

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ENGENHARIA
CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

ROQUE SILVA DOS SANTOS JUNIOR

**CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS: IMPORTÂNCIA E
ESTADO DA ARTE DA PESQUISA BRASILEIRA**

Ilha Solteira
2022

Trabalho de Conclusão de Curso

Roque Silva dos Santos Junior

**CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS: IMPORTÂNCIA E
ESTADO DA ARTE DA PESQUISA BRASILEIRA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira
– UNESP como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em Ciências
Biológicas

Nome do orientador
Cristiéle da Silva Ribeiro

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

S237c Santos Junior, Roque Silva dos.
Celulas tronco pluripotente induzidas : importância e estado da arte da pesquisa brasileira / Roque Silva dos Santos Junior. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2023
26 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Biológicas) -
Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, 2023

Orientador: Crístiele da Silva Ribeiro
Inclui bibliografia

1. Fator de Yamanaka. 2. IPCS. 3. Genes OSKM.


Raiane da Silva Santos

Supervisora Técnica de Serviço
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Campus de Ilha Solteira

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

"CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS: IMPORTÂNCIA E ESTADO DA ARTE DA PESQUISA BRASILEIRA"

ROQUE SILVA DOS SANTOS JUNIOR

REGULAMENTO SOBRE A AVALIAÇÃO:

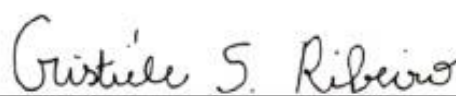
Artigo 25º - § 2º A apresentação pública do trabalho de TCC deverá ser de no mínimo 20 (vinte) minutos e máxima de 40 (quarenta) minutos. Após um intervalo de 5 (cinco) minutos, haverá a arguição do Trabalho pelos examinadores. O tempo de arguição, será de até 15 (quinze) minutos para cada examinador, e até 15 (quinze) minutos o tempo para a resposta do(a) aluno(a) a cada examinador ou no caso de se optar pelo diálogo o tempo conjunto entre examinador e acadêmico(a) será de no máximo 30 (trinta) minutos.

Artigo 24º - No julgamento do TCC, a banca examinadora deverá avaliar a apresentação oral, escrita e a defesa do trabalho durante a arguição. O conceito final será APROVADO(A) ou REPROVADO(A).

COMISSÃO EXAMINADORA

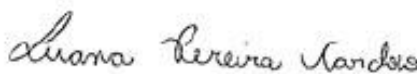
1ª EXAMINADORA (Orientadora-Presidente)

Nome: Profa. Dra. Cristiele da Silva Ribeiro



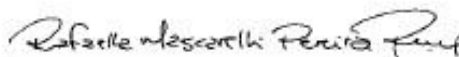
2ª EXAMINADORA

Nome: Ma. Luana Pereira Cardoso



3ª EXAMINADORA

Nome: Ma. Rafaella Mascarelli Pereira



CONCEITO

(X) Aprovado(a)

() Reprovado(a)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus professores Nicholas Gabriel e Bruno Vieira, às vítimas racismo, ou qualquer tipo de discriminação, aos que passam fome, frio, sede, as vítimas do COVID-19 e aos mortos devido a guerra da Ucrânia.

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores Nicholas Gabriel e Bruno Vieira, agradeço profundamente por todos os momentos, ensinamentos e apoio, se não fossem por eles não chegaria até aqui.

A minha família, que me apoiou nos momentos mais difíceis e a todo o carinho e atenção que me deram.

A minha orientadora Cristiéle da Silva Ribeiro, foi muito importante na minha trajetória, foi muito mais que uma orientadora, me auxiliou no meu pior momento.

A Rafaella Mascarelli, mais que minha amiga, uma irmã! sempre esteve presente nos melhores e piores momentos da minha vida.

A Raquel Queiroz, por todo o apoio necessário, tanto psicologicamente, quanto no auxílio deste manuscrito.

A Nathália Frigo, sempre me apoiou desde que nos conhecemos e me ensinou muito.

Lucas Norris, Gabriel Gonzalez, Pedro Loyola, Vitor Cesari, Guilherme Neto e todos os meus irmãos da República Chernobio por me proporcionaram alegria, felicidade e momentos incríveis

Ao Guilherme Peron, por me ajudar em momentos difíceis e ser um amigo incrível

Ao Daniel Bacelar, Elias Daniel e Miguel Mengardo, meus melhores amigos, muito obrigado por tudo.

Ao Guilherme Penitenti, meu parceiro de apelido, meu amigo, meu eterno Greg, descanse em paz.

A Unicamp, por me proporcionar momentos incríveis no estágio.

Por fim, agradeço a Unesp, sendo extremamente acolhedora e provendo todos os ensinamentos que alguém poderia ter.

“[...] Faço uma mandinga pro terror, e vou...”. Criolo.

