

## EXPLORING iPSCs IN NEUROSCIENCE: challenges and opportunities for regenerative medicine

## EXPLORANDO iPSCs NA NEUROCIÊNCIA: desafios e oportunidades para a medicina regenerativa

Souza, Leticia Rocha Quintino<sup>1</sup>; Loss, João Victor <sup>2</sup>; Botelho, Amanda Araujo<sup>2</sup>; ; Martins, Robertta Silva<sup>3</sup>.

### ABSTRACT

The use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) in 21st-century neuroscience presents significant promises and challenges. These cells, reprogrammed from adult somatic cells, have the potential to model neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis, allowing for a deeper understanding of the underlying pathological mechanisms. Furthermore, iPSCs offer opportunities for the development of new therapies, including drug screening and cell therapy, aimed at correcting genetic defects and restoring neuronal function. However, the use of iPSCs in neuroscience faces various technical, scientific, and ethical challenges. Efficient differentiation of iPSCs into specific cell types of the central nervous system, reproducibility of results, and ensuring the safety of iPSC-based therapies are some of the critical issues that need to be addressed. Additionally, ethical concerns related to the origin of cells and genetic manipulation must be carefully considered. Despite these challenges, significant advances have been made in creating more sophisticated cellular models, such as brain organoids, which recapitulate complex features of the developing human brain and diseases. Integration of multidisciplinary approaches, such as artificial intelligence and big data, can also provide valuable insights to advance the understanding and treatment of neurological diseases. In summary, iPSCs represent a powerful tool in modern neuroscience, offering new opportunities to elucidate the mechanisms of neurodegenerative diseases and develop more effective therapies. However, ongoing efforts are necessary to overcome the technical, scientific, and ethical challenges associated with their use.

**Keywords:** Induced pluripotent stem cells (iPSCs); neuroscience; neurodegenerative diseases; disease modeling.



NEUROCIÊNCIAS & SOCIEDADE

### RESUMO

O uso de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) na neurociência do século 21 apresenta promessas e desafios significativos. Essas células, reprogramadas a partir de células somáticas adultas, têm o potencial de modelar doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, permitindo uma compreensão mais profunda dos mecanismos patológicos subjacentes. Além disso, as iPSCs oferecem oportunidades para o desenvolvimento de novas terapias, incluindo a triagem de medicamentos e a terapia celular, visando corrigir defeitos genéticos e restaurar a função neuronal. No entanto, o uso de iPSCs na neurociência enfrenta diversos desafios técnicos, científicos e éticos. A diferenciação eficiente das iPSCs em tipos celulares específicos do sistema nervoso central, a reprodutibilidade dos resultados e a garantia de segurança das terapias baseadas em iPSCs são algumas das questões críticas a serem abordadas. Além disso, preocupações éticas relacionadas à origem das células e à manipulação genética devem ser cuidadosamente consideradas. Apesar desses desafios, avanços significativos têm sido feitos na criação de modelos celulares mais sofisticados, como organoides cerebrais, que recapitulam características complexas do cérebro humano em desenvolvimento e em doenças. Integração de abordagens multidisciplinares, como inteligência artificial e big data, também pode oferecer insights valiosos para avançar na compreensão e tratamento de doenças neurológicas. Em suma, as iPSCs representam uma ferramenta poderosa na neurociência moderna, oferecendo novas oportunidades para elucidar os mecanismos das doenças neurodegenerativas e desenvolver terapias mais eficazes. No entanto, é necessário um esforço contínuo para superar os desafios técnicos, científicos e éticos associados ao seu uso.

**Palavras-chave:** Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs); neurociência; doenças neurodegenerativas; modelagem de doenças.

objetivo de promover uma sociedade mais saudável (Yuste, 2015).

A explosão de publicações científicas na área de neurociência reflete o avanço do campo. Por exemplo, a busca pela palavra "brain" no PubMed mostra um aumento significativo no número de artigos publicados, passando de 3000 por ano em 1960 para mais de 110000 em 2023 (Figura 1). Desta forma, com o avanço da tecnologia nesta área, tratamentos e diagnósticos direcionados a doenças específicas são desenvolvidos, como, por exemplo, no campo das doenças neurodegenerativas. Por exemplo, a descoberta de biomarcadores moleculares no sangue e no líquido cefalorraquidiano, assim como padrões de atividade cerebral, possibilitou ensaios de tratamentos preventivos e indicadores precoces da doença de Alzheimer (DA) (Mayberg, 2009). Além disso, estudos de associação genética têm identificado variantes genéticas associadas a transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia, revelando novos alvos terapêuticos (Buckner et al., 2005).

