

Aplicabilidade de Células-Tronco Mesenquimais e Renais no Tratamento De Nefropatias - Prospecção Tecnológica

Application of Mesenchymal and Renal Stem Cells in Kidney Diseases Treatment- A Exploration Technology

Dayseanny de Oliveira Bezerra¹; Elís Rosélia Dutra de Freitas Siqueira Silva²; Mirna Luciano Gois³; Yulla Klinger Pereira de Carvalho⁴; Aíla Alves Rocha Vieira⁵; Matheus Levi Tajra Feitosa⁶; Napoleão Martins Argôlo Neto⁷; Nádia Karina Guimarães de Souza⁸; Maria Acelina Martins de Carvalho⁹

^{1, 2, 5, 6, 7, 9}Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – PPGCA, Universidade Federal do Piauí – UFPI
Teresina/PI – Brasil

daysebez1@gmail.com; elisroselia@hotmail.com; ailarv@gmail.com; mtajra@gmail.com;
argolo_napoleao@ufpi.edu.br; mcelina@ufpi.edu.br

^{3, 4}Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO, Universidade Federal do Piauí – UFPI
Teresina/PI – Brasil

mirnagois@yahoo.com.br; yulla18@hotmail.com

⁸Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein – IEP
São Paulo/SP – Brasil
nadia.souza@einstein.br

Resumo

A doença renal crônica é considerada como problema de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, a incidência e a prevalência de falência de função renal estão aumentando; o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos. Desta forma, foi realizada uma prospecção tecnológica analisando quantitativamente patentes e artigos científicos em bases nacionais e internacionais de busca relacionados ao uso terapêutico de Células Tronco Mesenquimais (CTM), Células-Tronco Renais (CTR) e seus benefícios na reparação tecidual em doenças renais. O levantamento de dados para a realização da prospecção tecnológica ocorreu nas bases de depósito de patentes, Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Latipat e Espacenet. Foi também quantificado artigos científicos pesquisados nos bancos de dados PubMed, Science Direct, Web of Science e SCOPUS. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave – transplante renal; doenças renais; células-tronco mesenquimais; células-tronco renais; células progenitoras renais. Foram registrados todos os pedidos de depósitos de patentes e artigos científicos existentes até o presente período de pesquisa. Foi possível observar um número reduzido de patentes e artigos científicos quando feita a associação entre as palavras-chave demonstrando que esta área encontra-se com baixo índice de pesquisas, necessitando, portanto, de maior incentivo, pois o uso de células-tronco mesenquimais e células-tronco renais podem representar

uma terapia alternativa/coadjuvante para a recuperação do parênquima renal. Este estudo possibilitou identificar as principais áreas de depósito de pesquisas, assim como o crescente interesse de inovações nessa área.

Palavras-chave: terapia celular; doença renal; transplante.

Abstract

Chronic kidney disease is considered as a public health problem worldwide. In Brazil, the incidence and prevalence of renal failure are increasing; the prognosis is still poor and the disease treatment costs are very high. Thus, a technological prospecting quantitatively analyzing scientific patents and articles in national and international search bases related to the therapeutic use of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) was performed, cells Renais Trunk (CTR) and its benefits in tissue repair in kidney disease. Data collection for the realization of technological prospecting occurred in patent deposit bases, National Institute of Industrial Property (INPI), LATIPAT and Espacenet. It was also quantified scientific articles searched in the databases PubMed, Science Direct, Web of Science and Scopus. The survey was conducted using the keywords - kidney transplantation; kidney disease; mesenchymal stem cells; renal stem cells; renal progenitor cells. We recorded all requests for deposits of existing patents and scientific articles to the present period of research. It was possible to observe a small number of patents and scientific articles when made the association between the keywords demonstrating that this area is low search index, requiring therefore greater incentive, since the use of mesenchymal stem cells and renal stem cells may represent an alternative adjuvant therapy for the recovery of the renal parenchyma. This study identified the main areas of research of deposit, as well as the growing interest of innovations in this area.

Key-words: cell therapy; kidney disease; transplantation.

1. Introdução

A doença renal crônica é considerada como problema de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, a incidência e a prevalência de falência de função renal estão aumentando; o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos (BASTOS et al., 2010).