RESUMO

A medicina regenerativa é uma ciência que vem crescendo com o passar dos anos. Com o advento das células tronco, os cientistas passaram a estudar métodos mais avançados de regeneração, porém, o cultivo destas células é difícil e possui obtenção invasiva. Em 2006, Yamanaka desenvolveu uma metodologia capaz de induzir células somáticas ao estado germinativo, o que se demonstra como uma alternativa ao uso de células tronco. Com essa descoberta, os países desenvolvidos passaram a estudar a arte e desenvolver novas técnicas. O objetivo deste trabalho é estudar o estudo da arte nos trabalhos produzidos no Brasil, levando em consideração quais estados brasileiros produzem mais, a intenção de pesquisa e os tipos celulares abordados. A pesquisa foi realizada tendo como critérios, trabalhos realizados no Brasil, com exceção de revisões bibliográficas, publicados entre 2006 e 2022, e que os títulos tenham relação direta com o tema e com o descritor. Selecionou-se, após os critérios de exclusão, 14 artigos provindos de 3 estados diferentes. Das análises aplicadas, relatou-se a predominância do estado mais rico na pesquisa de IPSC, devido ser uma ciência cara e sua Fundação de Fomento a pesquisa ter maior incentivo financeiro em relação aos outros. Também consta que 4 autores buscaram métodos alternativos à produção de IPSC, para evitar fatores oncogênicos e produzir métodos mais eficientes. Em sua maioria, 13 autores, buscaram grupos de interesse comercial e clínico ligados diretamente ao ser humano, com o objetivo de posteriormente gerar algum benefício clínico ao ser humano, devido à semelhança fisiológica, além de auxiliar na reprodução de animais economicamente importantes para o país. Neste manuscrito, foi possível constatar que o Brasil carece de trabalhos correlacionados com o descritor, devido ao elevado preço do cultivos das IPSC, tendo como principal produtor de conteúdos, o estado de São Paulo, devido ao valor investido em seu órgão de fomento a pesquisa, além de que, os pesquisadores buscaram focar em métodos que favorecem diretamente o ser humano.

Palavras-chave: FATOR DE YAMANAKA, IPCS, GENES OSKM

ABSTRACT

Regenerative medicine is a science that has been growing over the years. With the advent of stem cells, scientists began to study more advanced methods of regeneration, however, the cultivation of these cells is difficult and requires invasive procurement. In 2006, Yamanaka developed a methodology capable of inducing somatic cells to the germinal state, which is shown to be an alternative to the use of stem cells. With this discovery, developed countries began to study the art and develop new techniques. The objective of this work is to analyze the study of art in studies produced in Brazil, Brazilian states produce more, the research intention and the cell types addressed. The research was carried out using as criteria, studies carried out in Brazil, with the exception of bibliographic reviews, published between 2006 and 2022, and that the titles are directly related to the theme and the descriptor. After the exclusion criteria, 14 articles from 3 different states were selected. From the applied analyses, the predominance of the richest state in the IPSC research was reported, due to being an expensive science and its Research Foundation having a greater financial incentive in relation to others. It is also reported that 4 authors sought alternative methods to the production of IPSC, to avoid oncogenic factors and produce more efficient methods. The majority, 13 authors, sought commercial and clinical interest groups directly linked to humans, with the aim of subsequently generating some clinical benefit to humans, due to the physiological similarity, in addition to helping in the reproduction of economically important animals for the country. In this manuscript, it was possible to verify that Brazil lacks works correlated with the descriptor, due to the high price of IPSC research insumes, with the state of São Paulo as the main producer of content, due to the amount invested in its research promotion agency , in addition to that, the researchers sought to focus on methods that directly favor the human beings.

Keywords: YAMANAKA'S FACTOR, IPCS, OSKM GENES.



LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Genes OSKM - Genes *OCT4*, *SOX2*, *KLF4* e *MYC*

Células IPSC - Establishment of induced pluripotent stem cell line (Células tronco pluripotente induzidas)



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	17
3.1	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E INVESTIMENTO NA PESQUISA	18
3.2	INTENÇÃO DA PESQUISA	23
3.3	TIPOS CELULARES	24
4	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

Com o avanço do Índice de Desenvolvimento Humano mundial, a medicina regenerativa vem ganhando destaque, uma vez que tal área busca tratar lesões causadas em tecidos e órgãos, o que propõe para o indivíduo com idade avançada ou alguém que sofre/sofreu com alguma doença degenerativa, maior conforto. Um advento científico no início do milênio mudou a forma como o mundo vê a medicina regenerativa, a descoberta das células tronco e seu potencial regenerativo (Soares, 2002).

Células tronco são células indiferenciadas, podendo ser extraídas de tecido embrionário e extra embrionário. Tais células possuem como característica a grande capacidade de autorrenovação e de diferenciação (Bydlowski, 2009). Estas células possuem incrível potencial para o tratamento de doenças, e estudos demonstram que tal metodologia pode ser eficaz no tratamento de patologias que ainda não possuem cura, como o Alzheimer, diabetes e até mesmo alguns tipos de cânceres (Souza, 2003).

O uso de células tronco na biologia regenerativa é eficaz devido à alta pluripotência, autorrenovação, e o grande potencial terapêutico, porém, devido à pouca praticidade no cultivo e na manutenção de tal tecnologia, se torna praticamente inviável em larga escala, uma vez que este tipo celular é de difícil obtenção, cultivo, além de apresentar alta probabilidade de rejeição pelo organismo (Machado, 2018).

Segundo Matias (2013), várias pesquisas foram realizadas com o intuito de solucionar os problemas de incompatibilidade das células tronco, até que, em 2006, Yamanaka publicou sua pesquisa, que posteriormente lhe concedeu o prêmio Nobel de Medicina em 2012. Os trabalhos de Shinya Yamanaka mostraram ser possível obter células tronco através de células somáticas e, diferentemente das células tronco tradicionais, estas não possuem questões envolvendo a rejeição, além de fácil cultivo *in vitro*. As células obtidas por tal processo são chamadas de induced Pluripotent Stem Cells - Células Tronco Pluripotente induzidas - (iPSCs), possuindo características de células tronco embrionárias.

