

j a n e i r o d e 2 0 1 0

Cientistas utilizam com sucesso sangue do cordão umbilical expandido para tratar leucemia

(Adaptado de Fred Hutchinson Cancer Research Center, 18 de Janeiro de 2010)

<http://www.fhcrc.org/about/ne/news/2010/01/18/umbilical.html>

Foi dado recentemente mais um passo para superar uma dificuldade técnica que vai permitir tornar os transplantes de sangue do cordão umbilical num método amplamente utilizado para o tratamento de leucemia e outros cancros do sangue.

Num estudo publicado na revista *Nature Medicine*, a Dra. Colleen Delaney e colegas descreveram a primeira utilização de um método para expandir em grandes quantidades o número de células estaminais progenitoras de uma unidade de sangue do cordão umbilical (SCU) em laboratório, que foram então utilizadas para infundir em pacientes, o que resultou num enxerto rápido e bem sucedido.

O número relativamente reduzido de células estaminais em unidades de SCU (cerca de um décimo do número recebido por um paciente num transplante convencional) tem sido uma razão para que os transplantes de SCU levem mais tempo a enxertar do que transplantes normais de dadores de medula óssea. Quanto mais tempo levar o enxerto, maior será o risco que pacientes imunocomprometidos adquiram infecções potencialmente perigosas, pois não têm praticamente nenhuns glóbulos brancos para as combater.

Apesar da desvantagem dos números, o SCU é uma fonte promissora de células estaminais para substituir sangue doente e sistemas imunitários em transplantes de células estaminais uma vez que as células dadas não necessitam de ser completamente compatíveis com o paciente. A falta de compatibilidade é a razão de cerca de 30% do total de pacientes que necessitam de um transplante para o tratamento de cancros como a leucemia não encontrarem um dador. Em pacientes de minorias étnicas o número daqueles que não encontram dador compatível eleva-se a cerca de 95%.

O uso de SCU expandido pode diminuir o risco de morte prematura, que é mais elevada em pacientes que recebem um transplante sem células expandidas. Serão necessários mais ensaios clínicos e melhoramentos tecnológicos para verificar a eficácia de transplantes de SCU que usam células expandidas, afirmam os autores.

“O aspecto revolucionário desta investigação é que demonstrámos que se podem manipular células estaminais e progenitoras em laboratório com o objectivo de aumentar o seu número. Quando dadas a uma pessoa, estas células podem rapidamente dar origem a glóbulos brancos e outros componentes do sistema sanguíneo”, disse a Dra. Delaney, assistente na Divisão de Investigação Clínica do Centro Hutchinson e professora assistente do Departamento de Pediatria da Escola de Medicina da Universidade de Washington.

A Dra. Delaney e colegas basearam-se em trabalhos anteriores ao criarem geneticamente uma proteína que pode ser utilizada em laboratório para activar a via de sinalização celular Notch nas células estaminais e manipular as células em cultura para expansão em grandes quantidades.

O método de laboratório bem sucedido para expandir o número de células estaminais e progenitoras a partir de uma unidade única de SCU resultou num aumento médio de 164 vezes do número de células CD34+, um tipo de célula estaminal hematopoética. Estas células são multipotentes e dão origem a todos os tipos de células sanguíneas.

A Dra. Delaney afirmou que uma unidade típica de SCU contém normalmente menos de 200.000 células estaminais por quilograma de peso corporal do paciente. Por outro lado, as unidades expandidas continuam uma média de 6 milhões de células CD34+ por quilograma de peso corporal, o que está ao nível das fontes convencionais de transplante.

O presente estudo também descreve o resultado do tratamento de 10 pacientes sujeitos a um ensaio clínico de fase 1 que receberam duas unidades de SCU para tratar leucemia aguda de alto risco. Cada paciente recebeu uma unidade de SCU não manipulado e uma em que as células foram expandidas em laboratório. Os investigadores avaliaram a segurança de infundir as células expandidas bem como o tempo que levou a reconstituir o sistema sanguíneo, a durabilidade dos transplantes e qual a unidade de SCU que contribuiu mais para o enxerto. As idades dos pacientes variaram desde os 3 aos 43 anos.

Os resultados até ao momento mostram que em média as células levaram 14 dias até enxertarem, contra uma média de quatro semanas quando se utilizaram unidades de SCU não expandidas. Sete dos 10 pacientes ainda estão vivos sem sinais de doença e com enxerto completo e permanente das células. Testes revelaram que a recuperação dos glóbulos brancos logo a seguir ao transplante derivou predominantemente da unidade de SCU expandida.

Glossário

Plaqueta: também conhecida por trombócito, são células sem núcleo derivadas da fragmentação de megacariócitos precursores (um tipo de glóbulo branco). A principal função das plaquetas é a coagulação do sangue, embora também sejam uma fonte natural de factores de crescimento. A falta de plaquetas pode causar sangramento excessivo (trombocitopenia), enquanto o seu excesso pode levar à formação de coágulos (trombose).

Consulte outros desenvolvimentos mais recentes em www.bioteca.pt

Delaney, C. et al. *Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution.* Nat Med. xx, xx-xx (2010).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081862>

Pensa-se que a demora no enxerto de transplante de SCU é devida a números mais baixos de células estaminais e progenitoras na unidade de SCU. Neste artigo (discutido no artigo principal), os investigadores relatam o desenvolvimento de um sistema de expansão de células estaminais a partir de SCU por meio da activação da via Notch.

Zaibak, F. et al. *Unrestricted somatic stem cells from human umbilical cord blood grow in serum-free medium as spheres.* BMC Biotechnol. 9, 101 (2009).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003538>

As células estaminais somáticas não-restritas (CESN) derivadas do SCU, capazes de diferenciação mais alargada, estão a ser investigadas para várias potenciais aplicações terapêuticas. Um problema na sua obtenção é a utilização de soro fetal bovino para a expansão, que pode ser uma fonte de patogéneos. Neste estudo avaliam-se três meios sem soro para o cultivo destas células, e como resultado obtêm-se esferas de CESN.

Wong, C.J. et al. *Epigenetic changes to human umbilical cord blood cells cultured with three proteins indicate partial reprogramming to a pluripotent state.* Exp Cell Res. xx, xx-xx (2010).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096686>

Já foi publicado anteriormente a existência de uma subpopulação de células no SCU capaz de se diferenciar em oligodendrócitos, células ósseas, musculares e endoteliais, apesar da sua origem CD45+. Neste estudo, obtiveram-se células estaminais a partir desta população por cultivo com factores de crescimento específicos que deram origem à expressão de genes de pluripotência.

Ballen, K. *Challenges in Umbilical Cord Blood Stem Cell Banking for Stem Cell Reviews and Reports.* Stem Cell Rev. xx, xx-xx (2010).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997789>

Neste artigo de revisão a autora faz um resumo da evolução nos transplantes de SCU desde há vinte anos e traduz as estatísticas de utilização de em bancos públicos e privados.