

UNIVERSIDADE PAULISTA

ALYSSON CAVALCANTE NOLETO

CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS:
avanços e aplicações na medicina regenerativa

GOIÂNIA

2025

NOTA FINAL = 9,8

ALYSSON CAVALCANTE NOLETO

CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS:
avanços e aplicações na medicina regenerativa

Trabalho de conclusão de curso para
obtenção do título de graduação em
Biomedicina apresentado à Universidade
Paulista – UNIP.

Orientador: Prof. Dr. Milton Camplesi
Junior

GOIÂNIA
2025

CIP - Catalogação na Publicação

Cavalcante Noleto, Alysson

CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTE: avanços e desafios na
medicina regenerativa / Alysson Cavalcante Noleto. - 2025.
28 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto
de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, Goiânia, 2025.

Área de Concentração: Genética.

Orientador: Prof. Dr. Milton Camplesi Junior.

1. Desenvolvimento de terapias celulares. 2. O aperfeiçoamento das
técnicas para a utilização das iPSCs. 3. iPSCs auxiliando no tratamento
de doenças neurodegenerativas. I. Camplesi Junior, Milton (orientador). II.
Título.

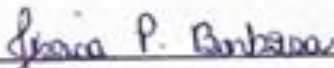
ALYSSON CAVALCANTE NOLETO

CÉLULAS TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS:
avanços e aplicações na medicina regenerativa

Trabalho de conclusão de curso para
obtenção do título de graduação
Biomedicina apresentado à Universidade
Paulista – UNIP.

Aprovado em: 03 / 12 / 2025

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Jéssica Pereira Barbosa
Universidade Paulista - UNIP



Profa. Dra. Caroline Castro de Araújo
Universidade Paulista - UNIP



Prof. Dr. Milton Camplesi Júnior
Universidade Paulista – UNIP

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, por iluminar e abençoar minha trajetória ao longo desta formação, pois sem Ele nada teria sido possível. Agradeço também à minha família e aos meus pais, especialmente a minha mãe Elineide, que sempre foram minha base e apoio constante, mesmo diante das adversidades enfrentadas nesses últimos quatro anos. Aos meus amigos de longa data, sou grato por todas as vezes em que estiveram ao meu lado quando precisei. Aos amigos de curso que compartilharam comigo esta árdua jornada de graduação, agradeço pela parceria e pelo empenho com que enfrentamos cada semestre até o fim. À minha namorada, Raynnara, registro meu carinho e gratidão por todo apoio, amor e compreensão nos dias mais difíceis. Por fim, expresso meu profundo agradecimento aos professores que contribuíram para minha formação e forneceram a base necessária para minha carreira na área da saúde. Em especial, agradeço aos meus orientadores, cuja dedicação, orientação e compromisso foram fundamentais para conduzir este trabalho pelo melhor caminho possível.

Nossa pesquisa não apenas ajudará os cientistas a compreenderem doenças, mas também poderá levar a novos tratamentos para condições que hoje são incuráveis.

Shinya Yamanaka

RESUMO

O presente trabalho apresentou uma revisão integrativa sobre células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), destacando sua capacidade de reprogramação celular, amplo potencial de diferenciação e aplicação promissora na medicina regenerativa. O texto descreveu a origem histórica do conceito de dinâmica celular, desde teorias pré-modernas até os avanços que culminaram na descoberta das iPSCs por Takahashi e Yamanaka, incluindo o papel essencial dos fatores OSKM na indução da pluripotência. O estudo enfatizou que as iPSCs superaram os entraves éticos das células tronco embrionárias permitindo a modelagem personalizada de doenças, favorecendo possíveis terapias inovadoras, principalmente em patologias neurodegenerativas. Ademais, também discutiu a evolução tecnológica que aprimorou a geração e manipulação das iPSCs, como o uso de CRISPR, marcadores fluorescentes e protocolos de diferenciação neural. A metodologia utilizou base de dados PubMed e ScienceDirect, aplicando critérios rigorosos de elegibilidade, o que resultou em 10 artigos incluídos. A análise evidenciou predominância de estudos dos últimos 5 anos, majoritariamente conduzidos nos EUA, utilizando modelos in vitro, in vivo e ensaios clínicos com foco em prevenção e terapias para doenças neurodegenerativas. Os achados mostram avanços significativos no uso das iPSCs, porém apontam limitações relacionadas à segurança, estabilidade genética e padronização de protocolos. O estudo concluiu que as iPSCs representam uma ferramenta valiosa para a medicina regenerativa, embora seu uso clínico ainda exija pesquisas robustas e de longo prazo.

Palavras-chave: iPSCs; OSKM; doenças neurodegenerativas; CRISPR; terapias inovadoras.

ABSTRACT

This paper presents an integrative review on induced pluripotent stem cells (iPSCs), highlighting their capacity for cellular reprogramming, broad differentiation potential, and promising application in regenerative medicine. The text describes the historical origin of the concept of cell dynamics, from pre-modern theories to the advances that culminated in the discovery of iPSCs by Takahashi and Yamanaka, including the essential role of OSKM factors in the induction of pluripotency. The study emphasized that iPSCs have overcome the ethical obstacles of embryonic stem cells, allowing for personalized disease modeling and favoring possible innovative therapies, especially in neurodegenerative pathologies. Furthermore, it also discusses the technological evolution that has improved the generation and manipulation of iPSCs, such as the use of CRISPR, fluorescent markers, and neural differentiation protocols. The methodology used the PubMed and ScienceDirect databases, applying rigorous eligibility criteria, resulting in the inclusion of 10 articles. The analysis revealed a predominance of studies from the last 5 years, mostly conducted in the USA, using in vitro and in vivo models and clinical trials focusing on prevention and therapies for neurodegenerative diseases. The findings show significant advances in the use of iPSCs, but point to limitations related to safety, genetic stability, and standardization of protocols. The study concluded that iPSCs represent a valuable tool for regenerative medicine, although their clinical use still requires robust and long-term research.

