

Células-Tronco Adultas No Tratamento Do Diabetes Mellitus Tipo I: Uma Revisão De Literatura

Angelita Bottega, Marissa Bolson Serafin, Luciana Maria Fontanari Krause

RESUMO

RESUMO: Objetivo - esclarecer a aplicabilidade da terapia celular com células-tronco adultas no tratamento do diabetes mellitus tipo I no cenário nacional e internacional. Metodologia - revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, na qual, foram utilizadas as bases de dados Scielo, PubMed, Lilacs e Bireme, sendo considerados artigos científicos originais publicados no período de 2002 a 2012. Resultados - cinco trabalhos abordaram o tema proposto, os quais apresentaram as diferentes alternativas de terapia celular no diabetes mellitus tipo I utilizadas mundialmente. Conclusões - esse estudo possibilitou concluir que a prática da terapia celular poderá ser acessível para toda a população dentro de poucos anos e apresenta benefícios maiores do que possíveis riscos para o tratamento de doenças crônicas como o diabetes tipo I, proporcionando melhorias na qualidade de vida dos pacientes tratados.

DESCRITORES: Terapia Celular, Células-Tronco Adultas; Diabetes mellitus tipo I.

Como citar este artigo:

Bottega A, Serafin MB, Krause LMF. Células-tronco adultas no tratamento do diabetes mellitus tipo I: uma revisão de literatura. Revista Saúde (Sta. Maria). 2018; 44(1):1-9.

Autor correspondente:

Angelita Bottega
E-mail:angelitabottega@yahoo.com.br Telefone: (55) 99965-8471

Formação Profissional: Formada em Biomedicina pelo Centro Universitário Franciscano - UNIFRA que fica na cidade de Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul, País Brasil.

Endereço de Correspondência: Laboratório de Bacteriologia/ DACT/CCS/UFSM
Campus da UFSM, Prédio 26, sala 1201, 97015-900 Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Data de Submissão: 07/02/2018

Data de aceite: 08/03/2018

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



Introdução

A terapia celular é um conjunto de métodos que utiliza células para tratar ou regenerar órgãos e tecidos danificados. Esta área de conhecimento tem como base de pesquisa a utilização de células-tronco que podem ser obtidas de diferentes fontes, como medula óssea, sangue de cordão umbilical e tecido adiposo. Elas são utilizadas na medicina regenerativa como alternativa de tratamento para inúmeras patologias¹.

Embora a terapia com células-tronco, em alguns casos, encontre-se em fases iniciais de estudo, já se comprovou que a partir dela é possível restaurar o funcionamento de diversos órgãos e tecidos do corpo, seja pela proteção da integridade celular ou mesmo pela substituição de células danificadas por células saudáveis². Esta área de pesquisa está em constante avanço e contribui para que novas alternativas de terapias sejam introduzidas na medicina, aumentando as chances de tratamentos efetivos para doenças, como o diabetes mellitus tipo I (DMI)³.

O DMI é uma doença autoimune, caracterizada por um grupo de desordens metabólicas, ocasionada pela destruição das células-β pancreáticas produtoras de insulina, representando 5 a 10% dos casos de diabetes na população. Embora possa ocorrer em qualquer idade, a patologia geralmente se manifesta em crianças e adolescentes, que necessitam de tratamento contínuo baseado na reposição diária de insulina para manter a homeostasia e os níveis de glicemia. Possivelmente, estas desordens passaram a ocorrer mais frequentemente pelas mudanças no estilo de vida das pessoas, como o estresse, o sedentarismo e a obesidade^{4,5}.

O DMI tem aumentado significativamente, e se tornou um sério problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde existem cerca de 143 milhões de pessoas em todo o mundo que sofrem de diabetes e estima-se que em 2025 esse índice atinja 300 milhões, caso as medidas preventivas não sejam adotadas eficientemente⁶.

Segundo Damião et al., dados da Federação Internacional de diabetes mostram que 70.000 crianças desenvolvem DMI a cada ano, e cerca de 200 desenvolvem a doença a cada dia. No Brasil, existem atualmente cerca de 12 milhões de diabéticos, dos quais cerca de 300 mil são menores de 15 anos de idade⁷.

Estas estatísticas preocupam os profissionais da área da saúde e pesquisadores do mundo todo, que a cada dia procuram novas alternativas de tratamento para a cura desta doença. Neste contexto, uma das áreas que vem se destacando e recebendo maior atenção é a da terapia celular por meio da utilização de diferentes populações celulares, as quais têm apresentado resultados promissores na reversão desta doença, mostrados em estudos nacionais e internacionais⁸.

