os neurônios recém-formados carregam a informação genética do paciente com autismo. Os cientistas podem estudar seu funcionamento, a comunicação entre eles e testar remédios.

02 Uma volta ao passado

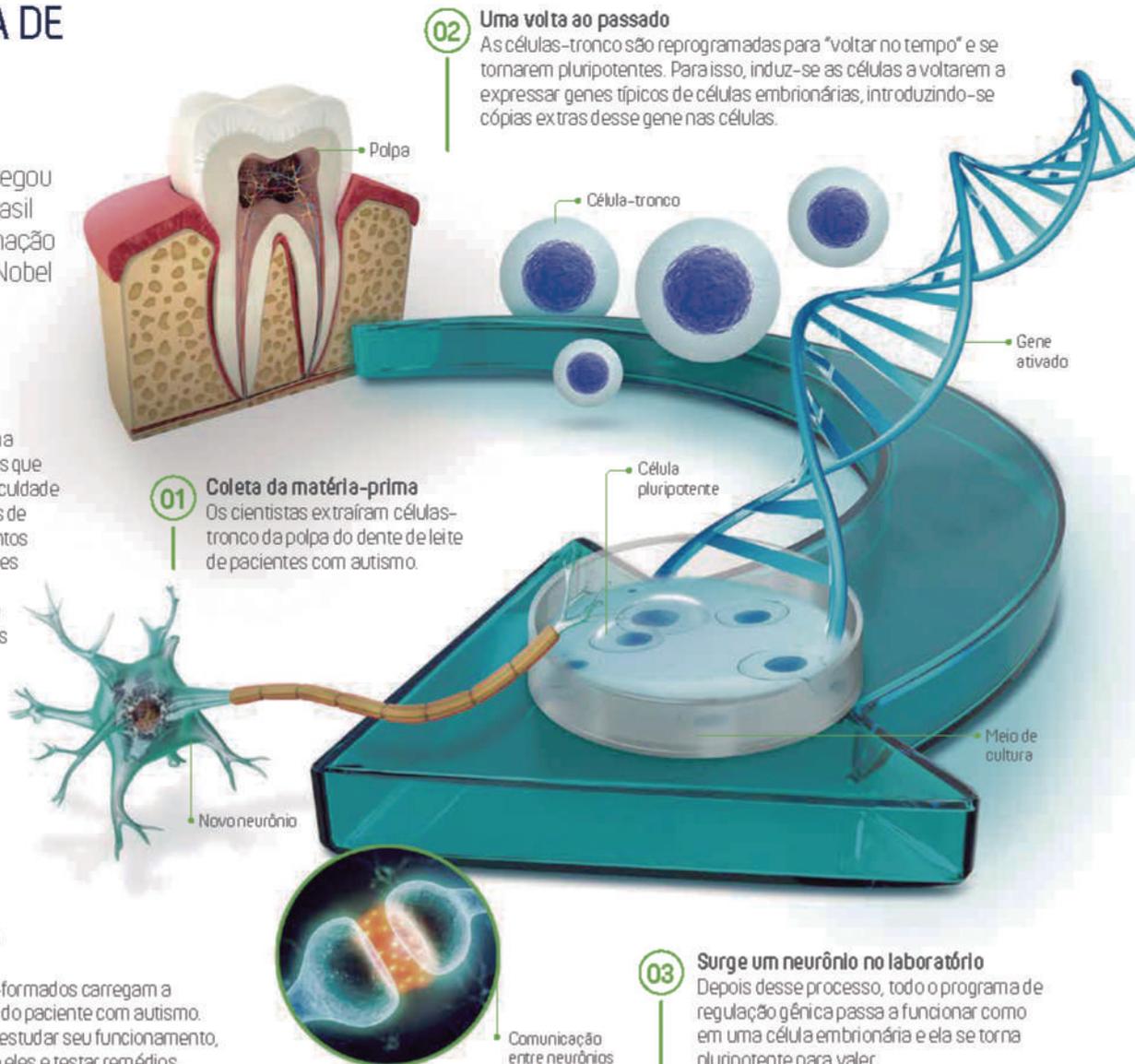
As células-tronco são reprogramadas para "voltar no tempo" e se tornarem pluripotentes. Para isso, induz-se as células a voltarem a expressar genes típicos de células embrionárias, introduzindo-se cópias extras desse gene nas células.