Yamanaka e Takashi (2006), foram responsáveis por conseguir retroceder uma célula somática para o estágio embrionário, o que tornou possível a criação de

células tronco pluripotentes induzidas, tendo elucidado os fatores responsáveis por induzir uma célula somática ao rejuvenescimento, através de modificação gênica e remodelamento da memória celular. Tal feito foi possível através da indução de quatro genes responsáveis pela pluripotência em células germinativas, sendo estes: Oct3/4, Sox2, Klf4 e c-Myc (Genes OSKM- sigla advinda das iniciais dos genes), técnica doravante chamada de fator de Yamanaka.

Os genes OSKM estão presentes em células tronco embrionárias, e tais genes são responsáveis por apagar a memória celular, tornando possível o rejuvenescimento da célula, já que este é um dos principais empecilhos para diferenciação celular induzida, uma vez que a célula rejuvenescida não pode manter características somáticas, além disso, também dão a característica de pluripotência, possibilitando os mais diversos usos na regeneração celular (Yamanaka, 2006).

Desde 2006, o desenvolvimento do fator de Yamanaka vem ajudando a medicina regenerativa, sendo capaz de auxiliar na regeneração de axônios e recuperação da visão (Lu et al. 2020), ou até mesmo, como auxílio em casos de fratura da medula espinhal de camundongos, como comprovado por Yamanaka (2012), além de possibilitarem o estudo de células quase impossíveis de se estudar *in vitro*, como neurônios de pacientes com Transtorno do Espectro Autista, uma vez que a célula possui todas as características da presente no corpo do paciente, sendo preciso apenas conduzi-las à diferenciação (Fontes, 2021).

Os benefícios gerados com o desenvolvimento do fator de Yamanaka e as células iPSCs é bem aproveitado ao redor do mundo, os exemplos de pesquisas supracitados são de países do exterior, com ênfase no continente asiático. O intuito desta revisão é investigar o estado da arte dos trabalhos realizados com iPSCs no Brasil, levando em consideração quais os estados brasileiros produzem mais trabalhos, quais as principais intenções das pesquisas realizadas no território nacional e quais tipos de células são pesquisadas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar tal trabalho, utilizou-se das ferramentas de pesquisa Google Scholar, Scielo e Pubmed, tendo como critério todo e qualquer documento, com exceção de revisões da literatura, que foram produzidos e publicados no Brasil. Os descritores utilizados para as buscas foram: “Células iPSCs”, “Fator de Yamanaka” e “Genes OSKM”, redigidos na língua portuguesa.

Como critério de seleção inicial o título e resumo foram analisados, para verificar a coerência do resultado com o tema em questão, sendo em seguida, lidos com intuito de analisar os dados. Como regra de seleção, utilizou-se: a) Todo e qualquer documento cujo tenha sido produzido e publicado no Brasil, salvo exceção de revisão bibliográfica; b) pesquisas realizadas no período 2006 à setembro 2022; c) documentos que possuíam títulos diretamente correlacionados ao tema e descritor.

Os documentos foram alocados em tabela, organizada por autor, local de realização do trabalho, tipo de célula almejada, ano de publicação e grupo biológico de estudo.

Adicionalmente às publicações científicas acerca de Células tronco pluripotentes induzidas, foi realizada uma busca de patentes publicadas no país, com vistas a entender como esta tecnologia está sendo produzida em território nacional.

3. RESULTADOS e DISCUSSÕES

A pesquisa foi realizada no mês de agosto de 2022, tendo com retorno um total de 27 documentos, sendo que, após uma análise minuciosa, constatou-se que 12 dos documentos se tratavam de revisões bibliográficas sobre o tema e uma era de outro país (Portugal), porém publicado em português, resultou-se, então, um total de 14 documentos. Todos os documentos utilizados foram obtidos através do Google Scholar, única plataforma com retornos encontrados.

Ao se aplicar o segundo critério de exclusão, observou-se que não existem documentos anteriores ao ano de 2012, com aumento nas publicações no ano de 2016. Tal informação demonstra o atraso do país em relação aos demais, visto que o fator de Yamanaka foi elucidado no ano de 2006, além de deixar claro a ausência de documentos sobre o tema no Brasil. Ainda que o período de estudo abrangesse um período de 16 anos, obteve-se resultados apenas em um intervalo de 10 anos: 2012 (1), 2013 (2), 2014 (1), 2016 (4), 2017 (2), 2018 (1), 2020 (2), 2021 (1).

Após a compilação dos artigos (tabela 1), as informações geradas puderam contribuir para a elucidação deste manuscrito, possibilitando a melhor compreensão dos dados e objetivos abordados.

Tabela 1. Dados da revisão bibliográfica. Tabela contendo artigos selecionados para análise.

