

RELATÓRIO PARCIAL DO INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA REGENERATIVA (INCT-REGENERA)

O INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA REGENERATIVA (INCT-REGENERA) objetiva organizar e articular, em rede nacional, as competências acadêmico-científicas e empresariais, criando condições para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas na área de Medicina Regenerativa, para reduzir a morbidade e mortalidade de diferentes doenças.

O INCT-REGENERA atua em consonância com recomendações governamentais sobre uso de células-tronco e biomateriais, envolvendo o planejamento de ações específicas e a assessoria de representantes das agências de fomento. Com relação a agência reguladora, ANVISA, o INCT-REGENERA pretende desempenhar importante papel de assessoramento, já que toda a legislação para a área está em processo de elaboração e a Câmara de Assessoria Técnica conta com três membros associados a este INCT.

O INCT-REGENERA agrega a expertise de numerosos grupos de pesquisa produtivos com foco principal em Terapia Celular e Bioengenharia, promovendo e integrando a multidisciplinaridade e interdisciplinaridade para que estudos básicos, pré-clínicos e clínicos sejam realizados e, conseqüentemente, seja possível alcançar a redução da perda funcional decorrente de doenças agudas ou crônicas que acometem os diferentes sistemas: cardiovascular, nervoso, respiratório, renal, digestório, endócrino, locomotor e tegumentar. Para tal, modelos *in vitro* e *in vivo* de doenças que afetam seres humanos estão sendo estabelecidos, com o intuito de testar a segurança e eficácia de células-tronco pluripotentes ou multipotentes ou de seus subcomponentes, associadas ou não a biomateriais, incluindo aqueles produzidos por Nanotecnologia. A partir dos resultados obtidos em estudos pré-clínicos com animais de pequeno porte (roedores), avançaremos progressivamente para modelos animais de médio porte como prelúdio para ensaios clínicos. Em função do avanço já existente em estudos pré-clínicos, antevê-se que diversos ensaios clínicos sejam realizados no escopo desse projeto.

Outro grande objetivo do INCT-REGENERA é treinar um grande número de pesquisadores em Medicina Regenerativa nos níveis de especialização, Pós-Graduação e Pós-Doutoramento, focando no desenvolvimento de técnicas inovadoras envolvendo Terapia Celular e Bioengenharia. Os vários grupos proponentes já possuem experiência e capacidade para a transferência de descobertas científicas para os setores público e privado. A união de pesquisadores experientes na área científica e tecnológica com uma abordagem em Medicina Regenerativa permitirá ao Brasil desenvolver as capacidades necessárias para terapêuticas individualizadas, bem como buscar alternativas para doenças ainda incuráveis. Essa ação é estratégica para o Brasil, em função do envelhecimento progressivo de nossa população e dos custos crescentes da atenção à saúde. Não menos importante é o papel que o INCT-REGENERA assume na divulgação e popularização dos conhecimentos sobre a Medicina Regenerativa, dado o crescente problema do turismo médico e das promessas de curas milagrosas por profissionais inescrupulosos. O INCT-REGENERA se coaduna com as metas da política de Saúde emanadas pelo Ministério da Saúde e da política de desenvolvimento do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, no âmbito do Plano Brasil Maior, que visam integrar as ações governamentais com os setores privados e com a comunidade científica e tecnológica. Os

objetivos específicos apresentados na proposta original do INCT-REGENERA estão listados abaixo.

Objetivos Específicos

1. Gerar células-tronco de pluripotência induzida (iPSC) paciente-específicas dos seguintes sistemas: nervoso, cardiovascular, renal, respiratório, digestório, endócrino e locomotor
2. Diferenciar células pluripotentes nos tipos celulares presentes em cada sistema fisiológico: nervoso, cardiovascular, renal, respiratório, digestório, endócrino e locomotor
3. Gerar células adultas tecido-específicas por reprogramação direta
4. Isolar e expandir células-tronco tecido específicas
5. Gerar matrizes biológicas e não biológicas para aplicação em terapia celular
6. Induzir e estudar a interação matriz-célula visando seu uso em enxertos celulares
7. Usar células-tronco combinadas a matrizes ou isoladamente em modelos animais de doenças humanas
8. Usar células-tronco combinadas a matrizes ou isoladamente em doenças de animais
9. Investigar mecanismos de ação das terapias celulares in vitro e in vivo nos modelos animais de doenças humanas, usando métodos ômicos (genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma)
10. Realizar ensaios clínicos de terapia celular
11. Bioengenheirar órgãos usando matrizes biológicas decelularizadas e células-tronco pluripotentes
12. Bioengenheirar órgãos usando bio-impressão tridimensional
13. Organizar cursos regionais de especialização e um curso nacional de pós-graduação em medicina regenerativa
14. Organizar palestras e conferências junto a associações de pacientes e escolas, produzir vídeos para escolas e museus, inserções na mídia escrita, falada e televisiva, visando a educar a população sobre as potencialidades e limitações da medicina regenerativa

15. Estabelecer cooperações internacionais com centros avançados de terapia celular, bioengenharia e medicina regenerativa nos EUA, Europa e Ásia

Dentre os objetivos listados podemos relatar que avançamos significativamente na geração de células-tronco de pluripotência induzida (iPSC) paciente-específicas, tendo sido geradas iPSC dos sistemas nervoso, cardiovascular, respiratório, renal e endócrino. Da mesma forma, a diferenciação destas iPSC em células dos sistemas nervoso, cardíaco, respiratório, renal e pancreático foi obtida com sucesso, e tem sido utilizada para modelar doenças tais como: infecção por vírus da Zika, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, arritmias cardíacas, fibrose cística, nefropatia policística, anemia falciforme. Com relação à técnica de reprogramação direta, onde se transforma uma célula adulta em outro tipo celular adulto sem passar pelo estado pluripotente, tivemos até o momento pouco progresso, mas pretendemos investir nesta técnica em alguns sistemas até o fim do projeto.