Diante do exposto, apresentamos de forma resumida, as diferentes formas de terapias celulares utilizadas mundialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo I, publicadas entre os anos de 2002 a 2012.

Metodologia

A revisão bibliográfica foi conduzida por meio de busca nos bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme envolvendo os termos: “terapia celular”, “células-tronco adultas” e “diabetes mellitus tipo I” e seus respectivos descritores em inglês, “cell therapy”, “adult stem cells”, “diabetes mellitus type I”. Como critérios de inclusão foram considerados os estudos que contemplassem o tema proposto, publicados em português e/ou inglês, no período de 2002 a 2012.

RESULTADOS:

A busca bibliográfica resultou em um número total de 44 artigos. Após leitura e seleção por representatividade nacional e internacional; e especificidade para a utilização da terapia celular no tratamento do DMI, selecionaram-se cinco artigos, resumidos na forma de quadro, como apresentado no Quadro 1.

QUADRO 1: Descrição resumida dos artigos sobre terapia celular no tratamento do Diabetes Mellitus tipo I (DMI).

Autores/Local da Pesquisa	Células-tronco utilizadas no estudo	Número da amostra(n)	Procedimentos	Resultados
<p>Voltarelli et al. ⁹</p> <p>(São Paulo - Brasil)</p>	<p>Células Tronco Hematopoiéticas</p>	<p>23</p>	<p>Imunossupressão severa seguida de transplante autólogo de CTH em pacientes com diagnóstico de DMI com até 6 semanas.</p>	<p>20 dos pacientes ficaram livres da aplicação diária de insulina por períodos que variaram de 3 meses a 5 ou mais anos.</p>
<p>Haller et al. ^{10, 11}</p> <p>(Flórida, Estados Unidos da América)</p>	<p>Células do cordão umbilical e da placenta, misturadas com células do sangue periférico.</p>	<p>15</p>	<p>Infusão autóloga de sangue do cordão umbilical para crianças com diagnóstico de DMI.</p>	<p>A infusão autóloga dessas células levou a uma melhoria da perda da produção endógena de insulina, possivelmente devido ao fato das células do cordão umbilical e da placenta apresentarem uma maior população de células T reguladoras, que exercem papel chave no processo autoimune.</p>
<p>Vanikar et al. ¹²</p> <p>(Chicago, Estados Unidos da América)</p>	<p>Células mesenquimais do tecido adiposo humano, misturadas com células da medula óssea.</p>	<p>11</p>	<p>Utilização de imunossupressão envolvendo células mesenquimais da gordura subcutânea de um doador com as células da medula óssea.</p>	<p>Ocorreu elevação nos níveis de peptídeo C e redução de 40% nas doses diárias de insulina dos pacientes tratados.</p>
<p>Zhao et al. ¹³</p> <p>(Chicago, Estados Unidos da América)</p>	<p>Células de Cordão Umbilical em Co-cultura com linfócitos T.</p>	<p>15</p>	<p>Co-cultura de linfócitos dos pacientes com DMI com células-tronco multipotentes do cordão umbilical de um doador saudável.</p>	<p>Houve aumento nos níveis de peptídeo C, levando a uma redução nas doses diárias de insulina na maioria dos pacientes durante o período testado.</p>
<p>Dave et al. ¹⁴</p> <p>(Chicago, Estados Unidos da América)</p>	<p>Células-tronco mesenquimais do tecido adiposo humano (modelo ex vivo).</p>	<p>33</p>	<p>Separação das CTM do tecido adiposo humano e diferenciação das mesmas em células pancreáticas produtoras de insulina em modelo in vitro.</p>	<p>Por meio da técnica in vitro, observou-se que houve a secreção de insulina e de peptídeo C por estas células depois de diferenciadas.</p>

CT = Células-tronco; CTH = Células-tronco hematopoiética; CTM= Célula-tronco mesenquimal.

Discussão

A terapia celular é definida como um conjunto de métodos que utiliza células para tratar ou regenerar tecidos ou órgãos danificados, permitindo reverter o processo de doenças consideradas de difícil cura^{3,15}. Esta área de pesquisa cresceu e avançou contribuindo para que novas alternativas de terapias sejam introduzidas na medicina. Dessa maneira, as chances de tratamentos efetivos para doenças como o DMI^{9,16}, silicose¹⁷, angina refratária¹⁸ e a trombose¹⁹ aumentaram. Esses resultados despertam o interesse de profissionais da área da saúde e de pacientes, que esperam encontrar nesse tipo de tratamento a possível cura para as suas enfermidades^{20,21}.

