



## **POTENCIAL TERAPÊUTICO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DE TECIDOS OCULARES**

Igor Mariano Busano <sup>1</sup>, Enzo Mariano Busano <sup>2</sup>, Daniel Serrano de Freitas <sup>3</sup>, Júlia Lagoa Pedroni <sup>1</sup>, Felipe Bacic Papazissis <sup>1</sup>, Gabriela Santiago Gajewski Burssed <sup>1</sup>, Luca Murad Tambellini <sup>1</sup>, Camila de Lima Ferreira <sup>4</sup>, Bruna de Lima Ferreira <sup>3</sup>, Murilo Paiva Nunes <sup>1</sup>, Noelle Carbonari <sup>1</sup>, Eduardo Akio Suetugo <sup>1</sup>, Vitória Robattom Loverbeck <sup>1</sup>, Giovanna Paola Montini Conjaud <sup>1</sup>, Giovanni Amadeu Christini <sup>1</sup>, Júlia Furia Gavioli <sup>1</sup>, Maria Paula Sabbion Morato <sup>4</sup>, Raphael Santos de Santana <sup>1</sup>, Vitor Kenji Egashira <sup>1</sup>, Bruno Barcelos Dias de Oliveira <sup>1</sup>, Leonardo José Rocha Guerreiro <sup>1</sup>.

### REVISÃO INTEGRATIVA

#### **RESUMO**

Doenças oculares degenerativas representam um desafio significativo para a saúde visual global, impactando a qualidade de vida dos afetados. Este resumo revisita evidências científicas que exploram o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração de tecidos oculares. Para realizar a revisão integrativa sobre o potencial terapêutico de células-tronco na regeneração de tecidos oculares, foi conduzida uma busca sistemática em bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus e Scielo. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2014 e 2024, abordando avanços relevantes no campo. Os descritores utilizados incluíram células-tronco pluripotentes induzidas, transplante de células-tronco, diferenciação celular, acuidade visual, medicina regenerativa. A seleção inicial resultou em uma lista de potenciais artigos, que foram avaliados quanto à relevância para o tema proposto. Dessa forma, buscou-se abranger uma ampla gama de abordagens terapêuticas, desde bioengenharia até a aplicação clínica de células-tronco na oftalmologia. Os estudos abordaram diversas frentes terapêuticas, desde a criação de monocamadas de epitélio pigmentar da retina bioengenheiradas para a degeneração macular seca até a caracterização e transplante de fotorreceptores isolados de organoides de retina. Mandai et al. (2017) trouxe perspectivas promissoras ao utilizar células-tronco induzidas autólogas para degeneração macular, enquanto Garber (2015) destacou desafios éticos na condução de ensaios clínicos. Ben M'Barek et al. (2016) propôs uma terapia baseada em células-tronco para doenças retinianas, e Gagliardi et al. (2018) apresentou a caracterização de fotorreceptores positivos para CD73. A segurança foi abordada por Satarian et al. (2017) em um estudo de injeção intravítrea de células-tronco mesenquimais da medula óssea. Song et al. (2015) forneceu resultados preliminares sobre o tratamento da degeneração macular com células de epitélio pigmentar da retina derivadas de células-tronco embrionárias. Os resultados destacam avanços promissores na terapia com células-tronco ocular, indicando potencial para a regeneração de tecidos oculares. Contudo, desafios éticos e práticos devem ser considerados durante a tradução clínica dessas terapias inovadoras. Este resumo oferece uma visão



abrangente do estado atual da pesquisa nesse campo dinâmico, enfatizando a importância contínua desses estudos para o avanço das opções terapêuticas em oftalmologia.

**Palavras-chave:** Células-tronco pluripotentes induzidas, Transplante de células-tronco, Diferenciação celular, Acuidade visual, Medicina regenerativa.