O isolamento e a expansão de células-tronco adultas tecido-específicas foi outro objetivo no qual avançamos significativamente. Em especial, isolamos e expandimos células mesenquimais derivadas de medula óssea e tecido adiposo, além de células-tronco adultas dos sistemas nervoso, renal, pulmonar, endócrino, locomotor e cardíaco.

No campo das matrizes biológicas e não biológicas para aplicação em terapia celular nosso INCT vem desenvolvendo diversas matrizes a partir de órgãos decelularizados (coração, fígado, rim, pulmão, pâncreas e tecido muscular) e matrizes não biológicas têm sido produzidas com sucesso pelas mais variadas técnicas, utilizando diversos materiais como hidroxapatita, fosfato de cálcio, PLGA e PLA. Desenvolvemos, também, estudos sobre a interação matrizes-células com o objetivo de testar seu uso em enxertos biológicos. De forma importante, temos estudado a citotoxicidade das matrizes não-biológicas e sua aplicação na entrega de células-tronco em tecidos e órgãos acometidos por doenças agudas e crônico-degenerativas.

O desenvolvimento de modelos animais de doenças humanas para testes de terapias celulares, associadas (ou não) a matrizes, tem sido bastante estudado pelo nosso INCT. Doenças neurológicas, como acidente vascular isquêmico (AVC), lesões raquimedulares e de nervo óptico, doença de Parkinson e de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia chagásica crônica, cardiomiopatia induzida por quimioterápicos, insuficiência cardíaca crônica, rim policístico, isquemia renal, enfisema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, asma, hipertensão arterial pulmonar, silicose, diabetes mellitus e lesões ósteo-articulares, dentre outras. Temos igualmente explorado o uso de terapias celulares, associadas (ou não) a matrizes, em doenças animais. Em todos os modelos animais citados acima, temos investigado os mecanismos de ação através de técnicas ômicas, com ênfase em análises genômicas e proteômicas.

Ensaio clínico de terapia celular foram também realizados em doenças pulmonares e doença arterial periférica, bem como em lesões de medula espinhal, lesões condrais, diabetes mellitus

tipo 1, doença do enxerto contra o hospedeiro crônica, esclerose lateral amiotrófica e tratamento de reabsorções condilares associadas a deformidades dentofaciais. Estes estudos foram realizados, bem como outros em AVC e doenças cardíacas, de forma independente do INCT. A grande maioria destes estudos foi de segurança e exequibilidade, já que estudos de eficácia demandariam recursos muito superiores aos solicitados em nosso projeto original e que ainda sofreu cortes.

A Bioengenharia de órgãos utilizando matrizes decelularizadas e células-tronco pluripotentes vem sendo realizada em corações, fígados, pâncreas e tecido muscular. Obtivemos sucesso no processo de decelularização destes órgãos e temos resultados preliminares indicando interação matriz-células progenitoras. A Bioengenharia do pulmão decelularizado de adultos e recém-natos vem sendo estudada. A Bioengenharia de órgãos utilizando bioimpressão tridimensional (3D) é uma área em que estamos iniciando o desenvolvimento através da aquisição de bioimpressoras 3D por grupos integrantes do INCT REGENERA, financiados por projetos complementares.

Organizamos diversos encontros e Congressos científicos, em nível regional, nacional e internacional, muitos dos quais em conjunto com a Associação Brasileira de Terapia Celular (ABTCEL). A lista completa dos 126 eventos organizados por membros de nosso INCT está contida em uma das planilhas Excel. Desenvolvemos, também, intensa atividade de divulgação e conscientização da população sobre as possibilidades e os limites do uso de terapias celulares, visando educar a população e evitar a exploração anti-ética de profissionais inescrupulosos que vendem terapias celulares sem comprovação científica de eficácia. Produzimos, ao longo desse período, 66 vídeos, entrevistas para rádio ou TV, textos em jornais ou revistas, blogs e sites para informar a população sobre o potencial e as limitações da medicina regenerativa.

Por fim, temos sete patentes registradas que estão diretamente relacionadas aos objetivos do INCT, publicamos 1219 artigos dos quais 505 diretamente relacionados ao INCT e nossas colaborações internacionais estão estabelecidas. Formamos 210 mestres e 141 doutores, dos quais 70 mestres e 76 doutores diretamente relacionados ao projeto do INCT no período. Temos 135 mestres e 179 doutores em orientação, dos quais 52 mestres e 83 doutores diretamente relacionados ao projeto do INCT. Supervisionamos 35 pós-doutores e temos 58 com supervisão em andamento, relacionados ao projeto do INCT.