Keywords: iPSCs; OSKM; neurodegenerative diseases; CRISPR; innovative therapies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	Contexto histórico das iPSCs.....	12
2.2	Células tronco pluripotentes induzidas	13
2.3	Uma possível alternativa contra as doenças neurodegenerativas.	14
3	METODOLOGIA.....	15
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

As células tronco pluripotentes induzidas (IPSCs) são células somáticas que intencionalmente são reprogramadas para adquirir um estado de pluripotência garantindo a elas um potencial proliferativo infinito, além de conseguirem se diferenciar nos três folhetos embrionários. A utilização desse modelo celular na medicina moderna traz consigo oportunidades inovadoras que se tornaram entraves com as células-tronco embrionárias devido a fatores éticos e até mesmo rejeição de transplantes teciduais em pacientes complicando a utilização deste modelo genético na terapia clínica (Yamanaka *et al.* 2020).

Para o ensaio foram designados 24 genes que teriam a capacidade de induzir a pluripotência celular, na qual esta seria identificada por meio da resistência ao antibiótico G418. Após diversos testes, combinando e analisando a atividade de cada gene escolhido, apenas quatro fatores – *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4* e *cMyc* – estavam envolvidos na maquinaria de reprogramação de células tronco, induzindo o estado desejado em fibroblastos fetais de camundongos (Takahashi e Yamanaka, 2006).

A utilização de modelos animais para a investigação de estágios iniciais de patologias humanas vem sendo utilizadas a bastante tempo, porém não consegue representar o fenótipo de forma adequada, levando a alterações significativas para uma terapia humana (Ransohoff, 2018). Portanto, além de ser possível reprogramar as células do próprio paciente, é possível criar um modelo personalizado para cada perfil patológico, fornecendo um tratamento específico para doenças complexas (Cundiff *et al.*, 2014).

Com a introdução da engenharia CRISPR, a geração de linhas de IPSCs se tornou mais fácil devido aos marcadores de fluorescência que auxiliam na indicação de genes e na ativação de vias específicas. Esses avanços proporcionaram uma melhor compreensão do desenvolvimento biológico, permitindo a criação de protocolos de diferenciação de IPSC mais específicos e precisos (Li *et al.*, 2017; Roberts *et al.*, 2017).

Devido as inovações metodológicas para a diferenciação de IPSCs, é possível aplicar esse conhecimento para o tratamento de doenças neurodegenerativas onde sua função seria trazer a funcionalidade ao tecido atingido alterando células incapacitadas por células novas. Além da renovação celular, foi possível abrir portas

para a criação de novos medicamentos revolucionando as terapias presentes na medicina moderna (LIU; ZHANG; ZHANG, 2021).

Sabe-se que neurônios adultos demandam de muita energia para manter seu funcionamento. Como não há regeneração por parte destas células, é necessário que haja não só o suprimento de energia como também a manutenção e controle de qualidade de proteínas, organelas e o tráfego de moléculas intra e extra-celular. (Franco-Iborra et al., 2018; Gan et al., 2018).

Diante do exposto, este estudo foi justificado pela relevância das iPSCs como uma ferramenta promissora tanto para o desenvolvimento de tratamentos inovadores quanto para o aprimoramento de modelos experimentais voltados à compreensão de doenças humanas. Logo, teve como objetivo descrever a eficácia das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) na medicina regenerativa, evidenciando as diversas estratégias de aplicação que têm possibilitado avanços significativos em terapias celulares e reparação tecidual.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Contexto histórico das iPSCs

Na atualidade, está estipulado que as células somáticas em sua maioria conseguem hospedar dados genéticos que tem a capacidade de desenvolver um organismo por completo, em contrapartida a diversidade fenotípica é obtida por mecanismos que não alteram sequencias de DNA os quais definem a expressão gênica (GURDON, 1992). Diversas teorias e hipóteses foram formuladas ao longo dos anos para que a fisiologia complexa de um animal fosse compreendida (Roe, 1981). Teorias como a preformista postularam que o animal era formado por uma versão em miniatura de si mesmo e, que ao passar do tempo, iria se desenvolvendo até alcançar sua forma adulta. (KILGOUR, 1961).

O preformismo foi popular entre os séculos XVII e XVIII, mas foi substituído pela epigênese que postulava a diferenciação celular sequencial, contudo, ainda não explicava como uma célula ovo poderia dar origem a tantos fenótipos diferentes em células somáticas (Aulie, 1961). Com o passar dos anos, devido ao avanço tecnológico e dos estudos no campo da genética, hipóteses como a teoria do "plasma germinativo" (Weismann, 1893.), e a "paisagem epigenética" de Waddington (Waddington, 1957.) tentaram explicar a biologia do desenvolvimento genético, porém, nunca evidenciaram se era necessário haver eventos mutacionais irreversíveis ou mecanismos epigenéticos reversíveis como meio de alcançar a diferenciação das células somáticas.

Em 1958, o americano David Nanney postulou que devido "especificidades" de expressões genéticas mediadas por sistemas epigenéticos era possível se obter diferenças fenotípicas em células que dividiam o mesmo genoma (Nanney, 1958). Em 1962, John Gurdon pode provar por meio de experimentos de transferência nuclear de células somáticas que era possível alcançar a reversibilidade (GURDON, 1962, p. 63-68).

