Células-tronco na cicatrização

Biologia & Ciências

Enviado por:

Postado em:10/10/2013

Texto: Alessandro Silva Fotos: Antonio Scarpinetti Edição de Imagens: Diana Melo e Luís Paulo Silva Fio de sutura com células-tronco acelera a cicatrização de feridas Material desenvolvido na FCM é capaz de acelerar a regeneração de tecidos em fístulas intestinais O resultado surpreendeu até mesmo os pesquisadores que acompanhavam a evolução de uma fístula intestinal – uma ferida aberta, provocada por uma falha de cicatrização ainda de origem desconhecida e de difícil tratamento. No terceiro dia após a aplicação de um inédito fio de sutura enriquecido com células-tronco, notaram que a área do ferimento havia diminuído de tamanho, e quase fechado (75%). Trata-se de uma regeneração bem acima da obtida com os atuais recursos convencionais e que aplicam uma longa e complicada recuperação nos pacientes com esse tipo de problema em humanos, que pode durar de oito a dez semanas. No estudo, células-tronco mesenquimais foram as responsáveis pelo “milagre” que acelerou a regeneração de tecidos em testes com animais (ratos). Elas estão no organismo humano porque possuem a capacidade de se diferenciar (transformar-se) em vários outros tipos de células, podendo iniciar a formação de um novo tecido, o que explica o resultado obtido. Na medicina, foram descritas pela primeira vez nos anos 70 e, desde então, pesquisadores têm buscado formas para aproveitá-las, o que não é tão simples, como mostram outros estudos no mundo e experimentos produzidos na Unicamp, para descobrir a melhor forma de transformá-las em outros tecidos e implantá-las no organismo. O tempo médio de recuperação de fístulas intestinais em ratos, no tratamento convencional, está próximo do necessário para o tratamento de humanos (até dez semanas). “As células mesenquimais podem ter se transformando em outras células - as que faltavam no local da ferida - ou liberado substâncias que propiciaram a diminuição do processo inflamatório e melhor vascularização na área e ativaram as células-tronco do próprio tecido na área afetada, para que se multiplicassem ali”, afirma Ângela Luzo, sobre o efeito no processo de cicatrização acelerado observado durante a pesquisa de mestrado realizada pelo biólogo Bruno Bosch Volpe. Os efeitos provocados por elas serão estudados pelo Grupo de Multidisciplinar de Terapia Celular da Unicamp, na tese de doutorado do autor do trabalho, quando também deverão acontecer os estudos clínicos, ou seja, os testes em humanos. A grande inovação da pesquisa não foi o uso de células-tronco, mas a metodologia desenvolvida para “injetá-la” na fístula, por meio de um “fio de sutura enriquecido com células mesenquimais”, patenteado pela Agência de Inovação Inova Unicamp. De acordo com os pesquisadores, a simples aplicação das células no local do ferimento, como demonstrado em experimentos com cobaias, não apresentou o mesmo efeito de cicatrização. A pesquisa juntou, com sucesso: um fio de sutura comum, usado há décadas pela medicina; uma cola cirúrgica humana (de fibrina), um selante biológico produzido a partir do plasma do sangue, que não tem contra indicações nem causa reação nos pacientes; e milhões de células tronco mesenquimais humanas, capazes de acelerar a cicatrização. “Com a aplicação do fio, observamos uma recuperação de 90% [média] da área afetada pela fístula, após 21 dias, sendo que em alguns animais a ferida fechou completamente”, avalia Bruno. Em outras pesquisas realizadas no mundo, segundo o estudo brasileiro, foram testadas a aplicação de células-tronco diretamente na ferida (Espanha), mas sem o