Primeiro autor	Local	tipo de célula almejada	Ano de Publicação	Espécie de estudo
José Jackson do Nascimento Costa	Ceará	oócitos	2016	bovino
Isabele Picada Emanuelli	São Paulo	blastocisto quimérico	2013	bovino
Raquel Ayres	Rio Grande do Sul	células iPSCs	2014	bactéria
Raquel Vasconcelos Guimarães de Castro	São Paulo	células iPSCs	2020	equino
Fabiana Fernandes Bressan	São Paulo	células iPSCs	2013	bovino
Gleicielle Alice Vieira Silva	São Paulo	obtenção de células auditivas	2021	humano
Midyam Daroz Gustali	São Paulo	células iPSCs equinas	2016	equino
Kaiana Recchia	São Paulo	células iPSCs suínas	2020	suíno
Laís Vicari de Figueiredo Pessoa	São Paulo	células iPSCs	2016	equino
Laís Vicari de Figueiredo Pessoa	São Paulo	célula bovina depletada	2012	bovino
Lucas Simões Machado	São Paulo	células iPSCs	2018	suíno
Lucas Ferioli Catelli	São Paulo	células iPSCs	2016	humano
Luciana Diniz Rola	São Paulo	células iPSCs	2017	cervídeo
Luiza Cunha Junqueira Reis	São Paulo	células iPSCs	2017	humano

3.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E INVESTIMENTO NA PESQUISA

Ao se aplicar os critérios de exclusão, observou-se que os documentos são provenientes, em sua grande maioria, do estado de São Paulo, com 13 artigos, um do Rio Grande do Sul e um do Ceará. Tal dado é correlacionado diretamente aos maiores valores de investimento em pesquisa apresentado pelos órgãos de fomento a pesquisa, quando comparado ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), (Figura 2), e a Fundação de Amparo à Pesquisa do

Estado de São Paulo (Fapesp), (Figura 3), que detém um percentual médio, entre os anos de 2014 a 2022 de R\$ 320 milhões de reais, 22% maior do que é investido no restante do país.

Figura 1. Distribuição geográfica dos documentos no Brasil, levando em consideração o número de publicações por estado

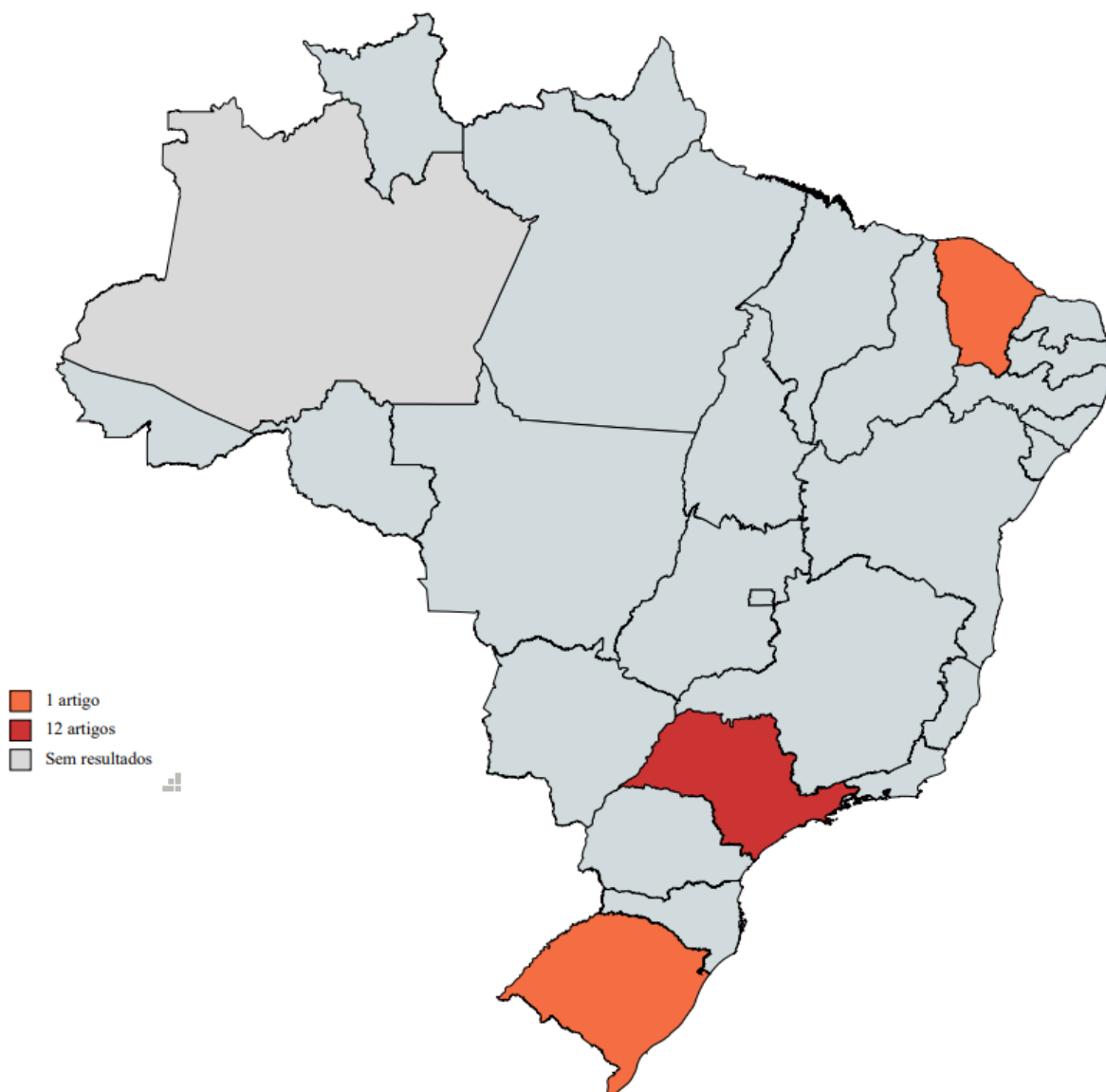


Figura 2. Valores recebidos pelo CNPq no período de 2014 a 2022, em bilhões de reais.