Após a descoberta das células tronco pluripotentes induzidas em 2006 por Sir John Gurdon e Shinya Yamanaka, diversos caminhos foram abertos para a avanço da medicina regenerativa como tratamentos para doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, além de contornar os debates éticos que são um empecilho para as ESCs e a destruição de embriões.

2.2 Células tronco pluripotentes induzidas

As células tronco pluripotentes (CTP) são células que possuem um potencial de proliferação infinito e podem diferenciar-se em todas as 3 camadas germinativas. Esta capacidade as seleciona como um potencial alvo para terapias celulares em lesões de diversas doenças (Yamanaka et al. 2020). Diferente das ESCs que enfrentam diversos problemas éticos devido ao uso de embriões para a sua formação, as iPSCs conseguiram superar esta barreira. Após a realização de testes em ESCs de camundongos, em uma análise de 24 genes candidatos, percebeu-se que existem quatro fatores – *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4* e *cMyc* – que ao serem reprogramados induziram à pluripotência em fibroblastos fetais (Takahashi e Yamanaka, 2006).

Em meio aos testes para a avaliação dos 24 genes, os pesquisadores utilizaram um método de ensaio no qual a indução de pluripotência poderia ser identificada como resistência ao antibiótico G418, também conhecido como Geneticina onde apenas os 4 fatores (juntos conhecidos como OSKM) em cultura, conseguiram induzir a pluripotência de fibroblastos embrionários de camundongos (MEFs) (Takahashi e Yamanaka, 2006).

Em aspectos gerais, a reprogramação é composta por duas etapas, a inicial onde os genes somáticos são inibidos para que os genes relacionados a pluripotência inicial sejam ativados; durante a fase tardia, os genes relacionados a esta fase são ativados (Takahashi e Yamanaka, 2016). Além disso, a reprogramação estará envolvida com mudanças em quase todos os aspectos da biologia celular como a remodelação profunda da estrutura da cromatina, metabolismo, epigenoma, transporte intracelular entre outros (NEFZGER *et al.*, 2018). Encontrar os mecanismos moleculares de indução das iPSCs é a chave para abordagens inovadoras e ilumina os caminhos obscuros relacionados às terapias celulares e o destino da medicina regenerativa (CERNECKIS; CAI; SHI, 2024).

2.3 Uma possível alternativa contra as doenças neurodegenerativas.

Com a introdução das iPSCs como um possível meio para o tratamento de doenças, a medicina se vê iluminada em poder explorar novas possibilidades contra as patologias neurodegenerativas além de causarem a necessidade em haver mudanças regulatórias para o uso de medicamentos que auxiliem na reprodutibilidade celular de pacientes em alta qualidade e em um ambiente controlado (ENGLE et al.2018). Com o apoio dos governos dos EUA e da Europa, preconceitos sobre o uso de métodos derivados de iPSC estão sendo abandonados devido à alta procura e reprodutibilidade desta ferramenta terapêutica revolucionária (DE SOUSA *et al.*, 2017).

Além do apoio político, a engenharia CRISP deixou mais fácil a geração de linhagens de iPSCs, seja com marcadores fluorescentes ou com repórteres indicadores de vias específicas ou ativação genética (Li et al., 2017; Roberts et al., 2017). Logo, é de suma importância estabelecer a elaboração de hipóteses que apontem para fundamentos que causais, conhecer a derivação das linhas iPSCs de pacientes acometidos por distúrbios e por fim diferenciar as células para atender à necessidade neural que está presente no paciente. (CUNDIFF; ANDERSON, 2011.).

Ao se tratar de doenças neurodegenerativas, as células iPSCs que serão reprogramadas tem sua origem dos próprios pacientes acometidos por essas patologias, estando inclusas, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (DIMOS *et al.*, 2008.), Alzheimer, doença de Parkinson (SOLDNER *et al.*, 2009) e doença de Huntington (PARK *et al.*, 2008). Porém, mesmo com os dados atuais, o maior empecilho destes distúrbios é a ausência de um fenótipo *in vitro* para cada subtipo de disfunção. Um forte exemplo de fenotipagem é o estresse oxidativo que pode exercer uma importante função na etiologia da doença de Parkinson esporádica. (JENNER. 1991).

Diante do exposto o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica integrativa sobre a eficácia das iPSCs aplicadas na medicina regenerativa, apontando a metodologia da reprogramação celular, os principais avanços e desafios desse método terapêutico. Para nortear este trabalho se faz a seguinte pergunta problema: “Quais as possíveis aplicações das iPSCs no tratamento de doenças neurodegenerativas?”