01 Coleta da matéria-prima

Os cientistas extraíram células-tronco da polpa do dente de leite de pacientes com autismo.

03 Surge um neurônio no laboratório

Depois desse processo, todo o programa de regulação gênica passa a funcionar como em uma célula embrionária e ela se torna pluripotente para valer.



A escassez crônica de órgãos para transplante motiva pesquisadores em todo o mundo a encontrar alternativas. Células-tronco podem vir a permitir que se crie um órgão sob medida e personalizado para um determinado paciente, sem fila de espera e sem risco de rejeição. Bastaria coletar as células-tronco de um paciente e direcioná-las para a formação do órgão de interesse. Por ter o genoma do próprio paciente, o órgão formado seria imunologicamente compatível, ou seja, não haveria risco de rejeição pelo organismo.

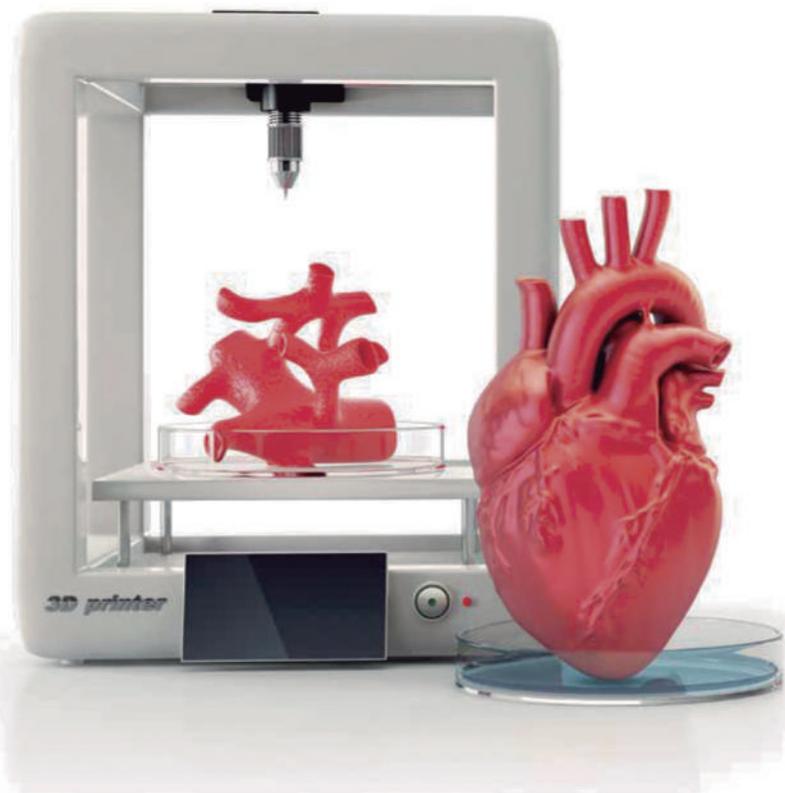
O desafio no momento é descobrir como direcionar as células-tronco para formar o órgão de interesse. Cada órgão humano é uma estrutura complexa, composta por diferentes tipos celulares. Cientistas dessa área estudam quais tipos de estímulos fazem com que uma população de células-tronco se diferencie em tipos celulares que dão origem aos tecidos distintos que formam cada órgão.

Uma possibilidade é criar órgãos em impressoras 3D. Essas impressoras estão se tornando tão sofisticadas que já existem modelos capazes de “imprimir” um rim humano com todos os seus detalhes. Um rim de plástico, no entanto, não é funcional. Uma saída pode ser imprimir órgãos usando células-tronco como “tinta”. Para estruturas mais simples, isso já é realidade: centros de pesquisa já podem usar pequenas porções de fígado produzidas dessa maneira para testes de toxicidade de novos medicamentos.

Testes de medicamento podem vir a ser uma das aplicações mais importantes de órgãos gerados em laboratório. Todos os dias, novos medicamentos são descobertos em todo o mundo. Investigar o seu potencial terapêutico, no entanto, não é tarefa fácil. Uma droga só pode ser administrada em humanos depois de passar por diversos testes *in vitro* e em animais. O problema é que esses testes têm limitações importantes, e isso significa risco à vida e saúde humanas.