O transplante renal tornou-se o tratamento de escolha para um número significativo de pacientes com doença renal crônica terminal. Nas últimas décadas, os avanços nesse campo têm levado a uma redução significativa nas taxas de rejeição aguda e melhorias na sobrevivência de curto prazo de pacientes e enxertos. No entanto, os resultados ainda precisam melhorar no longo prazo, e a maioria das perdas ocorre devido a uma falha crônica do enxerto, principalmente rejeição crônica e morte com o enxerto funcional (ALENCASTRO et al., 2012).

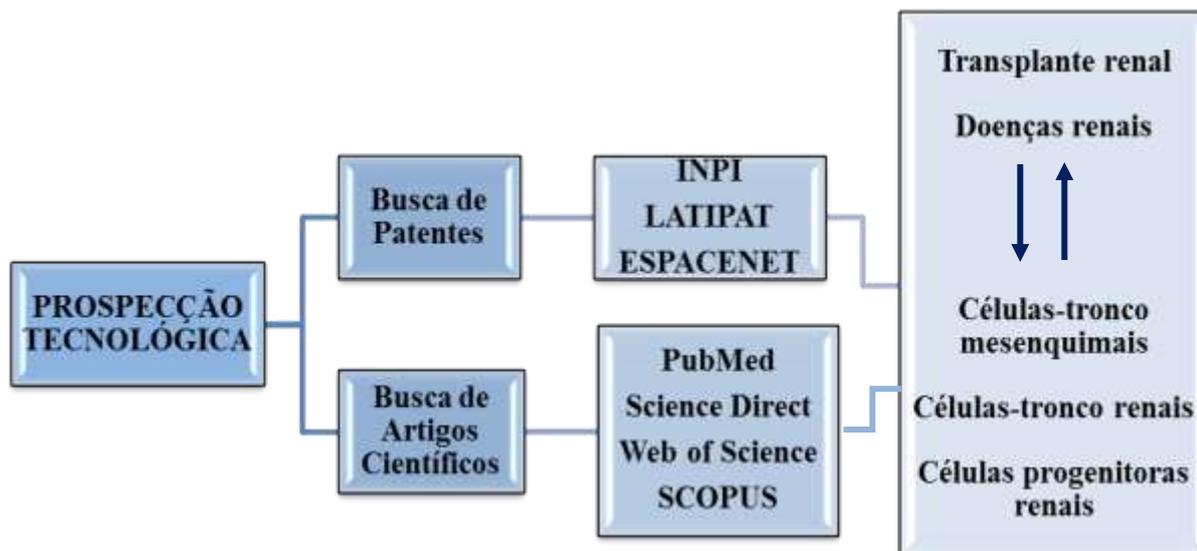
Ao longo das últimas décadas, os fatores que promovem a reparação da lesão renal são extensivamente investigados. Terapias celulares com células-tronco hematopoiéticas derivadas de medula óssea, células-tronco mesenquimais, células progenitoras endoteliais, e células-tronco derivadas de líquido amniótico têm sido altamente eficazes para o tratamento de insuficiência renal aguda ou crônica em animais (MAESHIMA et al., 2014).

Desta forma, foi realizada uma prospecção tecnológica analisando quantitativamente patentes e artigos científicos em bases nacionais e internacionais de busca relacionados ao uso terapêutico de Células Tronco Mesenquimais (CTM), Células Tronco Renais (CTR) e seus benefícios na reparação tecidual em doenças renais.

2. Metodologia

O levantamento de dados para a realização da prospecção tecnológica ocorreu nas bases de depósito de patentes, Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) que abrange o território brasileiro; Latipat de depósitos na Espanha e em países da América Latina; e Espacenet que compreende Estados Unidos, China, Japão, Coreia do Sul e Alemanha. Foi também quantificado artigos científicos pesquisados nos bancos de dados PubMed, Science Direct, Web of Science e SCOPUS. A pesquisa foi realizada no dia 02 de setembro de 2015, utilizando as palavras-chave – transplante renal; doenças renais; células-tronco mesenquimais; células-tronco renais; células progenitoras renais - (isolados e associados/ com e sem aspas / em inglês). Foram registrados todos os pedidos de depósitos de patentes e artigos científicos existentes até o presente período de pesquisa.