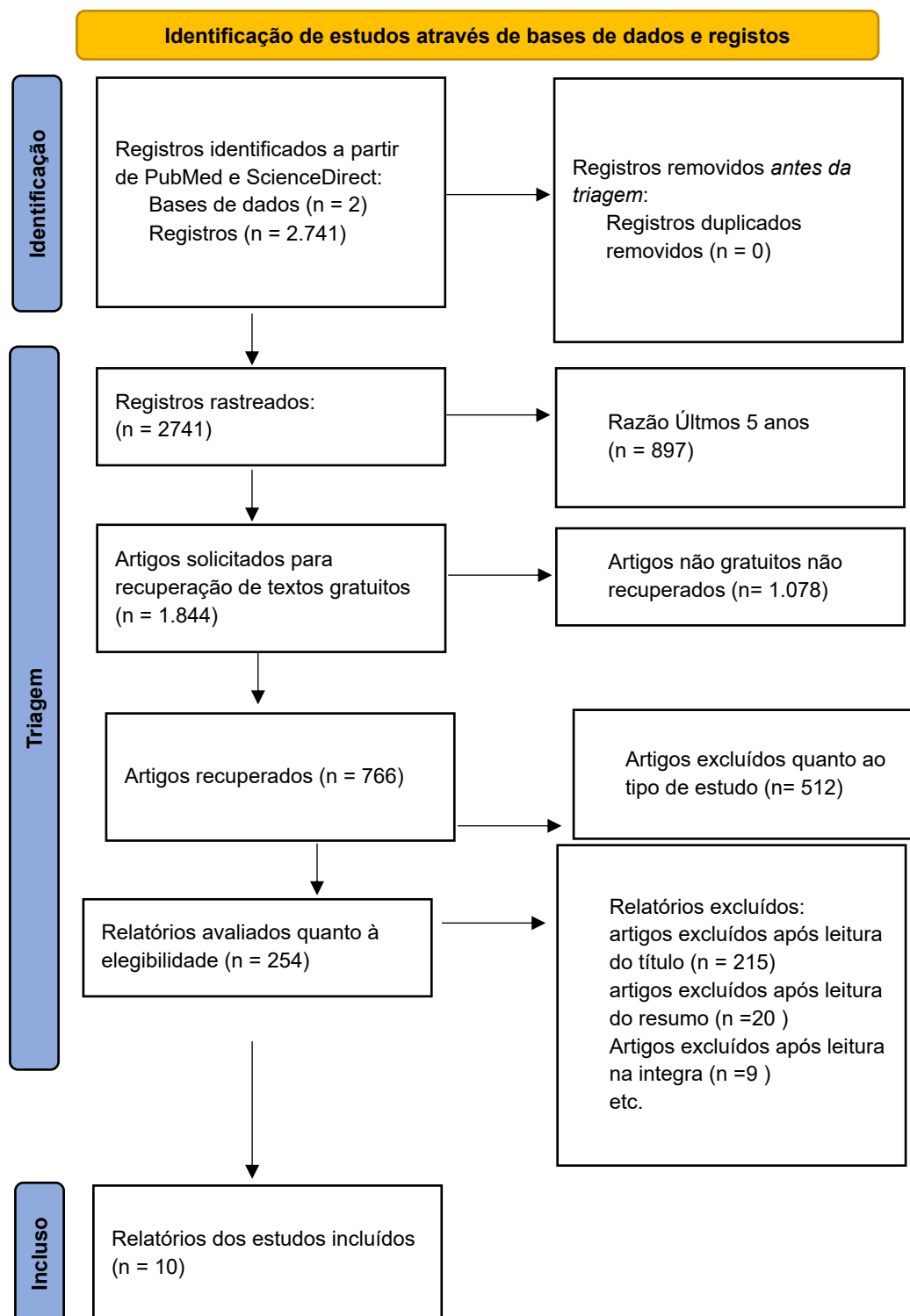
3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos cinco anos na base de dados *U.S. National Library of Medicine* (PubMed) e Science Direct. A partir de buscas realizadas nos descritores de busca MeSH terms da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), as palavras-chave que melhor descrevam o tema e foram utilizadas como estratégias de busca foram “*induced cells*”, “*pluripotent cells*”, “*clinical trial*”, “*brain*” e “*neurodegenerative diseases*”, em inglês, e “células induzidas”, “células pluripotentes”, “ensaio clínico”, “cérebro” e “doenças neurodegenerativas” em português, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram pesquisas do tipo estudo de coorte, caso-controle e ensaio clínico que abordem a eficiência de ensaios clínicos *in vitro* para a aplicação das iPSCs na medicina regenerativa; os desafios enfrentados pelas iPSCs em pacientes com doenças neurodegenerativas; avaliar as melhores possibilidades terapêuticas na utilização das iPSCs. Foram excluídos artigos que não apresentaram dados originais, como revisões narrativas, relatos de caso, notas técnicas e editoriais. Também foram descartados estudos que não descreveram o funcionamento das iPSCs na fisiologia neural, abrangendo apenas outras áreas laboratoriais sem correlação direta. Deste modo, trabalhos que abordaram terapias com ausência de ensaios clínicos, sem abordar seu impacto na prática clínica foram excluídos durante a busca bibliográfica.

Inicialmente, a seleção dos artigos foi realizada por meio da leitura do título, seguida da conclusão e resumo. Os textos selecionados tiveram seus resultados lidos e caso se enquadrem nos critérios de inclusão preestabelecidos serão selecionados para a leitura na íntegra. Os artigos que não se encaixarem no delineamento da pesquisa, foram excluídos. A partir da leitura dos textos elegíveis, foi realizada uma análise qualitativa dos dados apresentados para a obtenção dos resultados.

Figura 1 – Etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: adaptado do modelo PRISMA (2020)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas foram feitas em duas bases dados e foram encontrados um total de 10 artigos dentre eles: dois sendo na pubmed e oito da Science Direct. Dentre os artigos encontrados 10% artigos eram de 2020, 10% eram de 2021, 10% de 2022 e 20% de 2023, já 40% são de 2024, os outros 10% são de artigos de 2025, evidenciando um incentivo nas pesquisas relacionadas às iPSCs aplicadas as doenças neurodegenerativas.

Os estudos foram realizados em diferentes países, EUA (n=6), Canadá (n=2), Holanda (n=1), Japão (n=1) e França (n=1). Isso demonstra um maior interesse dos centros de pesquisa norte americanos em manipular células para novos modelos terapêuticos.