Testes *in vitro* não capturam a complexidade dos órgãos humanos e sua interação com o restante do organismo. Testes em animais são feitos para contornar esse problema, mas muitas drogas que são eficazes e seguras em animais não são adequadas para humanos. Veja o caso do medicamento

talidomida, que há cerca de 60 anos foi vendido em mais de 40 países como sedativo, até ser descoberto que é teratogênico se ingerido durante a gravidez. Esse efeito, no entanto, não é visto em roedores. Já a aspirina e a cafeína, seguras em humanos, afetam gravemente os fetos de ratos e camundongos. As células-tronco podem revolucionar essa etapa de testes. Elas podem ser usadas para gerar o tecido ou órgão de interesse (um coração, por exemplo) e também para testar efeitos sistêmicos (efeitos colaterais em outros órgãos do corpo, como fígado ou coração) de novos medicamentos.



Será possível descobrir que uma droga tem efeito tóxico sobre o fígado, por exemplo, sem que nenhum voluntário humano precise ficar doente. Mais drogas podem ser testadas dessa maneira, tornando mais fácil e rápida a descoberta de novas medicações eficazes e seguras.

E os usos de órgãos artificiais podem ir além da saúde: empresas de cosméticos têm muito interesse em desenvolver pele artificial em laboratório. Uma dessas empresas foi capaz de desenvolver uma pele que produz sua própria melanina e células de defesa. O objetivo é produzir um sistema tão semelhante à pele real que não seja mais necessário fazer testes em animais ou expor humanos a riscos desnecessários, como a exposição à radiação ultravioleta para testar a eficácia de filtros solares.

Terapias celulares no Brasil já são realizadas com frequência. Essas terapias são as que utilizam células humanas para promover um tratamento. O transplante de medula óssea, enxerto de gordura enriquecido com plaquetas, ou a técnica do PRP (Plasma Rico em Plaquetas) são três exemplos de terapias celulares realizadas com frequência no Brasil. Essas são terapias celulares de manipulação mínima, ou seja, quando há pouco ou nenhum manuseio do material biológico antes da aplicação.

A proposta da RDC 505/2021 é de regulamentar os **Produtos de Terapias Avançadas (PTAs)** de manipulação extensa. Essa classificação é dada quando o material biológico passa por um processo de produção, como diferenciação das células-tronco em outros tipos celulares, multiplicação, transporte, congelamento e descongelamento, uso de insumos no laboratório, entre outros pontos.

Durante a apresentação da resolução, **João Batista da Silva Júnior**, da gerência de sangues, tecidos, células e órgãos (GSTCO) da Anvisa, comenta que produtos de terapias avançadas são uma “categoria especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica”. Ele destaca quatro pilares dos PTAs: Sangue, Tecidos e Células; Medicamentos; Produtos para a Saúde; e Serviços de Saúde.

Os PTAs podem ser classificados em **Classe I e Classe II**. Os produtos de Classe I são os de manipulação mínima, e ainda necessitam de relatórios de estudos pré-clínicos, relatórios pós-uso, relatórios de estudos clínicos e elementos de qualidade. Já os produtos de Classe II, além de tudo que foi apresentado, devem apresentar mais documentos, como, por exemplo, relação de produtos e insumos utilizados e/ou dados de modificação genética do material biológico.

A proposta da RDC 505/2021 também prevê o **registro prioritário** de PTAs para alguns casos bem específicos. Entre esses casos estão produtos para doenças raras, doenças negligenciadas, emergentes ou re-emergen-

tes, produtos para emergência em saúde pública ou em condições sérias debilitantes, e nas situações que não houver alternativa terapêutica disponível. Também se enquadra nessa categoria doenças com nova indicação terapêutica ou uso destinado à população pediátrica, e PTAs desenvolvidos com ensaios clínicos fase I e fase II em território nacional. Após o registro da documentação, a Anvisa tem 120 dias para responder a solicitação de registro de PTAs na categoria prioritária, e 365 na categoria ordinária.