Existem diversas fontes de células-tronco e, independente de sua origem, existem três propriedades que as distinguem dos outros tipos celulares: a) autorrenovação, ou seja, capacidade de originar outra célula-tronco com características idênticas; b) habilidade de se diferenciar em mais de uma linhagem celular; c) capacidade de se diferenciar em células especializadas quando submetidas a certas condições fisiológicas ou experimentais^{22, 23, 24, 25}.

Segundo Silva et al.²⁶, em função dessa capacidade de diferenciação estas células foram classificadas em dois tipos principais: células-tronco embrionárias (CTE) e células-tronco adultas (CTA). As CTE podem ser derivadas das células internas do blastocisto ou do zigoto. As primeiras possuem capacidade ilimitada de autorrenovação, sendo classificadas como pluripotentes, pois podem se diferenciar em qualquer linhagem derivada a partir dos três folhetos embrionários: endoderma, mesoderma e ectoderma. Já as células originadas a partir do zigoto são totipotentes, pois, além de se diferenciarem nas células dos três folhetos embrionários, originam também, tecidos extraembrionários²⁷.

As vantagens de se utilizar CTE relacionam-se a sua capacidade de proliferação e de diferenciação em diversos tipos celulares. Porém, existem desvantagens como a sua instabilidade genética, a obrigatoriedade de sua transplantação para hospedeiros imunocomprometidos, o risco de formação de teratocarcinomas, além das questões éticas e religiosas, que impedem a sua utilização^{28, 29}.

No Brasil, o uso das células-tronco embrionárias foi permitido a partir de 24 de março de 2005, com a aprovação da Lei de Biossegurança de número 11.105, desde que obedecidos os critérios de que os embriões utilizados sejam excedentes edescartados em clínicas de fertilização por não terem qualidade para implantação; que sejam cedidos pelos seus genitores para essa finalidade mediante autorização ou por estarem congelados por mais de três anos a partir da aprovação da Lei^{30, 31}.

Já as CTA também conhecidas como multipotentes, são indiferenciadas e encontradas entre a subpopulação diferenciada de um órgão ou tecido, cuja função é a manutenção e reparação tecidual^{15,31}. São limitadas para modificar-se em tipos distintos de seu tecido de origem, porém, quando induzidas à diferenciação com a administração de fatores decrescimento apropriados ou outros sinais externos, tornam-se capazes de se autorrenovar podendo repopular o reservatório de células progenitoras^{26,32,33}. Uma das fontes mais utilizadas para sua extração é a medula óssea, amplamente estudada devido ao uso clínico em transplantes. Nesse tecido encontramos os dois principais tipos de CTA: as hematopoiéticas (CTH) e as mesenquimais (CTM)²⁴.

Segundo Grotto et al.³⁴, a CTH é definida como uma célula com grande capacidade de autorrenovação e potencial proliferativo, o que possibilita a sua diferenciação em células progenitoras de todas as linhagens sanguíneas e a reconstituição da população hematopoiética a partir de uma única célula. Essa subpopulação foi imunofenotipada como positiva para os antígenos CD34 e CD90 (Thy-1) e negativa para CD38. Elas podem ser selecionadas também pela presença do marcador CD133 e pelas proteínas Gp170 (MDR-1), responsáveis pelo efluxo de quimioterápicos e corantes vitais.

Estudos de Silva et al.²⁶ evidenciaram que as CTH podem ser divididas em três grupos distintos, de acordo com a sua capacidade de renovação sendo assim classificadas: CTH com capacidade de autorrenovação a longo termo (LT-CTH), capaz de se autorrenovar indefinidamente repopulando todo o sistema hematopoiético; CTH com capacidade de renovação a curto termo (CT-CTH), apresentando pouca capacidade de autorrenovação; e, progenitores multilinhagem (PM), que aparentemente, não possuem capacidade de se autorrenovar.