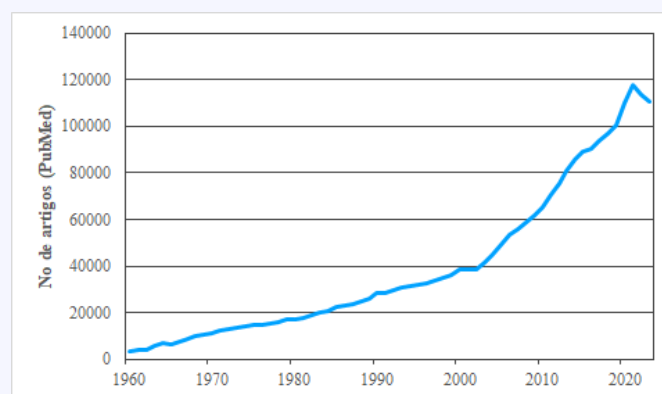


## INTRODUÇÃO

### Panorama da neurociência no século 21

Compreender o funcionamento do cérebro humano é um dos maiores desafios científicos da atualidade. Historicamente, a visão do cérebro evoluiu conforme os métodos científicos avançaram. No século XIX, por exemplo, estudos sobre pacientes com lesões cerebrais sugeriram que o cérebro era composto por centros especializados, como a "Área de Broca", responsável pela produção da fala (Markram, 2013). Já no século XX, a partir do desenvolvimento de técnicas de registro neurofisiológico, foi criada a "doutrina do neurônio" de Barlow, que destacou o neurônio como a unidade funcional e estrutural do sistema nervoso. Já nos anos 1980, a neuroimagem cognitiva permitiu uma visão modular da função cerebral, na qual diferentes regiões cerebrais integram-se para realizar operações complementares (Poldrack; Farah, 2015).

Contemporaneamente, a neurociência está passando por uma revolução tecnológica com o advento de novas ferramentas, como o sequenciamento de célula única e a edição genética com o sistema CRISPR/Cas9. Essas tecnologias oferecem uma visão muito mais complexa e detalhada do cérebro como uma rede dinâmica com múltiplos níveis de organização e integração entre as redes neurais (Neuroscience: Past and Future, 2018). Apesar de os métodos atuais ainda serem limitados para estudar a função cerebral em nível de organização extremamente minucioso, a neurociência está fazendo progressos notáveis na compreensão dos aspectos básicos da organização funcional do cérebro. Com isto, este conhecimento está sendo aplicado no desenvolvimento de novas terapias e drogas, com o



*Figura 1 - Número de artigos publicados e disponíveis no PubMed com a palavra "brain" no título entre 1960 e 2023. Fonte: Os autores.*

### Principais desafios e questões não resolvidas

O desenvolvimento de novas tecnologias no ramo da neurociência impactou diretamente na vida do ser humano. Com isso, surgem questões éticas, legais e sociais ligadas à utilização e aplicação destas novas ferramentas. Por exemplo, a crescente capacidade da neuroimagem de revelar aspectos profundos da psicologia individual, como estado de saúde, desempenho acadêmico e comportamento criminal, pode levar a abusos de privacidade e à discriminação (Takahashi; Yamanaka, 2006)

Tradicionalmente, a relação de causalidade na neurociência era estabelecida através da manipulação