Fonte: O Globo

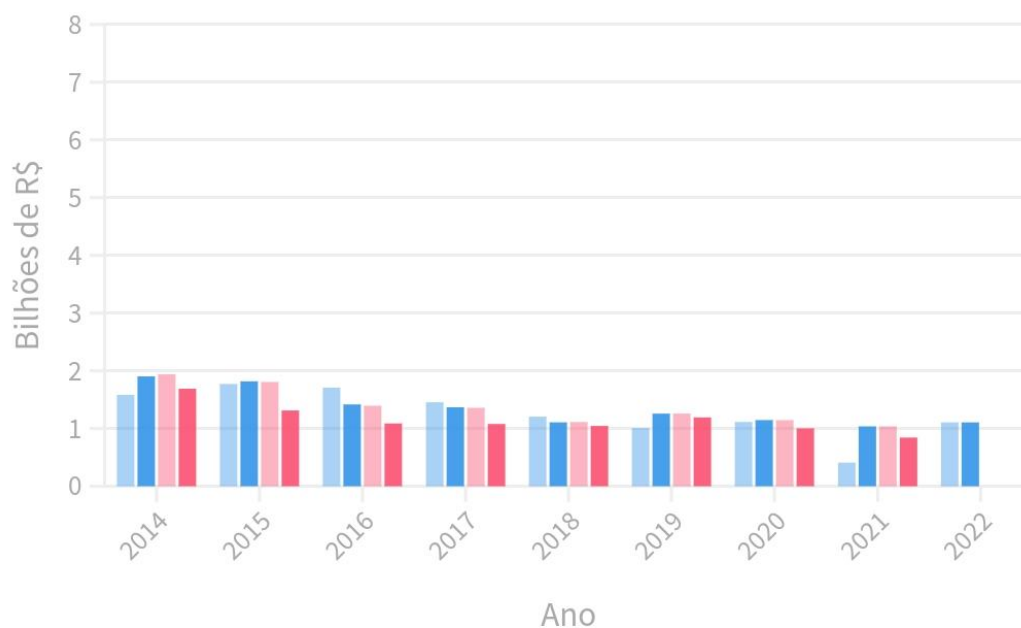
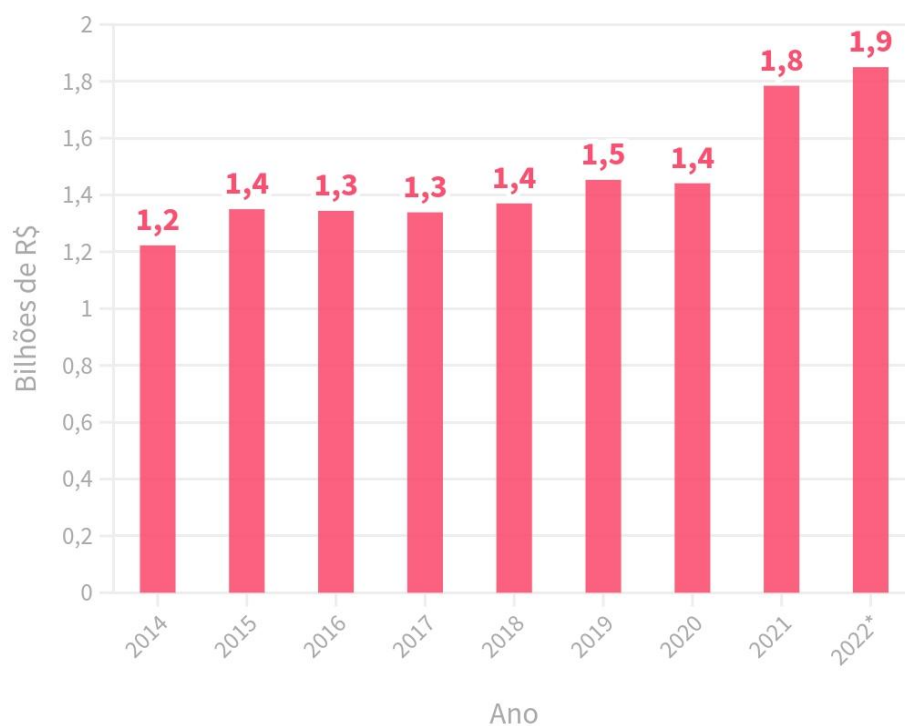


Figura 3. Valores recebidos pela Fapesp no período de 2014 a 2022, em bilhões de reais.

Fonte: O Globo



Segundo Sander (2022), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (Fapergs), um dos estados abordados, está há cerca de 27 anos sem receber os recursos previstos na constituição. Somente no ano de 2022, o órgão público recebeu menos de 20% do previsto, quando comparado à Fapesp, no mesmo período, tem-se uma diferença de R\$ 1,9 bilhões, ainda se comparado ao período de 2014 a 2022, tem-se uma diferença média de 97,8% (R\$ 1,4 bilhões).

Não foram encontrados dados em relação à Fundação Cearense de Apoio Científico e Tecnológico (Funcap) em relação ao período supracitado, porém, Aranha (2018), em seu texto para Revista Pesquisa da Fapesp, cita a arrecadação de R\$ 87 milhões, quando comparado aos valores arrecadados pela Fapesp (R\$ 1,37 Bilhões) e Fapergs (R\$ 26,1 milhões), observa-se uma diferença de R\$ 1,28 bilhões favorável à Fapesp e R\$ 60.9 milhões favorável à Funcap.