Quanto ao direcionamento experimental, quatro estudos mesclaram testes *in vivo* e *in vitro*, quatro foram estudos *in vitro* e dois foram de estudo aberto. Em 100% dos estudos foi utilizado como modelo, iPSCs para avaliar fatores de prevenção contra doenças neurodegenerativas. Além disso, os estudos contaram também com a presença de primatas, camundongos transgênicos que auxiliaram como modelo para a realização e conclusão destas pesquisas.

Foram aplicadas metodologias variadas na qual a maioria utilizou neurônios e astrócitos derivados de iPSCs humanas, obtidos por protocolos de reprogramação celular e diferenciação neural, seguidos por análises morfológicas, moleculares e funcionais. Entre as técnicas mais frequentes, destacam-se imunofluorescência, RT-qPCR, análises de viabilidade e função mitocondrial, transcriptômica (RNA-seq) e edição gênica por CRISPR/Cas9.

Já em estudos com modelos animais, empregaram camundongos transgênicos e ratos modelo com degeneração retiniana, submetidos a transplantes de células derivadas de iPSCs para avaliação de função motora, histologia e resposta inflamatória. Os ensaios clínicos incluíram análises de segurança, biomarcadores em LCR e sangue, além do acompanhamento funcional de pacientes tratados com terapias gênicas ou farmacológicas baseadas em achados prévios com iPSCs.

Tabela 1. Estudos selecionados sobre células tronco pluripotentes induzidas: avanços e aplicações na medicina regenerativa.

Ano / Autor	País	Tipo de Estudo	Objetivo do Estudo	Modelo Experimental / População	Principais Métodos	Principais Achados	Conclusões dos Autores	Limitações
2020 / Siddu et al.	Canadá	Estudo experimental in vitro e in vivo	Avaliar efeitos neuroprotetores da cisteamina em modelos murinos em neurônios derivados de iPSCs.	82 camundongos Thy1- α -Syn + neurônios dopaminérgicos de iPSCs humanas.	Testes motores, análises de α -sinucleína, microgliose e imunofluorescência.	Redução de déficits motores e α -sinucleína total; proteção neuronal contra 6-OHDA.	Cisteamina apresenta ação modificadora da doença e neuroproteção.	Estudo pré-clínico; replicação limitada; ausência de efeito sobre α -syn fosforilada.
2021 / Pourtoy-Brasselet et al.	França	Estudo experimental in vitro com iPSCs humanas	Investigar alterações neurodesenvolvimentais em neurônios derivados de iPSCs de pacientes com Síndrome de Wolfram.	Linhas de iPSCs de indivíduos saudáveis e portadores (WS1, WS2, WS5).	Reprogramação celular, diferenciação neural, análise morfológica, transcriptômica, CRISPR-Cas9, tratamento farmacológico	Neuritos apresentaram crescimento anormal e genes de orientação axonal estavam alterados; ATF6a e VPA normalizaram parcialmente o fenótipo.	Defeitos precoces de crescimento neuronal são decorrentes da ausência de wolframina; VPA mostrou potencial terapêutico.	Estudo in vitro, sem validação in vivo; mecanismos moleculares incompletos; efeito de VPA não avaliado em longo prazo.
Pamies et al., 2022	EUA	Experimental (in vitro, modelo 3D derivado de iPSC humana)	Avaliar toxicidade dopaminérgica induzida por neurotoxinas em organoides 3D humanos derivados de iPSCs.	BrainSpheres contendo neurônios, astrócitos e oligodendrócitos; modelo combinado com barreira hematoencefálica.	Exposição a toxinas, ensaios de viabilidade, potencial mitocondrial, ROS, RT-qPCR, metabolômica, imunofluorescência e TEER.	Toxinas reduziram viabilidade e função mitocondrial; aumentaram ROS e causaram perda seletiva de neurônios	Modelo 3D reproduz aspectos da degeneração dopaminérgica, sendo útil para estudos de neurotoxicidade e triagem de terapias	Exposição curta (24h), ausência de micróglia, BBB simplificada e falta de validação com iPSCs de pacientes.

						dopaminérgicos. MPTP atravessou a BBB.		
2023 / Laperle et al.	EUA	Estudo experimental in vitro e in vivo com iPSCs humanas	Avaliar segurança e eficácia de progenitores neurais derivados de iPSCs humanas secretoras de GDNF em modelos de ELA e degeneração de retiniana.	Ratos SOD1-G93A, modelo RCS e ratos nude.	Diferenciação neural, engenharia genética, transplantes, testes motores/visuais e snRNA-seq.	Preservação de neurônios motores e fotorreceptores; aumento de GDNF; ausência de tumores; diferenciação em astrócitos.	Terapia celular + gênica mostrou segurança e efeitos neuroprotetores promissores.	Efeitos funcionais limitados; modelo pré-sintomático; risco de variabilidade nos enxertos; necessidade de controle da liberação de GDNF em estudos futuros
2023 / Peng et al.	EUA	Estudo experimental in vitro e in vivo	Avaliar terapia com NPCs derivadas de iPSCs portando GBA1 para nGD e Parkinson.	NPCs de iPSCs murinas; camundongos nGD com mutações GBA1.	Engenharia genética com GBA1 humano, transplantes, ensaios enzimáticos e histologia.	Restauração de atividade de GCase; redução de α -sinucleína e neuroinflamação.	Terapia baseada em NPCs derivadas de iPSCs com GBA1 mostrou benefício terapêutico	Ausência de testes em humanos; necessidade de múltiplas injeções; meia-vida curta da GCase
2024 / Gordillo-Sampedro et al.	Canadá-Holanda	Estudo experimental in vitro com iPSCs humanas	Caracterizar os miRNAs carregados por vesículas extracelulares derivadas de astrócitos humanos	Astrócitos derivados de iPSCs saudáveis comparados a astrócitos comerciais.	Diferenciação acelerada, isolamento de vesículas extracelulares, RNA-seq e bioinformática.	120 miRNAs enriquecidos nas vesículas, incluindo miR-483-5p, associados à função neuronal.	ADEVs apresentam carga seletiva de miRNAs com potencial regulador e de biomarcadores.	Estudo in vitro; não avaliou astrócitos patológicos; não testado em modelos animais ou humanos
2024 / Sevigny et al.	EUA	Estudo translacional e ensaio	Avaliar segurança e efeitos da terapia gênica	iPSCs humanas, camundongos GRN-/-,	Terapia com AAV9, análises de LCR e sangue.	Aumento sustentado de progranulina, melhora	PR006 mostrou bioatividade e segurança, com restauração parcial	Estudo aberto, sem controle; seguimento curto; eficácia clínica ainda inconclusiva.