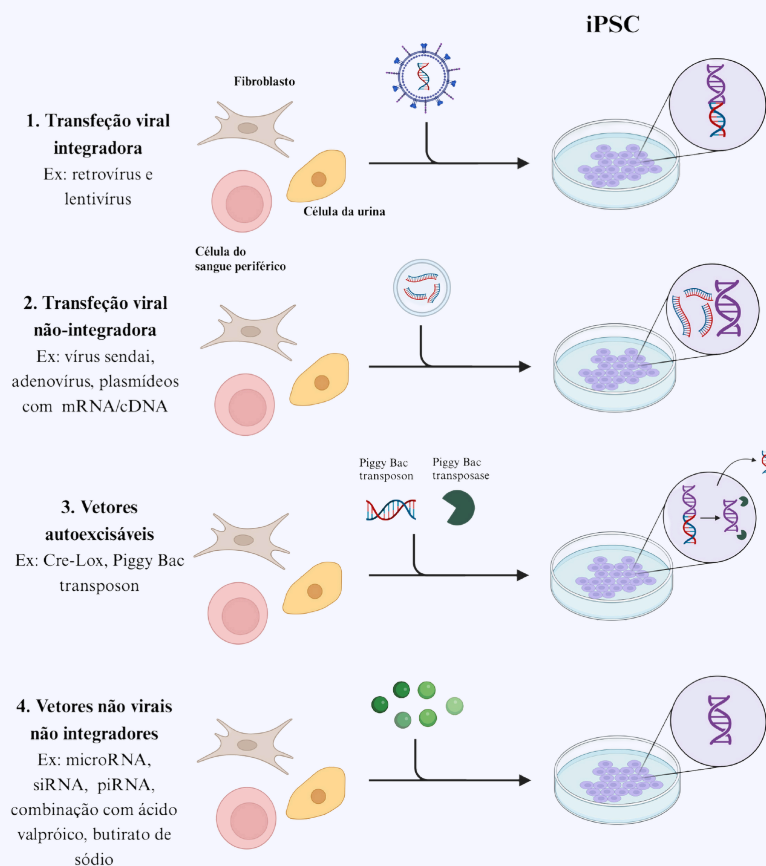
experimental de cérebros ou amostras de tecidos, acompanhadas de medições simultâneas das respostas. No entanto, devido a questões éticas e limitações técnicas, métodos invasivos em humanos são raramente viáveis. As limitações dos modelos animais também são uma preocupação, já que os experimentos são restritos e a translação para modelos clínicos humanos nem sempre é bem-sucedida. Como resultado, muitas empresas de pesquisa biomédica estão redirecionando seus recursos para áreas mais lucrativas da medicina, reduzindo a taxa de descoberta de novos fármacos e mantendo muitos tratamentos que remontam às décadas de 1980 e 1990 (Poldrack; Farah, 2015).

O principal sistema de modelo celular para a neurobiologia de mamíferos sempre foi a cultura primária de neurônios de roedores. Entretanto, nos últimos anos o uso de sistemas neurais humanos tem ganhado cada vez mais destaque devido ao uso de célulastronco de pluripotência induzida (iPSCs) (Takahashi; Yamanaka, 2006). Essas células permitem

a produção de diferentes tipos de células neurais humanas relevantes para o estudo e desenvolvimento de novas terapias (Papapetrou, 2016). A capacidade de gerar células humanas específicas a partir de iPSCs está revolucionando o campo da neurobiologia, proporcionando novos insights e avanços no tratamento de doenças neurodegenerativas como Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Doença de Huntington (DH), abordadas nesta revisão.

## Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)

Nas últimas duas décadas, a medicina regenerativa tem se expandido significativamente com o uso de células-tronco. Essas células indiferenciadas possuem um alto potencial de autorrenovação e diferenciação, podendo se transformar em diferentes tipos de células especializadas e estão presentes em tecidos



**Figura 2 - Principais formas de entrega de fatores para reprogramação celular.** Os vetores virais integradores foram os primeiros a serem utilizados para a geração de célulastronco. Com o avanço da pesquisa na área de iPSCs, métodos não-integradores foram desenvolvidos, como os vetores não-integradores, vetores autoexcisáveis e vetores não virais não integradores. Estas novas abordagens permitem maior eficácia e segurança na geração e utilização de iPSCs para pesquisas científicas e clínicas. Fonte: Criado com BioRender.com número de acordo: UM278GN10E.

embrionários, adultos e fetais, como medula óssea, sangue, gordura, polpa dentária, fluido amniótico e cordão umbilical (Kolios; Moodley, 2013). As células-tronco podem ser divididas didaticamente em totipotentes, pluripotentes e multipotentes, com base em seu potencial de diferenciação (Tian et al., 2023).

Marcos históricos no campo incluem a descoberta das células-tronco por Till e McCulloch em 1961, a clonagem de Dolly em 1996, e o isolamento das primeiras células-tronco embrionárias humanas em 1998. Em 2006, Yamanaka e colaboradores descobriram que apenas quatro fatores de transcrição eram necessários para reprogramar fibroblastos de camundongos para um estado pluripotente, um avanço que lhe conferiu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2012 (Stadtfeld; Hochedlinger, 2010).