O transplante de CTH é reconhecido como um tratamento efetivo para diversas doenças metabólicas e imunológicas, podendo se dividir em três tipos, dependendo do doador das células progenitoras: transplante alogênico, cujas células progenitoras provem de um doador geneticamente diferente; transplante autólogo, onde as células utilizadas são as do próprio paciente, sendo estas a de maior escolha, já que evitam o processo de rejeição; e transplante singênico, cujas

células progenitoras originam de gêmeos univitelinos 15, 25, 35.

Já as CTM são um grupo de células clonogênicas, presentes no estroma da medula óssea e em vários outros tecidos como o adiposo, sangue do cordão umbilical, sangue periférico, tecido de conexão da derme e do músculo esquelético.²⁷ Segundo Bydlowski et al.²² quando submetidas a diferentes estímulos, estas são capazes de se diferenciar em tecido ósseo, cartilaginoso, nervoso e cardíaco. Dominici et al.³⁶ caracterizam uma célula-tronco como sendo mesenquimal desde que apresentem as seguintes características: a) capacidade de aderir ao plástico quando estão em cultura; b) positivas para os marcadores CD105, CD73 e CD90 e negativas para CD45, CD34, e CD11b; e c) potencial de se diferenciar em fibroblasto, osteoblasto, adipócito e condroblasto quando expostas *in vitro*, sob condições especiais.

Um aspecto interessante das CTA é a sua plasticidade, ou seja, uma célula como a hematopoiética pode se converter em outralinhagem e se diferenciar em subpopulação não hematopoiética ^{37,38}. Moore e Quesenberry³⁹ definem esta capacidade como transdiferenciação. Os problemas éticos e a possibilidade de formação de teratomas envolvendo as células-tronco embrionárias levaram muitos pesquisadores da área a investir em estudos com CTA, devido ao seu grande potencial terapêutico. Muitos dos estudos envolvendo estas linhagens celulares apresentaram resultados favoráveis, destacando-se o tratamento para o DMI em crianças, adolescentes e adultos jovens ^{26,34}.

Segundo Voltarelli et al. ⁶, o DMI é uma doença que resulta da destruição progressiva das células-β pancreáticas por mecanismos autoimunes mediados por células como linfócitos T, macrófagos e células NK. A consequência da perda dessas células é a deficiência absoluta da secreção de insulina, o que por sua vez deixa os pacientes suscetíveis à ocorrência de cetoacidose ⁴⁰. O tratamento adequado da DMI tem se apresentado como um desafio, principalmente para as crianças, em virtude da presença de comportamentos, habilidades e conhecimentos inadequados que colaboram para um aumento significativo de complicações ^{40,41}.

Em 2003, no grupo do pesquisador Voltarelli et al.⁹, teve início um estudo inédito mundialmente onde utilizou-se protocolo de imunossupressão severa seguida por transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas em pacientes recém diagnosticados com DMI. O esquema imunossupressor foi baseado em administração de ciclofosfamida e globulina antitimocitária, por via endovenosa, no período de 5 dias. Os 23 pacientes que participaram do estudo apresentaram faixa etária entre 12 a 35 anos. Os resultados pós-terapia foram bastante surpreendentes porque houve preservação da massa das células-β pancreáticas e aumento significativo da secreção de peptídeo C, permitindo à maioria dos pacientes a liberação do tratamento diário com aplicação de insulina, por períodos que variaram de 6 a 47 meses.^{42, 43}

Haller et al.^{10,11} apresentaram resultados com a utilização de uma mistura de células do cordão umbilical, da placenta, e do sangue periférico de 15 crianças diagnosticadas com DMI. Esse grupo observou diminuição na perda endógena de insulina nesses pacientes, resultado que pode estar associado ao aumento do número de células T reguladoras envolvidas no processo autoimune característico desse tipo de diabetes. Embora tenha ocorrido o aumento no número de células T reguladoras das crianças que receberam a infusão autóloga, os níveis de peptídeo C não foram preservados.

Vanikaret al.¹², utilizaram infusão autóloga de pacientes imunossuprimidos. Essa infusão consistiu na mistura da CTM da gordura subcutânea associada às Células-tronco da medula óssea. Com isso, observou-se uma elevação de três vezes nos níveis de peptídeo C e redução de 40 % nas doses diárias de insulina, em 11 pacientes submetidos ao tratamento.