## THERAPEUTIC POTENTIAL OF STEM CELLS IN OCULAR TISSUE REGENERATION: AN INTEGRATIVE REVIEW

### ABSTRACT

Degenerative eye diseases represent a significant challenge to global visual health, impacting on the quality of life of those affected. This summary reviews scientific evidence exploring the therapeutic potential of stem cells in the regeneration of ocular tissues. To carry out the integrative review on the therapeutic potential of stem cells in the regeneration of ocular tissues, a systematic search was conducted in scientific databases, including PubMed, Scopus and Scielo. The inclusion criteria were studies published between 2014 and 2024, addressing relevant advances in the field. The descriptors used included induced pluripotent stem cells, stem cell transplantation, cell differentiation, visual acuity, regenerative medicine. The initial selection resulted in a list of potential articles, which were assessed for their relevance to the proposed topic. In this way, we sought to cover a wide range of therapeutic approaches, from bioengineering to the clinical application of stem cells in ophthalmology. The studies addressed various therapeutic fronts, from the creation of bioengineered retinal pigment epithelium monolayers for dry macular degeneration to the characterization and transplantation of photoreceptors isolated from retinal organoids. Mandai et al. (2017) brought promising prospects by using autologous induced stem cells for macular degeneration, while Garber (2015) highlighted ethical challenges in conducting clinical trials. Ben M'Barek et al. (2016) proposed a stem cell-based therapy for retinal diseases, and Gagliardi et al. (2018) presented the characterization of CD73-positive photoreceptors. Safety was addressed by Satarian et al. (2017) in a study of intravitreal injection of bone marrow mesenchymal stem cells. Song et al. (2015) provided preliminary results on the treatment of macular degeneration with retinal pigment epithelium cells derived from embryonic stem cells. The results highlight promising advances in ocular stem cell therapy, indicating potential for ocular tissue regeneration. However, ethical and practical challenges must be considered during the clinical translation of these innovative therapies. This summary provides a comprehensive overview of the current state of research in this dynamic field, emphasizing the continued importance of these studies for advancing therapeutic options in ophthalmology.

**Keywords:** Induced pluripotent stem cells, Stem cell transplantation, Cell differentiation, Visual acuity, Regenerative medicine.



**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> FACULDADE DE MEDICINA SANTA MARCELINA, <sup>2</sup> FACULDADE DE MEDICINA DE BARRETOS (FACISB), <sup>3</sup> FACULDADE UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO (UNINOVE), <sup>4</sup> UNIVERSIDADE CIDADE DE SÃO PAULO (UNICID)

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 29 de Abril e publicado em 19 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1263-1274>

**Autor correspondente:** Igor Mariano Busano [igormarianobusano@hotmail.com](mailto:igormarianobusano@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

As doenças oculares degenerativas representam um desafio significativo para a saúde visual global, muitas vezes resultando em comprometimento da visão e impacto na qualidade de vida dos afetados. Em busca de abordagens inovadoras para tratar e potencialmente reverter tais condições, a pesquisa científica tem se concentrado no potencial terapêutico das células-tronco na regeneração de tecidos oculares. Este artigo de revisão integrativa busca explorar e sintetizar os avanços recentes nesse campo fascinante, considerando evidências de estudos significativos.

Um estudo seminal conduzido por Mead et al. (2015), abriu caminho para a compreensão do tratamento de doenças oculares degenerativas por meio de células-tronco. A pesquisa destacou a capacidade dessas células em atenuar processos degenerativos, fornecendo uma base sólida para investigações futuras.

Recentemente, Ballios et al. (2018) apresentaram um avanço notável na engenharia de tecidos para a degeneração macular relacionada à idade. Sua criação de uma monocamada de epitélio pigmentar da retina (RPE) bioengenhurada demonstrou promissora aplicação para o tratamento avançado da degeneração macular seca.

A tecnologia de organoides, conforme discutida por Llonch et al. (2018), emergiu como uma ferramenta valiosa para a reparação retiniana. A capacidade de criar ambientes *in vitro* que mimetizam as condições fisiológicas oferece novas perspectivas para a pesquisa e aplicação clínica.

Mandai et al. (2017), conduziram ensaios clínicos pioneiros utilizando células-tronco induzidas autólogas para pacientes com degeneração macular. Os resultados promissores dessa abordagem autóloga indicam avanços significativos na tradução clínica das terapias com células-tronco.

Entretanto, desafios éticos e práticos surgiram durante o desenvolvimento de terapias com células-tronco, como evidenciado pelo incidente discutido por Garber et al. (2015), no qual o RIKEN suspendeu o primeiro ensaio clínico envolvendo células-tronco pluripotentes induzidas.

A abordagem de terapia baseada em células-tronco para doenças retinianas proposta por Ben M'Barek et al. [2016] destaca a importância da engenharia de tecidos

na criação de enxertos que recapitem efetivamente o fenótipo do epitélio pigmentar da retina (RPE).

Gagliardi *et al.* (2018), caracterizaram e transplantaram fotoreceptores positivos para CD73, isolados de organoides de retina derivados de células-tronco pluripotentes induzidas, abrindo novos caminhos para terapias específicas.

Resultados preliminares apresentados por Song *et al.* (2015) fornecem uma visão promissora do tratamento da degeneração macular com o uso de células de epitélio pigmentar da retina derivadas de células-tronco embrionárias.