Inicialmente, vetores virais eram usados para a entrega de fatores de reprogramação, mas a integração viral dos genes pode causar alterações genômicas indesejadas. Tecnologias recentes têm avançado na reprogramação não-integradora e na maximização da eficiência, utilizando vetores não virais, fatores genéticos, moléculas sinalizadoras e microRNAs para melhorar a reprogramação (Figura 2) (Liu et al., 2020). Desafios acerca da reprogramação de iPSCs ainda persistem, principalmente em relação à diferenciação e proliferação celular.

As iPSCs oferecem um potencial significativo para a medicina personalizada, pois podem ser obtidas a partir de diferentes tecidos somáticos adultos e reprogramadas para gerar células específicas de tecidos desejados (Larijani et al., 2017). Além disso, iPSCs podem ser derivadas de pacientes individuais, o que minimiza a rejeição imunológica em transplantes autólogos (Doss; Sachinidis, 2019).

Outro importante benefício das iPSCs é a possibilidade de modelar doenças *in vitro*, uma vez que alguns subtipos de células podem ser reprogramados diretamente para gerar células que são comprometidas ou destruídas em processos patológicos, como na ELA, e AVC, bem como modelos de células sujeitas a processos degenerativos na DA e DP. Os modelos de iPSC fenotípicas de doenças podem ser usados para recapitular mecanismos patológicos e investigar terapias candidatas de substituição de drogas, genética e celular (Suh, 2017).

Por fim, a tecnologia de células-tronco pode ser usada em conjunto com ferramentas de edição genômica, como o sistema CRISPR/Cas9 a fim de se estabelecer um sistema de modelagem de desenvolvimento neural

de mamíferos, com, por exemplo, a formação de organoides cerebrais. À medida que a tecnologia iPSC avança, vários tipos celulares diferenciados a partir de iPSCs derivadas de pacientes foram estabelecidos em sistemas de cultura bidimensionais (2D) e tridimensionais (3D) para modelagem de doenças e testes de medicamentos (Costamagna; Comi; Corti, 2021).

## **DESAFIOS NA NEUROCIÊNCIA E A CONTRIBUIÇÃO DAS iPSCs**

### **Modelagem de doenças complexas**

A neurociência enfrenta desafios significativos, como a modelagem de doenças complexas devido à heterogeneidade das condições neurodegenerativas e às limitações dos modelos animais (Dawson; Golde; Lagier-Tourenne, 2018). As iPSCs surgem como uma solução, permitindo a modelagem de doenças a partir de tecidos somáticos de pacientes, refletindo mais fielmente a patologia humana (Liu et al., 2020). Elas têm sido fundamentais na investigação de doenças como DA, DP, DH, atrofia espinocerebelar (SCA), atrofia muscular espinhal (SMA), entre outras, proporcionando insights sobre os mecanismos da degeneração neuronal (Chang et al., 2020).

### **Compreensão dos mecanismos moleculares e celulares**

As iPSCs também são cruciais para avançar na compreensão dos mecanismos patológicos do SNC. Durante o surto de Zika, por exemplo, elas ajudaram a desvendar a associação entre o vírus e a microcefalia (Qian et al., 2017). Além disso, foram essenciais para estudar patologias amiloides e a hiperfosforilação de tau em casos de Alzheimer (Raja et al., 2016), e anomalias na excitabilidade neuronal e na sinaptogênese, fornecendo uma plataforma para estudar a hiperexcitabilidade característica da epilepsia (Higurashi et al., 2013).

### **Variabilidade genética e medicina de precisão**

A criação de iPSCs a partir de indivíduos com diferentes perfis genéticos permite uma abordagem personalizada na modelagem de doenças e no teste de tratamentos. iPSCs de pacientes com esquizofrenia mostraram

variações fenotípicas e na resposta a antipsicóticos, destacando a importância da medicina de precisão, onde as terapias podem ser ajustadas para atender às especificidades genéticas de cada paciente (Brennan et al., 2014).