A diferença de verbas destinadas às instituições de amparo à pesquisa dos estados brasileiro, quando comparadas ao estado de São Paulo, é exorbitante, o que demonstra a tendência ao estado possuir mais documentos referentes à pesquisa feita.

Pesquisas realizadas na base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), com intuito de verificar patentes presentes no Brasil, levando em conta o descritor iPSCs (Tabela 2), revelaram que o país carece de registros envolvendo as palavras chaves abordadas, obtendo-se um total de 17 patentes, 13 pertencentes aos Estados Unidos (EUA), duas ao Japão e duas à Organização Européia de Patentes (UE), demonstrando o domínio dos países desenvolvidos sobre o tema. Segundo Horinouchi (2018), o custo de cultivo das IPSC é bastante elevado, o que justifica a predominância de regiões desenvolvidas.

Tabela 2. Patentes depositadas no INPI utilizando-se como busca o descritor iPSCs.

Nº do pedido	Nº da patente	país	data	nome do depositante	nome do inventor
BR 11 2018 000168 6 A2	2015-13 8645	JAPÃO	10/07/2015	HEARTSEED INC.	SHINSUKE YUASA / KEIICHI FUKUDA / AKIRA KUNITOMI
BR 11 2017 007770 1 A2	62/0643 84	EUA	15/10/2014	REGENERON PHARMACEUTICAL S, INC	JUNKO KUNO / WOJTEK AUERBACH / DAVID M. VALENZUELA
BR 11 2016 030147 1 A2	62/0175 82; 62/0176 27	EUA	26/06/2014	REGENERON PHARMACEUTICAL S, INC	KASZNAR LEONARDOS PROPRIEDADE INTELECTUAL
BR 11 2016 019104 8 A2	1415572 6.4	UE	19/02/2014	MERZ PHARMA GMBH &CO. KGAA	KARL-HEINZ EISELE / GERD MANDER
BR 11 2014 015277 2 A8	13/331,2 83	EUA	20/12/2011	DEPUY SYNTHES PRODUCTS, LLC	SRIDEVI DHANARAJ / CHARITO BUENSUCESO / AGNIESZKA SEYDA / DAVID C. COLTER / BRIAN C. KRAMER / JASON ELLIOT EKERT / AMANDA LYNN KAUFFMAN
BR 11 2014 015342 6 A8	13/330,9 31	EUA	20/12/2011	DEPUY SYNTHES PRODUCTS, LLC	SRIDEVI DHANARAJ / CHARITO BUENSUCESO / AGNIESZKA SYDA / DAVID C. COLTER / BRIAN C. KRAMER
BR 11 2013 002811 4 A8	61/371.1 28	EUA	05/08/2010	WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION	James A. Thomson / Guokai Chen
BR 11 2012 013875 8 C8	61/267,3 12	EUA	07/12/2009	Katalin Kariko (US) / Drew Weissman (US) / Gary Dahl (US) / Anthony Person (US) / Judith Meis (US) / Jerome Jendrisak (US)	Katalin Kariko / Drew Weissman / Gary Dahl / Anthony Person / Judith Meis / Jerome Jendrisak
BR 11 2022 020473 6 A2	2017501 .4; 2016690 .6; 2016993 3.7	UE	05/11/2020; 21/10/2020; 16/04/2020	ROSLIN TECHNOLOGIES LIMITED	PATRICK JOE MEE / MELANY JACKSON / RYAN TAYLOR
BR 11 2022 011072 3 A2	62/945,0 40	EUA	06/12/2019	FATE THERAPEUTICS, INC.	BAHRAM VALAMEHR / RYAN BJORDAHL / JODE GOODRIDGE / MILI MANDAL / CHIA-WEI CHANG
BR 11 2021 019772 9 A2	62/832,6 22	EUA	11/04/2019	FATE THERAPEUTICS, INC.	BAHRAM VALAMEHR / TOM TONG LEE / ALEC WITTY / MOCHTAR PRIBADI
BR 11 2021	62/774,2	EUA	02/12/2018	FATE	BAHRAM VALAMEHR / RYAN

010331 7 A2	78			THERAPEUTICS, INC.	BJORDAHL / TOM TONG LEE
Nº do pedido	Nº da patente	país	data	nome do depositante	nome do inventor
BR 11 2020 010597 0 A2	62/657,626; 62/596,659	EUA	13/04/2018; 08/12/2017	FATE THERAPEUTICS, INC.	BAHRAM VALAMEHR / RYAM BJORDAHL / TOM TONG LEE / SVETLANA GAIDAROVA
BR 11 2021 000639 7 A2	62/698,941	EUA	17/07/2018	THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA	SONJA SCHREPFFER / TOBIAS DEUSE
BR 11 2013 031770 1 A2	61/495,499	EUA	10/06/2011	UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC.	STICE STEVEN L. / WEST FRANKLIN / LU YANGGING
PI 0908708-7 A2	61/197986; 61/069956	EUA	31/10/2008; 17/03/2008	The Scripps Research Institute	Yan Shi / Caroline Despots / Sheng Ding / Hongyan Zhou / Tongxiang Lin / Wenlin Li / Saiyong Zhu
PI 0619794-9 C8	2005-359537	JAPÃO	13/12/2005	Kyoto University	Shinya Yamanaka

3.2 INTENÇÃO DA PESQUISA

Após a análise dos resultados obtidos através da pesquisa de concentração de documentos por estados, foi realizado um levantamento sobre a razão pela qual cada estudo foi realizado.