		clínico fase 1/2 (interim)	PR006 (AAV9-GRN) em FTD-GRN	primatas e 13 pacientes.		funcional em modelos e boa tolerância em humanos.	da função lisossomal.	
Imamura et al., 2024 /	Japão	Ensaio clínico fase 2 (protocolo) com suporte em iPSCs	Avaliar eficácia e segurança do bosutinib em pacientes com ELA, com base em dados de mundo real	25 pacientes; dados de iPSCs de pacientes utilizados como suporte.	Estudo multicêntrico, tratamento de 24 semanas	Dados de iPSCs indicam ação neuroprotetora; estudo visa confirmar atraso na progressão.	iPSCs auxiliaram na seleção do fármaco; expectativa de benefício clínico.	Estudo aberto, não randomizado; amostra pequena; ausência de grupo controle.
Gojanovich et al., 2024	EUA	Estudo experimental (in vitro, iPSC)	Investigar mecanismos celulares da mutação E200K do gene PRNP associada à CJD familiar usando iPSCs.	Neurônios corticais derivados de iPSCs de 22 membros de uma família portadora.	Reprogramação → diferenciação neuronal → análise proteica, imunofluorescência e RT-QuIC.	Desalinhamento sináptico entre GluN1 e PSD95 sem formação de PrPSc; fenótipo revertido por CRISPR.	Mutação E200K altera arquitetura sináptica independentemente e de acúmulo de prions.	Limitação: estudo in vitro; ausência de correlação funcional direta com sintomas clínicos; falta de confirmação em modelo animal
Chadarevian et al., 2025	EUA	Experimental (in vivo e in vitro, terapia celular e engenharia genética)	Avaliar microglia derivada de iPSC modificada via CRISPR para secreção de neprilisina em resposta à patologia de Alzheimer.	Modelos murinos transgênicos de ratos	Edição do promotor CD9, transplante intracerebral, imunofluorescência, ELISA, RNA-seq e histologia.	Redução de A β 2/A β 40, oligômeros, astrogliose e inflamação; preservação sináptica; secreção de neprilisina ativada pela presença de placas.	iMGs podem atuar como vetores terapêuticos responsivos à patologia.	Estudos restritos a modelo animal; necessidade de avaliação em primatas e humanos.

A iPSCs = Células-tronco pluripotentes induzidas; NPS = Células progenitoras neurais derivadas de iPSCs; GDNF = Fator neurotrófico; GCase = Enzima lisossomal codificada pelo gene GBA1; α -syn= Proteína neuronal; 6-OHDA = Neurotoxina; MPTP / MPP⁺ = Neurotoxinas que mimetizam degeneração dopaminérgica; ROS = Espécies reativas de oxigênio; RT-qPCR = Técnica para quantificação de expressão gênica em tempo real; RNA-seq = Sequenciamento de RNA; CRISPR-Cas9 = Ferramenta de edição gênica que permite modificar sequências de DNA com precisão.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os achados apresentados na revisão demonstram uma tendência crescente do uso de iPSCs em estudos realizados nos Estados Unidos e Canadá reforça a concentração de centros de excelência em biotecnologia e neurociência nesses países, o que pode estar associado à disponibilidade de recursos e infraestrutura de pesquisa de alta complexidade.

De modo geral, os estudos *in vitro* utilizaram iPSCs humanas diferenciadas em neurônios dopaminérgicos, astrócitos ou organoides cerebrais tridimensionais, o que permitiu a reprodução de características patológicas observadas *in vivo*. Esses modelos mostraram-se eficazes para investigar compostos, alterações metabólicas e genéticas. Exemplos incluem o trabalho de Siddu et al. (2020), que demonstrou a ação moduladora da cisteamina em modelos de Parkinson, e Pamies et al. (2022), que validou um modelo 3D de iPSCs humanas para testar neurotoxinas e potenciais terapias.

Estudos mais recentes como Laperle et al. (2023) e Peng et al. (2023), evidenciaram o potencial terapêutico de células progenitoras neurais derivadas de iPSCs modificadas geneticamente para expressar substâncias como GDNF e GBA1, resultando em preservação neuronal e redução de neuroinflamação. Tais achados demonstram a transição do uso das iPSCs como modelo experimental para o seu emprego direto como ferramenta terapêutica, aproximando-se de aplicações clínicas reais.

Ademais, Pourtoy-Brasselet et al. (2021) e Gojanovich et al. (2024) utilizaram iPSCs derivadas de pacientes para compreender as alterações neurodesenvolvimentais na ausência da proteína wolframina que possivelmente atua na homeostase do cálcio e em mutações específicas que alteram a proteína príon que auxilia na fixação de memória. Esses trabalhos destacam o valor das iPSCs na medicina personalizada, pois permitem observar diretamente os efeitos celulares de mutações raras e testar estratégias de correção genética, como CRISPR/Cas9, em um contexto humanizado.