Figura 1 – Fluxograma do delineamento da pesquisa



3. Resultados e Discussão

A análise quantitativa de patentes (Tabela 1) sobre a aplicação de células-tronco mesenquimais e células-tronco renais como terapia alternativa em doenças renais, mostrou que a maior quantidade de patentes depositadas foi encontrada na base de dados Espacenet. Isto pode ser justificado possivelmente pelo fato da base citada englobar depósitos de patentes de países desenvolvidos que possuem histórico de uma política voltada para o desenvolvimento científico com apoio governamental e incentivo à propriedade tecnológica.

Tabela 1 – Número de patentes por palavras-chave e associação de palavras, recuperadas nas bases de INPI, Latipat e Espacenet

| PALAVRAS-CHAVE | INPI | Latipat | Espacenet |
|---|------|---------|-----------|
| Células progenitoras renais | 01 | 01 | 23 |
| “Células progenitoras renais” | 01 | 00 | 10 |
| Células-tronco mesenquimais | 00 | 12 | 3.402 |
| “Células-tronco mesenquimais” | 00 | 09 | 2.856 |
| Células-tronco renais | 02 | 01 | 79 |
| “Células-tronco renais” | 02 | 00 | 01 |
| Doença renal | 120 | 119 | 4.773 |
| “Doença renal” | 120 | 61 | 2.102 |
| Transplante renal | 16 | 29 | 460 |
| “Transplante renal” | 16 | 06 | 89 |
| Células progenitoras renais and doença renal | 00 | 00 | 01 |
| “Células progenitoras renais and doença renal” | 00 | 00 | 00 |
| Células progenitoras renais and transplante renal | 00 | 00 | 00 |
| “Células progenitoras renais and transplante renal” | 00 | 00 | 00 |
| Células-tronco renais and transplante renal | 01 | 01 | 02 |
| “Células-tronco renais and transplante renal” | 01 | 01 | 00 |
| Células-tronco renais and doença renal | 00 | 00 | 02 |
| “Células-tronco renais and doença renal” | 00 | 00 | 00 |
| Células-tronco mesenquimais and doença renal | 00 | 01 | 06 |
| “Células-tronco mesenquimais and doença renal” | 00 | 01 | 00 |
| Células-tronco mesenquimais and transplante renal | 00 | 01 | 02 |
| “Células-tronco mesenquimais and transplante renal” | 00 | 00 | 00 |

Palavras-chave em português (INPI) e em inglês (Latipat e Espacenet)

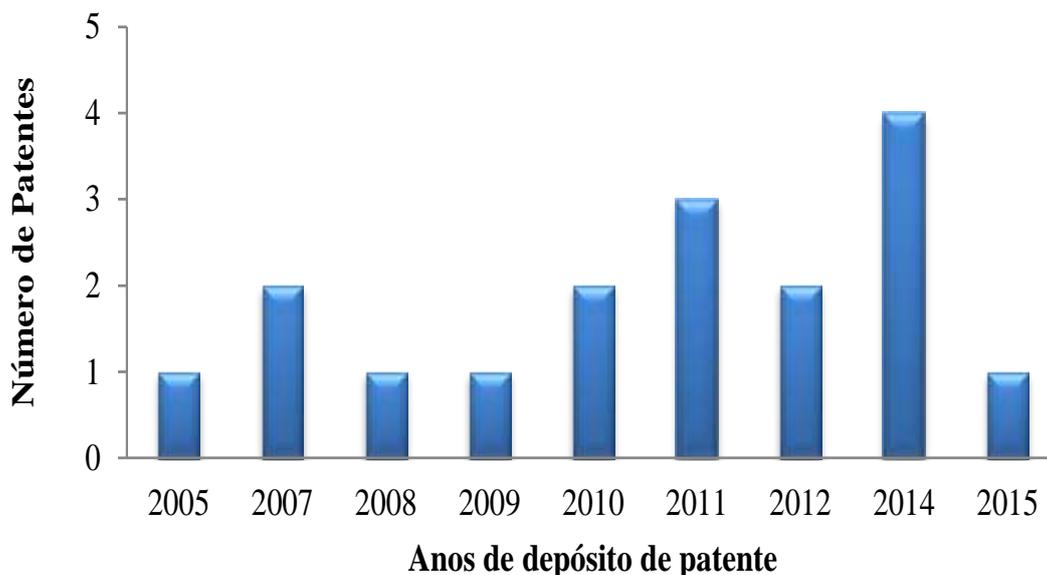
Nota-se que o maior número de patentes apresentou-se com o uso das palavras chave sem associação com outros termos; destacando-se o termo doença renal com 4.773 resultados, indicando assim a problemática da doença no âmbito social e sua importância clínica. A palavra-chave