Dos 14 manuscritos analisados, quatro autores deixaram claro a intenção na formulação de métodos alternativos para o cultivo de células iPSCs, sendo que, Recchia (2020), procurou a reprogramação celular com células mononucleares do sangue e células presentes na urina, métodos pouco invasivos de coleta de células somáticas, facilitando a cultura e obtenção das células. Esse método é uma alternativa aos métodos comumente utilizados, baseados na reprogramação utilizando células do cordão umbilical e fibroblastos.

Gustali (2016), trata em seu trabalho da obtenção de maneiras mais eficazes na produção de iPSCs, visando a eficácia da metodologia aplicada na obtenção

destas células, levando em consideração dois métodos de indução a pluripotência via viral, introduzindo os genes OSKM por vetor viral e por transposons, e dois tipos celulares de origens distintas, células provenientes do cordão umbilical e fibroblastos.

Castro (2020), utilizou como intuito para sua pesquisa, a concentração de oxigênio presente no cultivo celular, que não é equivalente a valores encontrados no sangue e a idade dos doadores de células, sendo que, células provenientes de doadores idosos, podem sofrer influência negativa, com isso, buscou procurar métodos para aumentar a eficácia da técnica.

Ayres (2014), buscou elucidar uma via alternativa à indução viral, associando os genes OSKM a transportana Tp 10, devido ao fato de que métodos mais seguros precisam ser estudados.

O desenvolvimento de métodos alternativos para a obtenção de iPSCs, mostra que a metodologia desta tecnologia ainda é pouco conhecida e difundida, além de ser perigosa, já que o método mais utilizado tem ação carcinogênica (Ayres, 2014), podendo inviabilizar a manutenção *in vivo*, além disso, células que são mais eficazes atualmente, são de difícil acesso, tornando o processo mais demorado.

Os demais trabalhos (8) tiveram como objetivo a obtenção de células iPSc para terapia, um para analisar como células com as mitocôndrias geneticamente modificadas se portariam em relação a reprogramação celular e um para se estabelecer o protocolo de cultivo dessas células em cervídeos, já que a literatura carece de tal informação. A grande maioria dos trabalhos teve como base células de animais cujo com interesse comercial ou que a fisiologia se parece com a humana.

3.3 TIPOS CELULARES

Dentre os grupos estudados, quatro autores trabalharam com células bovinas, três com células equinas, três com células humanas, duas com suínas, uma com cervídeas, uma com bacterianas. Cada trabalho teve sua própria intenção com a pesquisa, porém Emanuelli (2013) e Bressan (2013), focaram na assistência a técnicas de reprodução bovina, demonstrando a importância do grupo, com alto valor econômico. Todos os autores que trabalharam com suínos e equinos fizeram

questão de deixar claro a similaridade dos grupos com os humanos, além de que, como citado anteriormente, possuem tremenda importância econômica.

Rola (2017), conduziu seus experimentos com cervo, detalhando a importância dos métodos abordados com a reprogramação celular, porém evidenciou o fato da escassez de conteúdos envolvendo cervídeos na literatura, tornando o trabalho com tal grupo difícil, sendo assim, justificando o uso do grupo.

Ayres (2014), experimentou a expressão dos genes OSKM em linhagens comerciais de *Escherichia coli*, para analisar como a espécie reagiria em relação à indução gênica. Os estudos envolvendo células humanas, visaram a aplicação das IPSc para uso terapêutico.

Outro fator a ser observado, assim como discorrido anteriormente, é a utilização de células embrionárias na produção de IPSc e mesenquimais, tal feito acontece devido a estes tipos celulares serem mais próximos às condições normais de uma célula tronco, tornando a reprogramação celular mais viável.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se,

1. Foi possível observar a escassez de trabalhos brasileiros envolvendo as palavras chaves utilizadas, além do atraso no início das pesquisas, demonstrando a clara vantagem dos países desenvolvidos na produção de células IPCS.
2. Estados com maiores incentivos financeiros das instituições de fomento à pesquisa, possuem mais pesquisas com o tema, isto se deve ao fato de ser uma ciência de metodologia cara.
3. Não existe atualmente nenhuma patente depositada no INPI de instituições nacionais.
4. Os cientistas focaram em métodos que visam melhorar o estilo de vida do ser humano e de seus grupos de interesse econômico, tendo apenas um dos 14 trabalhos encontrados tratado de um grupo sem interesse clínico e econômico, os cervídeos.