Avanços importantes também foram observados na interface entre engenharia genética e terapia celular. O estudo de Chadarevian et al. (2025) introduziu um conceito inovador de microglias humanas derivadas de iPSCs modificadas para liberar proteínas terapêuticas (neprilisina) em resposta à presença de placas amiloides para o tratamento da doença de Alzheimer.

Os ensaios clínicos mais recentes demonstrados por Sevigny et al. (2024) com

a terapia gênica PR006 e Imamura et al. (2024) com o fármaco bosutinib mostram o avanço da aplicação das iPSCs, uma vez que essas células foram utilizadas para fundamentar a seleção de terapias candidatas e compreender mecanismos de ação antes da aplicação em pacientes. Tais evidências reforçam que o uso de iPSCs contribuem diretamente com a prática clínica e o desenvolvimento de modelos terapêuticos de precisão.

O estudo de Gordillo-Sampedro et al. (2024) apontou resultados que indicam microRNAs atuando na regulação de genes neuronais, sugerindo um papel importante dos astrócitos na comunicação celular. Foi apontado um potencial uso como biomarcador para distúrbios como a síndrome de Rett. Contudo, o estudo é limitado por ter sido conduzido apenas in vitro, sem validação funcional em modelos animais ou humanos e com número de amostragem reduzido, o que não garante robustez de dados tanto para este quanto para algumas pesquisas citadas anteriormente que sofrem essas restrições.

Apesar dos resultados promissores, do ponto de vista translacional, destaca-se a necessidade de ensaios clínicos de longo prazo, com acompanhamento superior a cinco anos, utilização de grupos controle e maior número de participantes. Estudos desse tipo são essenciais para avaliar segurança, eficácia sustentada, risco de tumores e estabilidade funcional das células transplantadas. Além disso, a criação de biobancos internacionais de iPSCs derivadas de pacientes permitirá o estudo aprofundado de mutações raras, aceleração de triagem farmacológica personalizada e identificação de biomarcadores diagnósticos.

Por fim, desafios éticos e regulatórios também se apresentam como barreiras consideráveis. Atualmente, não há consenso internacional sobre critérios mínimos de qualidade, pureza celular e segurança para terapias baseadas em iPSCs, dificultando a padronização e aprovação de protocolos clínicos. Questões como risco de tumores, imunogenicidade e altos custos associados à produção individualizada de iPSCs trazem a necessidade de se aplicar estudos mais complexos a esse entrave.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, os estudos evidenciaram que as iPSCs possuem grande potencial de diferenciação e aplicação em terapias voltadas à reparação tecidual e tratamento de doenças neurodegenerativas. Além de possibilitarem a substituição de modelos animais por sistemas celulares mais próximos da fisiologia humana, as iPSCs também contribuem para o desenvolvimento de tratamentos personalizados, adaptados ao perfil genético de cada paciente. Além disso, o avanço de técnicas como a edição genética por CRISPR/Cas9 e o uso de organoides derivados de iPSCs consolidaram a transição dessas células do campo experimental para a prática clínica, favorecendo o aprimoramento de ensaios clínicos. Assim, conclui-se que o objetivo proposto foi alcançado ao demonstrar que as iPSCs possuem grande potencial para transformar a medicina regenerativa. Contudo, o avanço seguro e ético dessa tecnologia depende da consolidação de estudos clínicos robustos, capazes de validar sua aplicação terapêutica e garantir a translação efetiva dos resultados laboratoriais para a realidade clínica.

REFERÊNCIAS

- Aulie, RP **Caspar Friedrich Wolff e sua 'Theoria Generationis'**, 1759. *J. Hist. Med. Ciência Aliada*. 16, 124–144 (1961).
- Cerneckis, J., Cai, H. & Shi, Y. **Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications**. *Sig Transduct Target Ther* 9, 112 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01809-0>
- CERNECKIS, Jonas; CAI, Hongxia; SHI, Yanhong. **Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications**. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 1, 26 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01809-0>. Acesso em: 3 abr. 2025.
- CHADAREVIAN, J. P. et al. **Harnessing human iPSC-microglia for CNS-wide delivery of disease-modifying proteins**. *Cell Stem Cell*, v. 32, n. 6, p. 914–934.e8, 5 jun. 2025.
- Cundiff PE, Anderson SA. **Impact of induced pluripotent stem cells on the study of central nervous system disease**. *Curr Opin Genet Dev*. 2011 Jun;21(3):354-61. doi: 10.1016/j.gde.2011.01.008. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21277194; PMCID: PMC3932563.
- CUNDIFF, Paige E.; ANDERSON, Stewart A. **Impact of induced pluripotent stem cells on the study of central nervous system disease**. *Current Opinion in Genetics & Development*, v. 21, n. 3, p. 354-361, jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.008>. Acesso em: 3 abr. 2025.
- DE SOUSA, Paul A. et al. **Rapid establishment of the European Bank for induced Pluripotent Stem Cells (EBiSC) - the Hot Start experience**. *Stem Cell Research*, v. 20, p. 105-114, abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.03.002>. Acesso em: 3 abr. 2025.
- DIMOS, J. T. et al. **Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Patients with ALS Can Be Differentiated into Motor Neurons**. *Science*, v. 321, n. 5893, p. 1218-1221, 29 ago. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1158799>. Acesso em: 3 abr. 2025.
- ENGLE, Sandra J.; BLAHA, Laura; KLEIMAN, Robin J. **Best Practices for Translational Disease Modeling Using Human iPSC-Derived Neurons**. *Neuron*, v. 100, n. 4, p. 783-797, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.033>. Acesso em: 3 abr. 2025.
- FRANCO-IBORRA, Sandra; VILA, Miquel; PERIER, Celine. **Mitochondrial Quality Control in Neurodegenerative Diseases: Focus on Parkinson's Disease and Huntington's Disease**. *Frontiers in Neuroscience*, v. 12, 23 maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00342>. Acesso em: 20 maio 2025.