Caracterizando folhas de células epiteliais pigmentares da retina derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas com foco em aplicação clínica, Kamao *et al.* (2014) ofereceram insights valiosos para avanços práticos nessa linha de pesquisa.

No âmbito da segurança, Satarian *et al.* (2017), realizaram um estudo de injeção intravítrea de células-tronco mesenquimais da medula óssea em pacientes com retinose pigmentar avançada. Os resultados destacaram considerações importantes para a aplicação clínica dessa terapia.

Estes estudos destacam apenas uma fração do crescente corpo de evidências que fundamenta a pesquisa sobre o potencial terapêutico de células-tronco na regeneração de tecidos oculares. Esta revisão integrativa visa compilar e analisar criticamente esses estudos, oferecendo uma visão abrangente do estado atual e perspectivas futuras nesse campo dinâmico e promissor.

## **METODOLOGIA**

A metodologia empregada nesta revisão integrativa sobre o potencial terapêutico de células-tronco na regeneração de tecidos oculares seguiu uma abordagem sistemática para reunir, analisar e sintetizar as evidências encontradas nas referências citadas anteriormente. A busca por literatura foi conduzida em bases de dados científicas, como PubMed, Scopus e Scielo, utilizando termos de busca relacionados, como células-tronco pluripotentes induzidas, transplante de células-tronco, diferenciação celular, acuidade visual, medicina regenerativa. Foram incluídos artigos originais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicados no período de 2014 a 2024.

A seleção dos estudos seguiu critérios de inclusão, priorizando aqueles que abordaram diretamente o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração de tecidos oculares. A triagem inicial ocorreu com base nos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos selecionados. A extração de dados inclui informações como autores, ano de publicação, objetivos do estudo, métodos utilizados, principais resultados e conclusões, sendo organizados em categorias temáticas para análise comparativa e síntese clara das descobertas.

Uma análise crítica dos estudos considerou a qualidade metodológica, a consistência dos resultados e as limitações identificadas. Destacou-se a diversidade de abordagens e resultados para uma avaliação abrangente do campo. A síntese dos principais achados, avanços, desafios e perspectivas futuras foi realizada, seguindo a estrutura convencional de introdução, metodologia, resultados, discussão e considerações finais na redação do artigo. Essa metodologia assegurou uma abordagem robusta e abrangente para explorar o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração de tecidos oculares.

## **RESULTADOS**

A revisão integrativa dos estudos selecionados sobre o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração de tecidos oculares destaca avanços significativos e insights valiosos no campo da medicina regenerativa ocular. Mead *et al.* (2015) oferecem uma visão geral abrangente do tratamento de doenças oculares degenerativas com células-tronco, ressaltando a capacidade dessas células em atenuar processos degenerativos e fornecendo uma base sólida para investigações futuras.

Ballios *et al.* (2019) apresentam avanços notáveis na engenharia de tecidos para a degeneração macular relacionada à idade, destacando a criação de uma monocamada de epitélio pigmentar da retina (RPE) bioengenheirada como uma abordagem promissora para o tratamento avançado da degeneração macular seca.

O uso de organoides, conforme discutido por Llonch *et al.* (2018), emerge como uma ferramenta valiosa para a reparação retiniana, proporcionando ambientes *in vitro* que mimetizam as condições fisiológicas e oferecendo novas perspectivas para a pesquisa e aplicação clínica.

Os ensaios clínicos conduzidos por Mandai *et al.* (2017) apresentam resultados promissores com o uso de células derivadas de células-tronco induzidas em pacientes com degeneração macular, destacando avanços significativos na tradução clínica das terapias com células-tronco.

O incidente discutido por Garber *et al.* (2015) destaca a importância da vigilância e revisão ética rigorosa na pesquisa com células-tronco, evidenciado pela suspensão do ensaio clínico do RIKEN, ressaltando desafios e questões éticas em evolução.

Ben M'Barek *et al.* (2016) enfatizam a importância da engenharia de tecidos para terapias de RPE, proporcionando uma visão valiosa para o desenvolvimento de enxertos que recapitulam efetivamente o fenótipo do RPE.

Gagliardi *et al.* (2018) contribuem para a discussão com a caracterização e aplicação clínica de células derivadas de células-tronco induzidas, destacando avanços tecnológicos e promissores em direção a aplicações clínicas mais amplas.

Kamao *et al.* (2014) oferecem insights sobre a caracterização de lâminas de células de epitélio pigmentar da retina (RPE) derivadas de células-tronco induzidas, visando aplicações clínicas potenciais.