REFERÊNCIAS

- ARANHA, Carla. **Apoio à pesquisa inovadora no Ceará.** Revista Fapesp, edição 274, 2018. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/apoio-a-pesquisa-inovadora-no-ceara/>.
- AYRES, Raquel. **Desenho e obtenção de genes sintéticos para a expressão heteróloga do fator de reprogramação celular oct-4 fusionados a transportana 10 em diferentes linhagens de *Escherichia coli*.** 2014. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular e Celular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/129475>.
- BRESSAN, Fabiana Fernandes. **Geração de células pluripotentes através da indução gênica e transferência de núcleo: modelo bovino de aquisição de pluripotência.** 2013. Tese (Doutorado em Qualidade e Produtividade Animal) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, University of São Paulo, Pirassununga. doi:10.11606/T.74.2013.tde-04072013-151314.
- BYDLOWSKI, Sergio p.; DEBES, Adriana A.; MASELLI, Luciana M. F.; JANZ, Felipe L. **Características biológicas das células-tronco mesenquimais.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2009, v. 31, suppl 1, pp. 25-35. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000038>.
- CASTRO, Raquel Vasconcelos Guimarães. **Efeitos de diferentes tensões de oxigênio na eficiência da reprogramação e manutenção de células-tronco pluripotentes induzidas de equino.** 2020. Tese (Doutorado em Reprodução Animal) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/19344>.
- CATELLI, Lucas Ferioli. **Geração de células-tronco pluripotentes induzidas (hiPSCs) a partir de células somáticas de indivíduos com fenótipo de interesse para transfusões sanguíneas.** 2016. Dissertação (Mestrado em Células Tronco e Terapia Celular) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto. doi:10.11606/D.17.2017.tde-07062017-103201.
- COSTA, José Jackson do Nascimento. **Expressão de marcadores de células germinativas e de oócitos em fibroblastos bovinos tratados com 5-aza-citidina e em células-tronco adultas cultivadas in vitro na presença de BMP-2, BMP-4 ou fluido folicular.** 2016. 207 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia)-Universidade Federal do Ceará, FortalezaURI: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/19321>.
- EMANUELLI, Isabele Picada. **Geração de blastocisto quimérico pela agregação de trofoctoderme com a massa celular interna ou com células ips.** 2013. Tese (

Doutorado em Farmacologia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/102435>.

ESCOBAR, Herton. **Orçamento federal para 2022 mantém ciência brasileira em situação de penúria.** 2022. Jornal da USP. Disponível: <https://jornal.usp.br/?p=478550>.

GUSTALI, Midyam Daroz. **Reprogramação de fibroblastos de pele e células do cordão umbilical por meio de plasmídeos virais e transposons na produção de ips equinas.** 2016. Tese (Doutorado em Biologia Geral e Aplicada) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/147075>.

HORINOUCI, Cintia Delai da Silva. et al. **Perspectivas e desafios regulatórios no uso de células-tronco em métodos alternativos ao uso de animais.** Revista Visa em Combate, 2018;6(2):92-105. Disponível em: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01076>.

MACHADO, Lucas Simões et al. **Células-tronco pluripotentes induzidas (células iPS) em animais domésticos e a possibilidade de geração in vitro de gametas.** Revista Brasileira de Reprodução Animal. Belo Horizonte: Colégio Brasileiro de Reprodução Animal. Disponível em: [http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p114-119%20\(RB746\).pdf](http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p114-119%20(RB746).pdf).

MACHADO, Lucas Simões. **Indução da pluripotência celular e diferenciação in vitro no modelo suíno como modelo translacional.** Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.10.2019.tde-13062019-095120>.

MATIAS, Ana C. et al. **Células estaminais pluripotentes induzidas—elenco promissor para o futuro da medicina.** Boletim de Biotecnologia. Novembro, v. 201, n. 3, p. 35. Disponível em: https://www.academia.edu/download/46640551/Clulas_estaminais_pluripotentes_induzida20160620-7965-vkukg0.pdf.

PESSÔA, Laís Vicari de Figueiredo. **Controle do número de cópias de DNA mitocondrial em células bovinas: um modelo baseado na depleção.** 2012. Dissertação (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo. doi:10.11606/D.10.2012.tde-29042013-100109.

PESSÔA, Laís Vicari de Figueiredo. **Estudo do potencial de pluripotência de células-tronco equinas derivadas de tecido adulto e cordão umbilical submetidas à reprogramação induzida geneticamente (células iPS).** 2016. Tese (Doutorado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) - Faculdade de

Medicina Veterinária e Zootecnia, University of São Paulo, São Paulo. doi:10.11606/T.10.2017.tde-22032017-120120.

RECCHIA, Kaiana. **Reprogramação celular in vitro à pluripotência (geração de células iPSCs) no modelo suíno a partir da metodologia não transgênica e não invasiva**. 2020. Dissertação (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo. doi:10.11606/D.10.2020.tde-06052021-113602.

REIS, Luiza Cunha Junqueira. **Células-tronco pluripotentes induzidas para o estudo e tratamento da anemia falciforme**. 2017. Tese (Doutorado em Biociências Aplicadas à Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. doi:10.11606/T.60.2017.tde-03072017-102445.

ROLA, Luciana Diniz. **Produção e caracterização de células multipotentes e pluripotentes induzidas em *Blastocerus dichotomus***. 2017. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/148852>.

SANDER, Isabela. **Órgão gaúcho de fomento à pesquisa não recebe recursos previstos na Constituição há pelo menos 27 anos**. 2022.

SILVA, Gleicielle Alice Vieira. **Estabelecimento de linhagem de célula-tronco de pluripotência induzida (IPCS) de perda auditiva hereditária**. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.5.2021.tde-20102021-144714>.

Soares, Milena Botelho Pereira, et al. **Terapia com células-tronco: a medicina do futuro**, Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Salvador, BA, Brasil, 2002. URI: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14255>.

SOUZA, V. F. de, LIMA, L. M. C., REIS, S. R. de A., RAMALHO, L. M. P., & SANTOS, J. N. (2003). **Células-tronco: uma breve revisão**. Instituto de Ciências Médicas, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 2(2), 251–256. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v2i2.4292>.

TAKAHASHI, Kazutoshi; YAMANAKA, Shinya. **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors**, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto Japan, 2006. URI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.