mesmo resultado de cicatrização, e a produção de um fio semelhante (Estados Unidos), produzido por meio de outro processo, mas em quantidade limitada – na Unicamp, os pesquisadores conseguiram a adesão de células em um fio longo com trinta centímetros, aplicado após dois dias da preparação, mas há uma expectativa de que ele “sobreviva” por sete dias. O grupo brasileiro já tinha avaliado a efetividade da capacidade de adesão de células-tronco na cola de fibrina em um projeto de iniciação científica realizado pela aluna Larissa Berbert, sob a orientação do professor Paulo Kharmandayan, do Departamento de Cirurgia da FCM, e da professora Angela Luzo, hematologista. Essa linha de investigação surgiu a partir de uma aula na disciplina de cirurgia plástica, realizada em 2005 pelo cirurgião plástico Ithamar Stocchero, que questionou a possibilidade de células-tronco aderirem ao fio de sutura. Anos mais tarde, o projeto da Unicamp funcionou porque, em laboratório, foi possível cultivar as células-tronco, aplicá-las no fio de sutura e, principalmente, mantê-las vivas, em quantidade suficiente, para que elas entrassem em ação na área do ferimento. Imagens captadas com a ajuda de microscópio mostram as células aplicadas aos filamentos que se entrelaçam no fio de sutura, completamente tomado pela cor verde, que marca cada uma delas, todas vivas, prontas para iniciarem o processo de cicatrização observado. Indicação Em média, 2% de pacientes submetidos a cirurgias no intestino desenvolvem esse tipo de fístula que serviu como base para os estudos, mas esse número pode chegar a 20% no caso de pacientes de risco, aqueles que estão tomando remédios imunossupressores, debilitados pelo câncer ou são portadores de algumas doenças específicas. “No tratamento convencional, na maior parte das vezes, é feita uma tentativa de sutura direta da fístula, o que é bastante complicado de fazer, ou há um suporte nutricional para o paciente e espera-se que a fístula feche, o que pode demorar, às vezes, 40 dias”, afirma o médico Joaquim Bustorff-Silva, professor e coordenador do Departamento de Cirurgia da FCM, que participa do grupo de pesquisa. Quando estiver acessível à medicina, a nova tecnologia permitirá um “tratamento simples” e deve reduzir o tempo de recuperação dos pacientes. “Isso diminuirá muito a necessidade de internações, as complicações por causa das fístulas, mas, basicamente, reduzirá muito o tempo para a resolução do problema”, avalia o professor. A ferida aberta degrada a saúde do paciente, provoca perda de peso, desidratação, entre outros problemas. Além disso, dois resultados chamam a atenção no estudo: não haveria a necessidade de avaliar a compatibilidade das células-tronco usadas no fio de sutura para os pacientes, como ocorre hoje em determinadas terapias; e não houve sinais de rejeição e inflamação do organismo em relação às células implantadas. Nos experimentos realizados pela Unicamp, fios de sutura foram enriquecidos com células-tronco humanas para aplicação em fístulas intestinais de cobaias (ratos), em um procedimento conhecido como “xenotransplante”. Por enquanto, o tratamento é uma solução ainda cara, mas com potencial de aplicação em vários procedimentos da medicina, particularmente em pacientes de risco, como forma de acelerar a cicatrização e reduzir as complicações em procedimentos cirúrgicos, segundo os pesquisadores. O fio enriquecido tanto pode ser utilizado preventivamente como no tratamento de problemas desse e de outros tipos de fístulas. Fabricação No estudo realizado na Unicamp, as células-tronco mesenquimais foram extraídas da gordura – sim, aquela “substância amarelada” retirada em lipoaspiração é muito rica em uma variedade de células-tronco. “Esse tipo de célula existe em todos os tecidos, mas, para extrair, manipular, a gordura é a fonte mais fácil”, explica a pesquisadora Ângela Luzo. A medula óssea ou do sangue de cordão umbilical seriam outras fontes desse tipo de material. De cerca de 20 ml a 30 ml de gordura, onde existem em torno de um milhão de células mesenquimais, o método permite multiplicá-las em laboratório e, ao final de 20 dias, existirão de 4 a 5 milhões delas, prontas para o processo de fabricação do fio enriquecido. A cola humana de fibrina, usada na produção, foi aprimorada para favorecer a adesão delas às fibras de sutura (veja na arte). Os médicos a usam para conter um sangramento, principalmente quando os pontos não dão conta sozinhos de estancar o sangue. Na prática, ao absorver o fio enriquecido com células, o organismo recebe o “remédio” que acelera a proliferação de tecido no local da ferida e isso apressa

