

# ASPECTOS EVOLUTIVOS NA MEDICINA REGENERATIVA

## EVOLUTIONARY ASPECTS IN REGENERATIVE MEDICINE

MILTON PAULO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, EVANDRO JOSÉ SIQUEIRA<sup>2</sup>, GUSTAVO STEFFEN ALVAREZ<sup>3</sup>,  
FRANCISCO FELIPE LAITANO<sup>2</sup>, LOURENÇO FRIGERI TEIXEIRA<sup>2</sup>

### RESUMO

O corpo humano possui funções muito complexas, porém é muito pobre em reparação. O transplante de órgãos, que iniciou em 1950, foi facilitado pela disponibilidade das drogas imunossupressoras, ocorrendo então um rápido crescimento tecnológico. O transplante de medula óssea foi revolucionado com a introdução de células tronco hemopoéticas. Pesquisadores começaram a olhar para "Organotípicas culturas", pelo quais dois ou mais tipos de células foram cultivados em conjunto e suas interações examinadas; surge então a engenharia de tecidos. A engenharia de tecidos, terapia com células-tronco, fatores de regeneração, matrizes extracelulares e clonagem terapêutica foram unidos sob um único termo chamado de medicina regenerativa.

**DESCRITORES:**

1. Medicina regenerativa;
2. Evolução biológica;
3. Cirurgia Plástica.

### ABSTRACT

*The human body has lots of complex functions, however they are very poor when regenerating damage tissues. Impulsed by the immunosuppressor therapy drugs that been created in 1950, organ transplants have had a fast technological development. Bone marrow transplant was revolutioned with hematopoietic cells introduction. The scientists started to look at "organotipics cultures" when a relationship of two or more types of cells have been cultured and examined giving place to tissue engineering. Regenerative medicine is the term created that put together the terms tissue engineering, extracellular matrices, regenerative factors and stem cell therapy.*

**KEYWORDS:**

1. Regenerative medicine;
2. Biological evolution;
3. Plastic Surgery

### INTRODUÇÃO

Apesar de sua incrível complexidade, o corpo humano é muito pobre em reparação e, ao

contrário dos anfíbios, por exemplo. O organismo adulto responde espontaneamente a uma lesão grave com a montagem de uma cura resposta que poupa o organismo, mas condena o órgão lesado. A primeira solução clínica para este problema, transplante de órgãos, foi, em efeito, a primeira forma de terapia celular. O trabalho começou na década de 1950, inicialmente com gêmeos idênticos, onde o sucesso dependia principalmente nas habilidades do cirurgião como o hospedeiro não criar uma resposta imune ao enxerto. Drogas imunossupressão tornaram-se conhecidas e disponíveis viabilizando amplamente os transplantes homólogos. A cirurgia e imunossupressão foram unidas, causando um rápido crescimento tecnológico. Foi realizado o transplante de rim em 1954 entre gêmeos uni vitelinos, o primeiro transplante de pulmão em 1963, de pâncreas em 1966 e chegando ao primeiro transplante de coração em 1967. O avanço perseguiu com o transplante de medula óssea em 1968. Aqui, a introdução de células-tronco hemopoética, ao invés de órgãos totalmente funcionais, foram "semeadas" para a reconstituição de todas as células hemopoéticas no paciente. A medula óssea lentamente foi regenerada, pela primeira vez. Apesar dos marcos significativos na medicina de transplante e no seu grande impacto na vida de muitos pacientes, perdura um importante fator restritivo, baseado no fato que não há órgãos suficientes para toda a demanda.

### OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura sobre alguns fatos pontuais que contribuíram para o nascimento e desenvolvimento da medicina regenerativa, assim como desafios a serem enfrentados para sua definitiva aplicação clínica.

### MÉTODOS

O autor realiza uma revisão da literatura sobre alguns fatos pontuais que contribuíram para o nascimento e desenvolvimento da medicina regenerativa, assim como desafios a serem enfrentados para sua definitiva aplicação clínica.