O estudo de Satarian *et al.* (2017) destaca a segurança da terapia com células-tronco, especialmente em pacientes com retinite pigmentosa avançada, oferecendo insights valiosos para futuros desenvolvimentos clínicos.

Os resultados preliminares apresentados por Song *et al.* (2015) ilustram a viabilidade da terapia utilizando células de epitélio pigmentar da retina (RPE) derivadas de células-tronco embrionárias no tratamento de degeneração macular.

Em conjunto, esses estudos fornecem uma visão abrangente dos avanços mais recentes na pesquisa com células-tronco para a regeneração de tecidos oculares, destacando promissores caminhos para o desenvolvimento de terapias eficazes e seguras.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A revisão abordou de maneira abrangente o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração de tecidos oculares, explorando avanços recentes, desafios e

perspectivas futuras. As referências utilizadas nesta análise oferecem uma visão eclética das estratégias terapêuticas em desenvolvimento, destacando a diversidade de abordagens e resultados obtidos.

A pesquisa de Mead *et al.* (2015) forneceu uma base sólida para a compreensão do tratamento de doenças oculares degenerativas com células-tronco. Enquanto isso, estudos como o de Ballios *et al.* (2018) evidenciam avanços notáveis na engenharia de tecidos para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Essa abordagem bioengenheirada representa um passo significativo em direção a terapias mais avançadas e personalizadas.

A tecnologia de organoides, conforme discutida por Llonch *et al.* (2018), emerge como uma ferramenta valiosa para a reparação retiniana, promovendo a criação de ambientes *in vitro* que mimetizam as condições fisiológicas. Mandai *et al.* (2017) contribuíram significativamente ao demonstrar o potencial terapêutico de células derivadas de células-tronco induzidas em ensaios clínicos, abrindo caminho para abordagens autólogas inovadoras.

No entanto, como evidenciado por Garber *et al.* (2015), a pesquisa com células-tronco não está isenta de desafios e preocupações éticas. A suspensão do primeiro ensaio clínico do RIKEN ressalta a necessidade constante de vigilância e revisão ética rigorosa.

Trabalhos como o de Ben M'Barek *et al.* (2016) reforçam a importância da engenharia de tecidos para terapias de epitélio pigmentar da retina (RPE), enquanto Gagliardi *et al.* (2018) e Kamao *et al.* (2014) apresentam avanços notáveis na caracterização e aplicação clínica de células derivadas de células-tronco induzidas.

Resultados promissores de estudos clínicos, como os de Satarian *et al.* (2017) e Song *et al.* (2015), ilustram a viabilidade e segurança da terapia com células-tronco em pacientes com retinite pigmentosa e degeneração macular.

Em suma, o potencial terapêutico de células-tronco na regeneração de tecidos oculares é uma área em constante evolução, onde avanços tecnológicos e inovações clínicas convergem para transformar o cenário do tratamento oftalmológico. Essa revisão oferece uma panorâmica abrangente dos desenvolvimentos mais recentes, ressaltando a necessidade contínua de pesquisa, validação clínica e discussões éticas à



medida que avançamos em direção a uma era de tratamentos mais eficazes e personalizados para doenças oculares degenerativas.



## REFERÊNCIAS

- 1.Mead B, Berry M, Logan A, Scott RA, Leadbeater W, Scheven BA. Stem cell treatment of degenerative eye disease. *Stem Cell Res.* 2015;14(3):243-257.
- 2.Ballios BG, Weisleder P, Tse MJ, et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med.* 2019;11(475):eaat5580.
- 3.Llonch S, Carido M, Ader M. Organoid technology for retinal repair. *Dev Biol.* 2018;433(2):132-143.
- 4.Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1038-1046.
- 5.Garber K. RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol.* 2015;33(9):890-891.
- 6.Ben M'Barek K, Habeler W, Monville C. Stem cell-based RPE therapy for retinal diseases: engineering epithelial grafts that recapitulate the RPE phenotype. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:549-555.
- 7.Gagliardi G, Ben M'Barek K, Chaffiol A, et al. Characterization and transplantation of CD73-positive photoreceptors isolated from human iPSC-derived retinal organoids. *Stem Cell Reports.* 2018;11(3):665-680.
- 8.Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application. *Stem Cell Reports.* 2014;2(2):205-218.
- 9.Satarian L, Nourinia R, Safi S, et al. Intravitreal injection of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with advanced retinitis pigmentosa; a safety study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(1):58-64.



10.Song WK, Park KM, Kim HJ, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem Cell Reports*. 2015;4(5):860-872.