a cicatrização. “Pego o fio de sutura, coloco em cultura, gotejo um milhão de células nele e aplico a cola para que elas fiquem aderidas. Depois que impregnou o material, não solta e elas ficam vivas”, explica Bruno, ao lembrar que havia três problemas principais a serem superados: que as células morressem em contato com a cola, que ambas não resistissem ao procedimento cirúrgico (aplicação no tecido) e que não houvesse quantidade suficiente delas para ativar o processo de regeneração da área afetada pelo ferimento.Na etapa de testes em animais (ratos), foram acompanhados três grupos: o primeiro, no qual observou-se a recuperação espontânea do organismo; o segundo, de ratos que receberam a aplicação direta de células-tronco mesenquimais; e a terceira, formada por aqueles que tiveram a ferida tratada com os fios de sutura enriquecidos. A próxima etapa da pesquisa é estudar qual foi a função das células-tronco na cicatrização, onde e como elas ajudaram no processo, segundo o biólogo. O Grupo de Multidisciplinar de Terapia Celular da Unicamp planeja produzir, em maior escala, os fios de sutura enriquecidos com células mesenquimais aderidas para a realização de testes em humanos, que devem ocorrer ao longo dos próximos quatro anos. Recuperação ocorre em menos tempo A cicatrização das fístulas em ratos que receberam fios de sutura enriquecidos com células-tronco mesenquimais ocorreu, em média, 15 dias depois do procedimento, evolução mais rápida e bem diferente do que foi observado nos dois outros grupos de cobaias do experimento – dos que tiveram recuperação natural do ferimento e daqueles que passaram por procedimento de aplicação direta de células-tronco no local da ferida.“Sabemos que esse tipo de célula [mesenquimais] libera vários fatores estimulantes de crescimento, substâncias que melhoram a cicatrização, que diminuem o processo inflamatório na região e que, portanto, poderão ser aplicadas em outros tipos de cirurgias e tratamentos”, afirma a hematologista Ângela Cristina Malheiros Luzo, professora da pós-graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, orientadora da pesquisa. No experimento, todos os ratos tinham fístulas intestinais do mesmo tamanho. Os ferimentos foram acompanhados diariamente com o apoio de um programa de computador capaz de avaliar, por milímetro quadrado, a regeneração dos tecidos da área afetada. Segundo o autor do estudo, o biólogo Bruno Bosch Volpe, o grupo de cobaias que não recebeu nenhum tipo de tratamento, após 21 dias, apresentou pouca evolução depois de praticamente o dobro do tempo esperado para a cicatrização. “No outro grupo, que recebeu as células-tronco, semelhante ao realizado por pesquisadores espanhóis, a recuperação foi de 70% (da área afetada pela fístula). Com a aplicação do fio, no mesmo período, a recuperação média ficou em 90%”, explica. Além disso, em três dos nove ratos que receberam a sutura enriquecida, de fato, tiveram cicatrização completa da ferida durante o período observado. O gráfico que mostra a evolução do fechamento da fístula, nos três grupos de cobaias, impressiona, assim como as fotos que demonstram a recuperação completa do tecido da ferida naqueles que receberam o fio com células mesenquimais. “No terceiro dia, o resultado obtido é praticamente igual ao obtido, depois de 21 dias, com a aplicação de células-tronco no local da fístula”, afirma o pesquisador. A aplicação direta das células, sem o fio, foi um experimento realizado na Espanha e reproduzido pela Unicamp para comparação. Lá, pesquisadores realizaram o trabalho voltado para um possível tratamento da doença de Crohn, uma inflamação crônica do intestino, de origem autoimune e ainda desconhecida. Os sintomas e o tratamento dependem de cada caso, mas é comum a ocorrência de dor abdominal, diarreia, perda de peso e febre. Atualmente, não há cura, mas procedimentos para aliviar as complicações enfrentadas pelos doentes. O resultado obtido pela pesquisa demonstra a importância do fio de sutura enriquecido desenvolvido na pesquisa da Unicamp para o processo de recuperação e prevenção de fístulas intestinais. Mais do que isso, a mesma metodologia poder ser experimentada em outros tipos de procedimentos semelhantes, o que aumenta o potencial de uso pela medicina, de acordo com os pesquisadores do Grupo de Multidisciplinar de Terapia Celular.Esse grupo de pesquisa da Unicamp, além de pesquisadores da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), envolve ainda as Faculdades de Engenharia Mecânica (FEM), Engenharia Química (FEQ), mais os Institutos de Biologia(IB), Química (IQ) e Física (IFGW),

além do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biofabricação (Biofabris) e o Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS). Publicação Dissertação: “Utilização de fio de sutura com células tronco mesenquimais de tecido adiposo aderidas: Avaliação da cicatrização e recuperação de fístulas enterocutâneas em ratos” Autor: Bruno Bosch Volpe Orientadora: Ângela Cristina Malheiros Luzo Unidade:Faculdade de Ciências Médicas (FCM) Financiamento:CNPq Esta notícia foi acessada em 10/10/2013 no site: www.unicamp.br. Todas as informações nela contidas são de responsabilidade do autor.