células-tronco mesenquimais aparece como segundo termo com maior número de depósitos de patentes (3.402 patentes), no entanto, vale ressaltar que este termo apresenta-se com uso em diversas áreas da saúde humana e animal, e ainda com aplicações não restritas às nefropatias. Esta quantidade elevada de depósitos de patentes referente ao termo citado, mostra ainda quão crescente tem sido o número de pesquisas utilizando células-tronco mesenquimais na área da medicina regenerativa, apresentando-se como esperança para cura e tratamento de diversas doenças tidas por diversos estudiosos como incuráveis até o presente momento.

Conforme apresentado na tabela 1, quando utilizada à associação entre as palavras-chaves, não foram encontradas registros de patentes depositadas para o transplante renal e tratamento envolvendo células progenitoras em nenhuma das bases de dados. O baixo número de depósitos de patentes demonstra que esta área da pesquisa encontra-se ainda quase inexplorada necessitando, portanto, de maior estudo e conseqüentemente maior incentivo, porém por se tratar de células as pesquisas podem não ser patenteáveis o que justifica o aumento dos resultados quando feita a busca por artigos científicos.

O único resultado encontrado para a pesquisa da palavra-chave “células progenitoras renais and doença renal” apresentado na tabela 1 refere-se ao uso terapêutico e identificação desta população de células no parênquima renal e não sobre a aplicação das mesmas no tratamento de doenças renais. Demonstrando assim, o fato destas células apresentarem alto poder de reparação e regeneração tecidual apresentados em diversos resultados de pesquisas pode representar uma terapia alternativa aos transplantes renais, podendo promover a recuperação do tecido lesado, no caso, o parênquima renal. Na figura 2 podemos observar que houve evolução dos pedidos de patentes na última década sobre o tema discutido, sendo 2014 o ano de maior número de patentes indicando o notório aumento do interesse de processos e/ou produtos para doença renal, a diminuição no ano de 2015 se deve ao fato que a busca foi realizada no período até setembro, portanto não totalizando todos os pedidos do ano.

Figura 2 – Evolução anual de pedidos de depósitos de patentes referentes ao uso de células-tronco mesenquimais, progenitoras renais ou renais em doença e transplante renal na base de dados INPI, Latipat e Espacenet



Na Tabela 2, verifica-se o número de publicações científicas utilizando as mesmas palavras-chaves na pesquisa no banco de dados de patentes em quatro sites de busca de artigos científicos. O número de artigos publicados utilizando a palavra “células-tronco mesenquimais” aparece em primeiro lugar, quando comparada com o termo “células-progenitoras renais” que aparece em segundo lugar, e “células-tronco renais” que aparece em última colocação quando comparada com os demais termos citados acima. Nota-se ainda que a Science Direct foi a base de artigos científicos que mais divulgou pesquisas relacionadas e as palavras-chaves “doença renal” “e transplante renal” apresentam elevados números de artigos científicos publicados nas quatro bases científicas pesquisadas indicando assim, quão problemática é esta área da medicina, e consequentemente muito pesquisada e estudada, visando futuramente a cura e tratamento desse tipo de doença. Pub Med e Science Direct foram os sites que mais publicaram artigos científicos utilizando essas duas palavras-chaves.

Quando feita a associação entre as palavras-chaves utilizadas na pesquisa, verificou-se que o maior número de artigos científicos publicados apareceu com o uso do termo “células-tronco renais and doença renal” apresentando 23.328 publicações na base Science Direct. Esta base de dados foi responsável também por apresentar o maior número de artigos publicados relacionadas às outras palavras-chaves associadas como apresentado na Tabela 2.