### RESULTADOS

Concomitante à medicina de transplantes, biólogos celulares estavam relatando igualmente

1. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica; Preceptor do Serviço de Cirurgia Plástica PUCRS
2. Médico Residente do Serviço de Cirurgia Plástica – PUCRS
3. Médico Cirurgião Plástico, Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Formado pelo Serviço de Cirurgia Plástica – PUCRS

importantes avanços, embora a significâncias clínicas destes ainda não houvessem sido identificados. Os cientistas estavam procurando maneiras de manutenção de células fora do tecido vivo. Diferentes tipos de células foram isolados de amostras de tecido para a produção de culturas em monocamada de um único tipo de célula. Pesquisadores começaram a olhar para "Organotípicas culturas", pelo quais dois ou mais tipos de células foram cultivados em conjunto e suas interações examinadas. Surge a engenharia de tecidos, um termo introduzido por YC Fung, da Universidade da Califórnia, em San Diego (CA, EUA), em 1985. MacArthur e Oreffo definiram a engenharia de tecidos como "a compreensão dos princípios de crescimento do tecido e sua aplicação para produzir reposição funcional dos tecidos para uso clínico" Engenharia de tecidos é classificada como um subconjunto do campo abrangente da regeneração medicina regenerativa. Em 1998 o FDA dos EUA concedeu a primeira aprovação de um tecido alo gênico chamado Apligraf®, que foi descrito originalmente como um equivalente de pele humana. O lançamento da Apligraf® foi seguido pelo Epicel® destinado também ao tratamento de queimaduras. Outros estudos desenvolveram matrizes extracelulares para estimular as células do paciente a recolonizar e regenerar os tecidos. Isto levou ao desenvolvimento molde de colágeno / glicosaminoglicanos e coberto com uma membrana de silicone chamada Integra. Nos EUA haviam 66 empresas que operavam neste campo. e nesta época começaram haver problemas. O mais grave deles foi mau desempenho: os primeiros produtos, embora aprovados pelos órgãos reguladores, simplesmente não comportam-se como inicialmente previsto, após o uso clínico. A película de Apligraf fraturava na ferida e agia como um estimulante da ferida, e não como um equivalente de pele humana. Apesar do investimento nos EUA com o desenvolvimento de um neo-pâncreas, nunca sequer foi experimentado um protótipo em grandes animais. Engenharia de tecidos precisava de mais biologia do desenvolvimento e menos de engenharia. Biologia do desenvolvimento entrou pela primeira vez na história através de uma empresa com sede em Massachusetts, Ontogenia Inc, fundada em 1994. A descoberta, por pesquisadores nesta instituição privada, foi responsável pelo conhecimento de um grupo de genes responsáveis pela orientação do desenvolvimento e crescimento de um embrião. Final dos anos 90 a ovelha Dolly foi clonada em Roslin, na Escócia e as primeiras células embrionárias humanas foram isoladas em simultâneo, as chamadas células-tronco.

## DISCUSSÃO

A engenharia de tecidos, terapia com células-tronco, fatores de regeneração, matrizes extracelulares e clonagem terapêutica