A Anvisa também prevê Produtos de Terapias Avançadas não passíveis de registro. Esses produtos são para casos muito ímpares, os quais não há alternativa terapêutica e que a vida do paciente está em risco, além de admitir que haja um profissional de saúde legalmente habilitado e com conhecimento para administrar a PTA sem registro prévio. Esses Produtos de Terapia Avançada são vedados à comercialização e o uso deve ser comunicado previamente à Anvisa. Especificamente, para casos de Terapia Gênica, deve ser também autorizado pelo órgão. Para engenharia tecidual e terapia celular basta somente a comunicação por um formulário de petição preenchido pelo profissional, uma documentação que contenha o racional de uso, documentação que assegure o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (GMP - Good Manufacturing Practices) para todas empresas envolvidas no processo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente ou responsável legal.

Esse modelo de PTAs não passíveis de registro é inspirado nas regulamentações da Europa e Japão.

<https://stemcells.nih.gov> | <http://www.eurostemcell.org> | <https://www.clinicaltrials.gov>

1. Sakai et al. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. Volume 122 / 1, Jan 2012.
2. Liew and O'Brien. Therapeutic potential for mesenchymal stem cell transplantation in critical limb ischemia. *Stem Cell Research & Therapy* 2012, 3:28
3. Gupta et al. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Research & Therapy* 2012, 3:25.
4. Jackson et al. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Research & Therapy* 2012, 3:20.
5. Maumus et al. Mesenchymal stem cell-based therapies in regenerative medicine: applications in rheumatology. *Stem Cell Research & Therapy* 2011, 2:14.
6. R.P.H. Meier et al. Transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases, is there enough evidence? *Stem Cell Research* (2013) 11, 1348 – 1364
7. Blenkinsop et al. Ophthalmologic stem cell transplantation therapies. *Regen Med*. 2012 November ; 7(6 Suppl): 32–39
8. Lodi et al. Stem cells in clinical practice: applications and warnings. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2011, 30:9
9. E-J Kim et al. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental & Molecular Medicine* (2013) 45, e2; doi:10.1038/emm.2013.2
10. Yamagata et al. Human Dental Pulp-Derived Stem Cells Protect Against Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Mice. *Stroke*. 2013;44:551-554

CÉLULAS-TRONCO:

Multiplique as oportunidades para proteger a vida de sua família!

O armazenamento das células-tronco do dente de leite é uma forma a mais de preservar a saúde de suas crianças, enquanto o armazenamento das células-tronco da gordura e do periosteio do palato são formas de proteger você mesmo e toda sua família! Garanta mais esse benefício para a vida de quem você ama, e abra portas para a medicina regenerativa por toda sua vida!

Proporcionar uma segurança extra para a saúde nunca é demais! Isso torna-se possível com um único dentinho, uma pequena quantidade de gordura ou uma pequena fração do periosteio do palato.

O Hospital Monte Sinai é parceiro da R-Crio.

Fundada em 2013, a R-Crio é uma empresa especializada em isolamento, expansão e criopreservação de células-tronco, com atuação em todo Brasil. Com tecnologia única e inovadora, a R-Crio está sediada em Campinas (SP) e se coloca na vanguarda do modelo de bancos privados de células-tronco. Confie no Hospital Monte Sinai para coletar e cuidar deste futuro.

Saiba mais em:

www.hospitalmontesinai.com.br/blog

32 2104-4190

A R-Crio é o único laboratório no Brasil especializado na coleta de células-tronco. Contamos com uma equipe altamente qualificada, com formação em universidades de ponta e centros de pesquisa de referência nacional e internacional.

Confie no Hospital Monte Sinai para coletar e cuidar deste tesouro.

**MONTE SINAI**
CÉLULAS-TRONCO
Tecnologia R-Crio[®]

Av. Presidente Itamar Franco, 4001, loja 112 - Prédio Leste
celustronco@hospitalmontesinai.com.br



Av. Presidente Itamar Franco, 4001 • Loja 112 • Prédio Leste
Juiz de Fora/MG • CEP: 36033-318 • 32 2104-4190

www.hospitalmontesinai.com.br/blog • facebook.com/centromedicomontesinaijf
instagram.com/centromedicomontesinai