## Desenvolvimento de novas terapias

As iPSCs têm sido eficazes na triagem de fármacos e no desenvolvimento de novas terapias, visando a inibição de vias sinalizadoras e compostos neuroprotetores

(Imamura et al., 2017). Além disso, terapias celulares e a edição genética, usando ferramentas como CRISPR-Cas9, têm mostrado potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a ELA e a DP, abrindo novas possibilidades para a medicina regenerativa e de precisão (Haenseler; Rajendran, 2019).

## EXEMPLOS DE APLICAÇÕES EM DOENÇAS ESPECÍFICAS

### Doença de Alzheimer (DA)

A DA, uma doença neurodegenerativa progressiva, é caracterizada por deterioração mental, inicialmente afetando a memória e depois outras funções cognitivas (Scheltens et al., 2021). A fisiopatologia da DA é caracterizada por placas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares, além da agregação de tau, ambos relacionados espacialmente e temporalmente com a neurodegeneração e início da manifestação clínica da doença (Garcia-Leon et al., 2020). Apesar dos esforços para maior compreensão da doença e descoberta de medicamentos, ensaios clínicos envolvendo  $A\beta$  e tau em modelos animais transgênicos têm sido frustrados ao serem trasladados para pacientes humanos (Liu; Yang; Zhao, 2020). Nos últimos anos, protocolos para outros tipos celulares além dos neurônios, bem como sistemas de co-cultura em 3D ou culturas de organoides, foram desenvolvidos. Isso nos permitiu investigar redes celulares complexas e recriar uma patologia mais próxima dos cérebros com DA, como a agregação de  $A\beta$ , algo que os sistemas de cultura 2D convencionais não conseguem (Barak et al., 2022).

### Doença de Parkinson (DP)

A DP é caracterizada por déficits motores e sintomas não-motores, resulta da perda de neurônios dopaminérgicos (Torrent et al., 2015). iPSCs permitem modelar a DP em humanos, oferecendo uma plataforma para a triagem de medicamentos e terapias personalizadas (Stoddard-Bennett; Pera, 2019). Estudos mostraram que neurônios dopaminérgicos derivados de iPSCs com mutações associadas à DP exibem vulnerabilidade aumentada ao estresse oxidativo (Schöndorf et al., 2014). A tecnologia iPSC também possibilita o transplante celular como potencial terapia, com ensaios clínicos em andamento (Stoddard-Bennett; Pera, 2019).

### Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

A ELA é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em paralisia e morte (Hardiman et al., 2017). As iPSCs têm sido usadas para modelar ELA, permitindo a investigação das mutações genéticas e dos mecanismos celulares associados à doença. Estudos com iPSCs revelaram

estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações no retículo endoplasmático em neurônios motores derivados de pacientes de ELA com mutação no gene SOD1 (Kiskinis et al., 2014). Esses modelos são fundamentais para o avanço na triagem de novos compostos terapêuticos e para a medicina personalizada.

### Doença de Huntington (DH)

DH é um distúrbio neurodegenerativo hereditário, marcado por movimentos involuntários, declínio cognitivo e alterações psiquiátricas, causado por uma expansão anormal de repetições CAG no gene da proteína huntingtina (HTT) (Kim et al., 2021). iPSCs têm sido usadas para modelar a DH, revelando disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e agregação de huntingtina mutante (Kaye; Reisine; Finkbeiner, 2022). Estudos também mostraram que a mutação no gene HTT afeta a regulação gênica e a função celular em neurônios derivados de iPSCs, contribuindo para a neurodegeneração (Lim et al., 2017). iPSCs permitem a triagem de drogas e a avaliação de terapias gênicas, como a correção da mutação com CRISPR/Cas9, oferecendo novos caminhos para o tratamento da DH (Xu et al., 2017).

## DESAFIOS TÉCNICOS E CIENTÍFICOS

### Reprogramação e diferenciação

O aperfeiçoamento das técnicas de reprogramação celular é essencial para aumentar a eficiência e a qualidade das iPSCs geradas. Durante o processo de reprogramação, as células somáticas são induzidas a um estado pluripotente através da introdução de fatores específicos, mas esse processo ainda é ineficiente e propenso a variações. A heterogeneidade das células reprogramadas é um desafio considerável, pois nem todas as células atingem um estado pluripotente completo, e algumas podem reter marcas epigenéticas da célula original, o que pode afetar a sua diferenciação subsequente (Polo et al., 2012). Além disso, há o risco de mutações genéticas indesejadas que podem ocorrer durante a reprogramação, o que levanta preocupações sobre a segurança dessas células para aplicações terapêuticas.