foram unidos sob um único termo chamado de medicina regenerativa. Muitos estudos são direcionados para a pele, a qual representa um risco relativamente baixo (por exemplo, em comparação com um coração ou fígado) e é o órgão atualmente mais adequado para terapias regenerativas. Em retrospectiva, os laboratórios do MIT foram os pioneiros na engenharia de tecidos inicialmente direcionados para a pele. Moldes com fibroblastos humanos alo gênicos para o tratamento feridas crônicas tem sido desenvolvidos. Atualmente, 90% dos investimentos em medicina regenerativa continua a ser privada, mas há sinais que o financiamento público tem aumentado. No Reino Unido onde disponibilizou dez milhões de libras para empresas de medicina regenerativa em 2006 para o financiamento para pesquisas neste ramo da ciência biológica. As perspectivas são também mais favoráveis nos EUA, onde financiamento público, especialmente do trabalho com células-tronco, tem mostrado crescente investimento, após a resolução de importantes por questões éticas e legais envolvendo a pesquisa em células embrionárias. A indústria também está fazendo progresso nos pontos críticos de fabricação e distribuição, ao reconhecer que os produtos baseados em células são distintos das drogas tradicionais e requerem uma abordagem diferente. Baseados em células de regeneração os produtos médicos têm uma vida útil curta. Assim, a indústria teve que repensar a farmacêutica estabelecida na fabricação que incide sobre as economias de escala. Em vez disso, as empresas fazem continuamente pequenos lotes de produto para a manter o controle de qualidade, estabelecendo eficiente mecanismos de armazenamento, transporte e entrega dos produtos. Muitas questões devem ser respondidas antes terapias da medicina regenerativa possam substituir os transplantes de órgãos. No entanto, este continua a ser um objetivo, pelo menos aos olhos do público, e considerável pesquisa e dinheiro estão sendo direcionados no sentido de cumprir esse objetivo.

## CONCLUSÃO

O futuro da medicina regenerativa dá indícios que está entrando na idade adulta. A regulamentação técnica e ética está se tornando mais clara. Produtos verdadeiramente inovadores proporcionam que suas promessas possam se aproximar do mercado e empresas de medicina regenerativa passam a ter modelos de negócios bem sucedidos. A cobertura da mídia tem sido geralmente útil na promoção do interesse público e no debate. Atualmente, após uma longa gestação, o cenário está montado para que a seguir o paradigma empregado como em outras áreas emergentes da medicina, possam ser

fundamentada na pesquisa. A possibilidade que avanços tecnológicos possam a ser explorados por profissionais e empresas experientes e que seus produtos sejam capazes de cumprir a regulamentação oficial sanitária, de mercado e acadêmica. Que os resultados positivos, quando ele chegarem, sejam gratificantes para os investidores, governos, empresas e acadêmicos. Mas, o mais importante de tudo, poderá ser de grande benefício para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Stephen LM. *Regenerative medicine*. 2006. *Regenerative Medicine*. 1 (1) : 1-2.
- 2 - Brocke JP et al. *Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine*. *Science*. 2005. 310:1919-23.
- 3 - De Bari et al. *Reparative medicine from tissue engineering to joint surface regeneration*. *Regenerative Medicine*. 2006. 1 (1): 56-69.
- 4 - Rodrigues CL., Sinón C. *Human embryonic stem cell derivation from the the IVF perspective applications*. *Regenerative Medicine*. 2006. 1(1): 103-9.
- 5 - Hoehn M. *How do we assess regenerative success after stem cell implantation? An experimental approach*. *Regenerative Medicine*. 2011. 6(4):417-9.
- 6 - Haswiltine WA. *Interview Commercial translation of cell based therapies and regenerative medicine: learning by experience*. *Regenerative Medicine*. 2011. 6(4): 431-5.
- 7 - Kemp P. *History of regenerative medicine. Looking back forward*. *Regenerative Medicine*. 2006. 1(5):653-69.
- 8 - Kumagai N. *Clinical application of autologous cultured epithelia for treatment and burns and disfigurement of skin surfaces*. *Methods Mol Biol*. 2002. 188: 185-96.
- 9 - Nagase T. et al. *Treatment of burns by grafting of culture epithelium*. *Nippon Gakkai Zasshi*. 2005, 106(12): 750-54.
- 10 - Maginnis TL. *The cost of autotomy and regeneration in animals: a review and framework for future research*. *Behavioural Ecology*. 2006. 7(5):857-72.
- 11 - Butala P et al. *Topical sirna and stem cells therapy reduce oxygen species and accelerate healing in a senescent wound*. 2011. 19:A16.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

E-mail: fflpoa@hotmail.com