No estudo realizado por Zhao et al.¹³, foram incluídos 15 pacientes diagnosticados com DMI divididos em três grupos: (6) diagnosticados recentemente apresentando células β pancreáticas produtoras de insulina em nível basal; (6) diabéticos em estágio avançado de doença, sem a presença de células β pancreáticas metabolicamente normais; e (3) controles não tratados. Observou-se que a “Terapia Educadora” das células imunes utilizada foi efetiva em ambos os grupos experimentais, levando a um aumento nos níveis de peptídeo C, sugerindo aumento e função normais das células-β pancreáticas.

Dave et al.¹⁴ testaram o comportamento *in vitro* das células-tronco mesenquimais em modelo *ex vivo* obtidas a partir do tecido adiposo de 33 pacientes com DMI. A partir de estímulos adequados as CTM diferenciaram-se em células pancreáticas produtoras de insulina. Foi dosada a produção de secreção por estas CTM e detectou-se a presença de insulina e de peptídeo C. Esse resultado possibilita a terapia celular futura para a regeneração das células comprometidas na DMI.

Em todas as pesquisas e testes preliminares citados nesta revisão, não foram detectados efeitos colaterais graves

para os pacientes tratados. Embora os estudos, ainda sejam restritos e pouco conhecidos pela população geral, sendo considerada por grande parte da comunidade científica apenas como experimental, espera-se, que num futuro próximo, estas atividades aliadas à incorporação de novas tecnologias, possam contribuir decisivamente para a cura definitiva do diabetes tipo DMI 44.

Conclusão

A partir desta revisão foi possível observar os avanços nos estudos nacionais e internacionais para aplicação da terapia celular utilizando CTA no tratamento do DMI. Embora, em alguns casos, a aplicação dos tratamentos tenha apresentado resultados promissores, ainda são necessários estudos complementares para que essas terapias alternativas se tornem mais eficientes e seguras, melhorando os serviços de saúde e proporcionando melhorias na qualidade de vida da população mundial.

Considerando os resultados obtidos com os cinco artigos selecionados, o estudo de Dave et al. 14, com célula-tronco mesenquimal do tecido adiposo em modelo ex vivo, foi o que apresentou resultados mais promissores para a aplicação da terapia celular no tratamento do DMI, entretanto é necessário a utilização de modelos in vivo e ensaios clínicos, para confirmar a capacidade de transformação das CTM do tecido adiposo em células- β pancreáticas produtoras de insulina. Esse dado confirma os achados da literatura, de que a CTM do tecido adiposo apresenta vantagens em relação à CTH, devido ao fato de sua maior disponibilidade, fácil manipulação em laboratório e capacidade imunomoduladora.

Referências

1. Okamoto OK, Campos AH. Perspectivas em terapia celular: Células – tronco. Einstein 2004; 2(4): 355-358.
2. Pereira LV. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. Ciênc. saúde coletiva 2008; 13(1): 07-14.
3. Andrade LJO, Melo PRS, França LS, Bittencourt AV. Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus. Rev Ciências Médicas e Biológicas 2012; 11(1): 79-85.
4. Silva MER, Mory D, Davini E. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52(2): 166-180.
5. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus. 2009; Acesso em 10/08/2012. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf.
6. Voltarelli JC, Couri CE, Rodrigues MC, Moraes DA, Stracieri, AP, Pieroni F. Terapia celular no diabetes mellitus. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009; 31(1):149-156.
7. Damião EBC, Dias VC, Fabri LRO. O adolescente e o diabetes: uma experiência de vida. Acta paul. enferm. 2010; 23(1): 41-47.
8. Voltarelli JC. Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabetes melito do tipo I. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2004; 26(1): 43-45.
9. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA: The Journal of the American

10. Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, Cintron M, Brusko TM, Wingard JR, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2041-2046.
11. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, Cintron M, Brusko TM, McGrail K et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care* 2011; 34(12):2567-2569.
12. Vanikar AV, Dave SD, Thakkar UG, Trivedi HL. Cotransplantation of adipose tissue derived insulin-secreting mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells: A novel therapy for insulin dependent diabetes mellitus. *Stem cells int.* 2010; 10:1-5.
13. Zhao Z, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, Li H, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Medicine* 2012; 10(3): 1-11.
14. Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL. Ex vivo generation of glucose sensitive insulin secreting mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue. *Indian J Endocrinol Metab.*2012; 16(11):1-9.
15. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Transplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales Sis San Navarra*2006;29(2): 219-234.
16. Couri EB, Voltarelli, JC. Potencial Role of Stem Cell Therapy in T1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(2): 407-415.
17. FAPERJ - Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. Células-tronco: promessa no tratamento contra a sílicose. 2009; Acesso em: 08/08/2012. Disponível em: <<http://www.faperj.br/>>.
18. Hosne AN Jr, Invitti AL, Buffolo E, Azevedo S, Rodrigues OJS, Stolf NG, et al. Refractory angina cell therapy (ReACT) involving autologous bone marrow cells in patients without left ventricular dysfunction : A possible role for monocytes. *Cell Transplantation: The Regenerative Medicine Journal* 2009; 18(12): 1299-1310.
19. Araújo JA, Araújo JA Filho, Ciorlin E, Greco OT, Ardito RV, Ruiz LP, et al. Utilização de células-tronco de medula óssea para tratamento de isquemia crítica do membro inferior. *J Vasc Bras.* 2006; 5(3): 209-214.
20. Ruiz MA, Ruiz LP, Lago MR, Maset A, Santos AB, Greco OT. O transplante de células-tronco hematopoéticas como opção no tratamento de doenças não hematológicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(1): 68-74.
21. Del Carlo RJ, Monteiro BS, Argolo Neto NM. Células-tronco e fatores de crescimento na reparação tecidual. *Ciênc vet trop.* 2008; 11(1): 167-169.
22. Bydlowski SP, Debes AA, Maselli LMF, Janz FL. Características biológicas das Células-Tronco mesenquimais. *Rev Bras Hematol Hemoter.*2009; 31(1): 25-35.
23. Del Carlo RJ. Células-Tronco: Células da Esperança. *Rev Conselho Federal de Medicina Veterinária* 2005; 35: 60-68.
24. Grinfeld S, Gomes RG. Células-Tronco: Um breve Estudo. *International Journal of*

Dentistry2004;3(1):324-329.

25. Mendes ML, Bittencourt HNS, Dusse LMS. Fontes de células no transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev Brasileira de Análises Clínicas*2010;42(1): 3-7.

26. Silva Jr FC, Odongo F, Dulley FL. Células-Tronco hematopoiéticas: Utilidades e Perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter*.2009; 31(1): 53-58.

27. Souza CF, Napoli P, Han SW, Lima VC, Carvalho AC. Células-tronco mesenquimais: células ideais para a regeneração cardíaca?. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2010; 18(3): 344-353.

28. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine Growth factor Rev Oxford*2005; 16(3): 369-376.

29. Gomes D. Células-tronco embrionárias: implicações bioéticas e jurídicas. *Bioethicos* 2007; 1(2):78-87.

30. Goes AP, Vieira MR., Liberatore JR. Diabetes mellitus tipo 1 no Contexto Familiar e Social. *Rev paul Pediatr*.2007; 25(2):124-128.

31. Souza FV, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. *Rev Ciências médicas e biológicas* 2003; 2(2):251-256.

32. Pereira LV. Células-tronco: promessas e realidade da terapia celular. *Cad Hist Ciênc*. 2009; 5(2): 49-56.

33. Acero L, Savaget P. Pesquisas com células-tronco no Brasil: perspectivas do progresso científico e dos conhecimentos especializados e leigos. *Rev Bras de Ciência tecnologia e sociedade* 2011; 2(2): 100-119.

34. Grotto AN Jr, Noronha JF. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003; 25(3): 169-172.

35. Azevedo W, Ribeiro MC. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. *Medicina, Ribeirão Preto* 2000; 33: 381-389.

36. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4):315-317.

37. Grove E, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem cells* 2004; 22(4): 487-500.

38. Graf T. Differentiation plasticity of hematopoietic cells. *Blood* 2002; 99(9): 3089-3101.

39. Moore BE, Quesenberry PJ. The adult hemopoietic stem cell plasticity debate: idols vs new paradigms. *Leukemia* 2003; 17(7): 1205-1210.

40. Groos JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azeredo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46(1): 16-26.

41. Goés AP, Viera MR, Liberatore JR. Diabetes mellitus tipo 1 no contexto familiar e social. *Rev Paul Pediatr*. 2007; 25(2):124-128.

-
42. Nascimento R, Franco LJ, Gimeno SGA, Hirai AT, Ferreira SRG. Diabetes mellitus tipo 2: fatores preditivos na população nipo-brasileira. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47(5): 584-592.
43. Couri EB, Voltarelli JC. Potencial role of stem cell therapy in type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52(2): 407-415.
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil. Rev. Saúde Pública 2010; 44(4): 763-764.