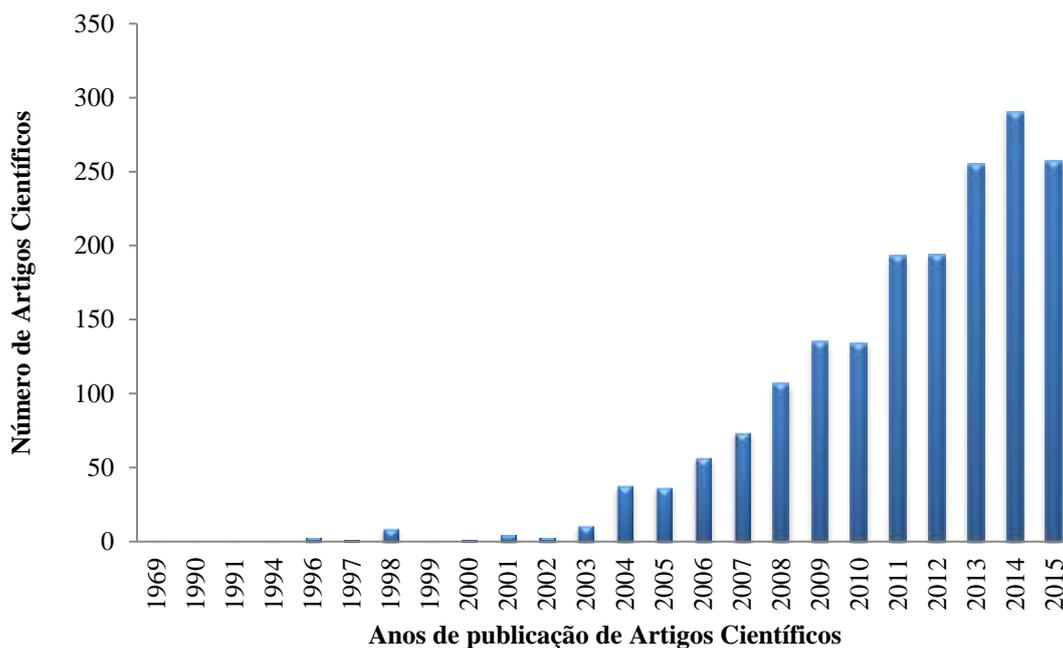
Tabela 2 – Número de artigos científicos por palavras-chave e agrupamento de palavras, recuperadas nas bases de artigos Science Direct, Web of Science, SCOPUS e PubMed

| Palavras-chave | Web of Science | PubMed | Science Direct | SCOPUS |
|---|----------------|---------|----------------|---------|
| Células progenitoras renais | 92.243 | 3.279 | 15.906 | 1.366 |
| “Células progenitoras renais” | 92 | 57 | 159 | 79 |
| Células-tronco mesenquimais | 70.563 | 45.577 | 54.336 | 44.907 |
| “Células-tronco mesenquimais” | 51.935 | 25.145 | 31.875 | 37.326 |
| Células-tronco renais | 7.996 | 4.493 | 50.346 | 5.687 |
| “Células-tronco renais” | 81 | 0 | 5 | 128 |
| Doença renal | 299.913 | 508.511 | 415.342 | 428.745 |
| “Doença renal” | 80.192 | 41.334 | 81.505 | 163.612 |
| “Transplante renal” | 59.468 | 105.991 | 89.356 | 61.069 |
| Transplante renal | 20.571 | 85.227 | 22.762 | 16.901 |
| Células progenitoras renais and doença renal | 876 | 1.673 | 8.012 | 591 |
| “Células progenitoras renais and doença renal” | 11 | 8 | 84 | 19 |
| Células progenitoras renais and transplante renal | 164 | 954 | 3.720 | 73 |
| “Células progenitoras renais and transplante renal” | 2 | 0 | 17 | 0 |
| Células-tronco mesenquimais and doença renal | 1.051 | 670 | 8.331 | 861 |
| “Células-tronco mesenquimais and doença renal” | 171 | 71 | 682 | 304 |
| Células-tronco mesenquimais and transplante renal | 304 | 550 | 4.065 | 117 |
| “Células-tronco mesenquimais and transplante renal” | 17 | 8 | 217 | 20 |
| Células-tronco renais and doença renal | 4.285 | 1.550 | 23.328 | 2.773 |
| “Células-tronco renais and doença renal” | 14 | 14 | 77 | 43 |
| Células-tronco renais and transplante renal | 718 | 921 | 9.710 | 694 |
| “Células-tronco renais and transplante renal” | 2 | 3 | 20 | 5 |