A eficácia e a fidelidade da diferenciação das iPSCs em tipos celulares específicos são igualmente cruciais para suas aplicações na medicina regenerativa e na pesquisa de doenças. A diferenciação celular controlada é necessária para gerar tipos celulares específicos, como neurônios ou células cardíacas, mas a dificuldade em alcançar uma diferenciação consistente e precisa limita o uso das iPSCs em tratamentos clínicos (Shi et al., 2016). A variação na eficiência de diferenciação pode resultar em misturas de diferentes tipos de células, o que é inadequado para terapias celulares precisas. Portanto, há uma necessidade urgente de refinamento das metodologias de diferenciação para garantir a produção de populações celulares homogêneas e funcionais.

### Escalabilidade e reprodutibilidade

A escalabilidade na produção de iPSCs é um dos maiores desafios técnicos para a sua aplicação em larga escala. Para que as iPSCs sejam viáveis em terapias clínicas, é necessário produzir grandes quantidades de células de alta qualidade, mantendo sua pluripotência e viabilidade ao longo do tempo. No entanto, a expansão em larga escala pode comprometer essas características, resultando em células que não se comportam de maneira consistente em estudos experimentais ou em aplicações clínicas. Além disso, a produção de grandes lotes de iPSCs aumenta o risco de contaminação e de alterações genéticas indesejadas, o

que pode comprometer a segurança das células para uso terapêutico.

A reprodutibilidade dos resultados obtidos com iPSCs entre diferentes laboratórios e experimentos é outro obstáculo significativo. A variabilidade entre os protocolos utilizados por diferentes grupos de pesquisa pode levar a resultados inconsistentes, dificultando a comparação de estudos e a validação de descobertas (Volpato & Webber, 2020). O desenvolvimento de protocolos padronizados e robustos é essencial para minimizar essa variabilidade. Além disso, é necessário implementar controles de qualidade rigorosos em todas as etapas da produção e utilização das iPSCs, desde a reprogramação até a diferenciação e a aplicação terapêutica, para garantir a consistência e a confiabilidade dos resultados.

### Edição genética e manipulação celular

A edição genética de iPSCs utilizando tecnologias como CRISPR/Cas9 tem permitido avanços significativos na correção de mutações genéticas e na modificação de características celulares para fins de pesquisa e terapia. Essa capacidade de manipular o genoma de maneira precisa permite não apenas a correção de mutações associadas a doenças genéticas, mas também a introdução de mutações específicas para criar modelos de doenças humanas. No entanto, o controle de precisão dessas edições genéticas continua sendo um desafio. A tecnologia CRISPR/Cas9, por exemplo, pode introduzir efeitos "off-target", onde mutações não intencionais ocorrem em regiões do genoma que não eram o alvo pretendido, o que pode ter consequências imprevisíveis (Hockemeyer & Jaenisch, 2016).

Além disso, a manipulação genética de iPSCs levanta questões sobre a estabilidade genética dessas células ao longo do tempo. Mesmo pequenas alterações no genoma podem afetar o comportamento celular, especialmente em aplicações clínicas onde a segurança é primordial. A estabilidade das células editadas precisa ser rigorosamente monitorada para garantir que as mutações introduzidas permaneçam estáveis e que não ocorram alterações adicionais durante a proliferação ou diferenciação das células. Esses desafios exigem o desenvolvimento de novas estratégias para aumentar a precisão das edições genéticas e para garantir que as iPSCs permaneçam geneticamente estáveis e seguras para uso terapêutico a longo prazo (Baghbaderani et al., 2016).

## Modelos 3D e organoides

O desenvolvimento e a utilização de organoides, especialmente organoides cerebrais, representam um avanço significativo para estudos de doenças complexas e do desenvolvimento humano. Organoides são estruturas tridimensionais derivadas de iPSCs que mimetizam a arquitetura e a função de órgãos específicos, como o cérebro, coração ou fígado. Eles oferecem uma plataforma poderosa para modelar doenças e testar novos tratamentos em um ambiente que reflete mais fielmente as condições *in vivo*. No entanto, a criação de modelos 3D que imitem com precisão a arquitetura e as funções dos órgãos humanos ainda enfrenta limitações técnicas significativas. Por exemplo, a falta de vasculatura nos organoides impede a replicação completa do microambiente celular, o que pode limitar sua funcionalidade e longevidade (Lancaster & Knoblich, 2014).