GOJANOVICH, A. D. *et al.* **Abnormal synaptic architecture in iPSC-derived neurons from a multi-generational family with genetic Creutzfeldt-Jakob disease.** *Stem Cell Reports*, v. 19, n. 10, p. 1474–1488, 26 set. 2024.

GORDILLO-SAMPEDRO, S. *et al.* **iPSC-derived healthy human astrocytes selectively load miRNAs targeting neuronal genes into extracellular vesicles.** *Molecular and Cellular Neuroscience*, v. 129, p. 103933, 2024.

Gurdon JB. **The generation of diversity and pattern in animal development.** *Cell*. 1992 Jan 24;68(2):185-99. doi: 10.1016/0092-8674(92)90465-o. PMID: 1733498.

IMAMURA, K. *et al.* **Protocol for a phase 2 study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis using real-world data: induced pluripotent stem cell-based drug repurposing for amyotrophic lateral sclerosis medicine (iDReAM) study.** *BMJ Open*, v. 14, n. 10, p. e082142, 2024.

JENNER, P.; JENNER, P. **Oxidative stress as a cause of Parkinson's disease.** *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 84, S136, p. 6-15, out. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1991.tb05013.x>. Acesso em: 3 abr. 2025.

KILGOUR FG. **William HARVEY and his contributions.** *Circulation*. 1961 Feb; 23:286-96. doi: 10.1161/01.cir.23.2.286. PMID: 13755936.

LAPERLE, A. H. *et al.* **Human iPSC-derived neural progenitor cells secreting GDNF provide protection in rodent models of ALS and retinal degeneration.** *Stem Cell Reports*, v. 18, n. 8, p. 1629–1642, 2023.

Liu Q, Zhang L, Zhang J. **Induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cell transplantation promotes regeneration and functional recovery after post-traumatic stress disorder in rats.** *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110981. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110981. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33186796.

Nanney, DL **Sistemas de controle epigenético.** *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 44, 712–717 (1958).

NEFZGER, Christian M. *et al.* **Cell Type of Origin Dictates the Route to Pluripotency.** *SSRN Electronic Journal*, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3155669>. Acesso em: 3 abr. 2025.

PAMIES, D. *et al.* **Human iPSC 3D brain model as a tool to study chemical-induced dopaminergic neuronal toxicity.** *Neurobiology of Disease*, v. 169, p. 105719, 2022. PARK, In-Hyun *et al.* **Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells.** *Cell*, v. 134, n. 5, p. 877-886, set. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.041>. Acesso em: 3 abr. 2025.

PENG, Y. *et al.* **iPSC-derived neural precursor cells engineering GBA1 recovers acid β -glucosidase deficiency and diminishes α -synuclein and neuropathology.** *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*, v. 29, p. 185–201, 2023.

POURTOY-BRASSELET, S. *et al.* **Human iPSC-derived neurons reveal early developmental alteration of neurite outgrowth in the late-occurring neurodegenerative Wolfram syndrome.** *The American Journal of Human Genetics*, v. 108, n. 11, p. 2171–2185, 25 out. 2021.

Richard M. Ransohoff; **All (animal) models (of neurodegeneration) are wrong. Are they also useful?** *J Exp Med* 3 December 2018; 215 (12): 2955–2958. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20182042>

Roe, S. A. **Matter, life, and generation: eighteen-century embryology and the Haller-Wolff Debate**, (Cambridge University Press, 1981).

ROWE, R. Grant; DALEY, George Q. **Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery.** *Nature Reviews Genetics*, v. 20, n. 7, p. 377-388, 8 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0100-z>. Acesso em: 3 abr. 2025.

SEVIGNY, J. *et al.* **Progranulin AAV gene therapy for frontotemporal dementia: translational studies and phase 1/2 trial interim results.** *Nature Medicine*, v. 30, n. 4, 2024.

SHANKS, Niall; GREEK, Ray; GREEK, Jean. **Are animal models predictive for humans? Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine**, v. 4, n. 1, p. 2, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1747-5341-4-2>. Acesso em: 3 abr. 2025.

SIDDU, A. *et al.* **Beneficial effects of cysteamine in Thy1- α -Syn mice and induced pluripotent stem cells with a SNCA gene triplication.** *Neurobiology of Disease*, v. 145, p. 105042, 2020.

SOLDNER, Frank *et al.* **Parkinson's Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Free of Viral Reprogramming Factors.** *Cell*, v. 136, n. 5, p. 964-977, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.013>. Acesso em: 3 abr. 2025.

Takahashi K, Yamanaka S. **A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency.** *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Mar;17(3):183-93. doi: 10.1038/nrm.2016.8. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26883003.

Takahashi, K. & Yamanaka, S. **Induction of pluripotent stem cells from embryonic and adult mouse fibroblast cultures by defined factors.** *Cell* 126, 663–676 (2006). Weismann A. **Germplasm: A Theory of Heredity.** Children of Charles Scribner; New York, NY, EUA: 1893.

XU, Huaigeng *et al.* **Targeted Disruption of HLA Genes via CRISPR-Cas9 Generates iPSCs with Enhanced Immune Compatibility.** *Cell Stem Cell*, v. 24, n. 4, p. 566-578.e7, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.02.005>. Acesso em: 3 abr. 2025.