Palavras-chave em inglês

O alto número de publicações na última década (Figura 3), apresentadas na associação entre os termos, mostra o quanto pesquisada e promissora é esta área da medicina regenerativa, ao passo que muitos pesquisadores têm apostado no uso das células-tronco como forma alternativa para tratamento das doenças renais, surgindo também como candidatos promissores na imunoterapia celular para os transplantes de órgãos sólidos (CASIRAGHI et al., 2012). A sua utilização constitui uma das principais abordagens de engenharia tecidual com caráter regenerativo, podendo promover reparação do parênquima renal e melhora a sua função, possuindo capacidade renoprotetora. Ainda, possuem propriedades antiinflamatória, imunomoduladora e expressam fatores de crescimento que são alvo de múltiplas cascatas nos mecanismos das nefropatias (ZHU et al., 2013).

Figura 3 – Evolução anual da publicação de artigos científicos referentes ao uso de “células-tronco mesenquimais”, “células progenitoras renais” ou “células-tronco renais” diretamente relacionadas no “transplante renal” ou “doença renal” nas bases de dados Web of Science, PubMed, Science Direct e SCOPUS



Pode-se notar nas bases de pesquisas de artigos científicos que a busca com as palavras-chaves - transplante renal e doença renal - apresentaram maiores resultados e que a utilização de aspas em todas as palavras-chaves reduziu a quantidade de artigos encontrados, o que demonstra ser um filtro para resultados estritamente relacionados ao tema.

E em se tratando de células-tronco/progenitoras renais em associação á doença renal observa-se número significativo na base Science Direct (23.328), estas células cultivadas in vitro a partir do isolamento de tecido renal, demonstram ser uma fonte alternativa em potencial para a reparação e tratamento da insuficiência renal (GUPTA et al., 2006). Os eventos moleculares que definem o processo de regeneração são supostamente baseado na repetição do processo de nefrogênese. Elas podem ser consideradas boas candidatas futuras para terapias baseadas em células para melhorar a regeneração na doença renal progressiva (SALLUSTIO et al., 2015).

4. Conclusão

Este estudo possibilitou identificar as principais áreas de depósito de pesquisas, assim como o crescente interesse de invenções nessa área. A busca de terapias eficazes para doenças degenerativas, especificamente renais, constitui tema de grande relevância para a área da saúde pública e financeira do país, uma vez que o tratamento dialítico e de transplante do órgão não é suficiente para a demanda de pacientes e implica em altos insumos para o governo. Desta forma,

pretende-se dar continuidade à pesquisa de modo a subsidiar tratamentos alternativos e/ou coadjuvantes que sejam eficazes levando à diminuição da lista de espera por doação de rins.

Referências

- ALENCASTRO, Mariana Gascue et al. Avaliação da síndrome metabólica e suas associações com inflamação e função do enxerto em pacientes receptores de transplante renal. *Jornal brasileiro de nefrologia*. Rio de Janeiro. Vol. 35, n. 4 (out./dez. 2013), p. 299-307, 2013.
- BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*, v. 56, n. 2, p. 248-53, 2010.
- CASIRAGHI, F. et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 12, n. 9, p. 2373-2383, 2012.
- GUPTA, S. et al. Isolation and characterization of kidney-derived stem cells. *Journal of American Society of Nephrology*, v. 17, 3028–3040p, 2006.
- MAESHIMA, Akito; NAKASATOMI, Masao; NOJIMA, Yoshihisa. Regenerative medicine for the kidney: Renotropic factors, renal stem/progenitor cells, and stem cell therapy. *BioMed research international*, v. 2014, 2014.
- SALLUSTIO, Fabio; SERINO, Grazia; SCHENA, Francesco Paolo. Potential Reparative Role of Resident Adult Renal Stem/Progenitor Cells in Acute Kidney Injury. *BioResearch open access*, v. 4, n. 1, p. 326-333, 2015.
- ZHU, X. Y.; LERMAN, A.; LERMAN, L.O. Concise Review: Mesenchymal Stem Cell Treatment for Ischemic Kidney Disease. *Stem Cells Regenerative Medicine*, v. 31, n. 9, 2013.

Recebido em: 26/04/2016

Aprovado em: 17/03/2020