Para superar essas limitações, pesquisadores estão explorando a integração de tecnologias de bioimpressão 3D, que podem ajudar a construir estruturas mais complexas, incluindo a incorporação de componentes vasculares e imunológicos. Além disso, há esforços para melhorar a maturação dos organoides, já que muitos modelos atuais representam estágios iniciais do desenvolvimento, o que pode não ser representativo das condições adultas ou patológicas. A incorporação dessas melhorias poderia aumentar a relevância dos organoides como modelos de estudo e potencialmente como fontes de tecido para transplante, aproximando-se ainda mais das condições observadas em pacientes humanos (Matai et al., 2020).

## Questões éticas na pesquisa com iPSCs

As questões éticas na pesquisa com iPSCs continuam a ser uma área de intenso debate, refletindo as complexidades associadas ao uso de células humanas e à manipulação genética. A origem das iPSCs, muitas vezes derivadas de doadores humanos, levanta preocupações sobre o consentimento informado, especialmente no que diz respeito ao uso de células para fins que podem não ter sido antecipados no momento da doação. Além disso, a privacidade dos dados genéticos dos doadores deve ser rigorosamente protegida para evitar a exposição ou uso indevido dessas informações sensíveis (Aach et al., 2017). A pesquisa que envolve a criação de organoides cerebrais

também levanta questões éticas adicionais, à medida que esses modelos se tornam mais complexos e começam a exibir características associadas a sistemas nervosos em desenvolvimento.

Além dessas considerações, a manipulação genética das iPSCs para criar modelos de doenças ou para aplicações terapêuticas levanta preocupações éticas sobre os limites da intervenção humana no genoma. A possibilidade de criar organismos geneticamente modificados, mesmo em modelos experimentais, deve ser cuidadosamente considerada à luz de potenciais riscos e implicações sociais. A comunidade científica deve garantir que o avanço no campo das iPSCs seja acompanhado por uma reflexão ética profunda e contínua, que considere tanto os benefícios quanto os possíveis danos das tecnologias emergentes. A transparência e o engajamento com o público e os formuladores de políticas são essenciais para assegurar que o progresso científico ocorra de maneira responsável e com respeito às normas éticas (Moradi et al., 2019).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

### Inovações tecnológicas

A descoberta da pluripotência induzida resulta da integração de três avanços principais: a comprovação de que células diferenciadas retêm a informação genética das células embrionárias iniciais, o desenvolvimento de técnicas para derivar e estudar linhagens pluripotentes, e a identificação de fatores de transcrição que podem alterar o destino celular (Stadtfeld & Hochedlinger, 2010). Avanços na reprogramação celular têm permitido manipular o destino das células de forma promissora para a medicina regenerativa. Shinya Yamanaka demonstrou que a expressão forçada de certos genes pode transformar células somáticas em iPSCs, que são aplicadas na modelagem de doenças, descoberta de medicamentos e terapias celulares (Wang et al., 2023; Yamanaka, 2020).

A combinação de reprogramação com pequenas moléculas para modulação do destino celular é uma estratégia promissora. Produtos químicos e pequenas moléculas podem melhorar ou substituir fatores de reprogramação tradicionais e têm o potencial de avançar significativamente o campo da medicina regenerativa (Liu et al., 2020; Stadtfeld et al., 2008). A

reprogramação química, desenvolvida em 2013, permite induzir iPSCs a partir de coquetéis químicos, oferecendo novos caminhos para terapias farmacológicas e manipulação do destino celular (Hu et al., 2015; Li et al., 2015).

## Rumo à medicina personalizada

A medicina regenerativa, que combina engenharia e ciências da vida para curar ou substituir tecidos danificados, inclui abordagens como transplante de órgãos, engenharia de tecidos e terapia com células-tronco (Altyar et al., 2023; Mao; Mooney, 2015). As iPSCs são uma alternativa eticamente mais viável e prometem aplicações clínicas avançadas ao permitir a modelagem de doenças e potencialmente superar limitações de transplantes (Yamanaka, 2020). Modelos de doença usando iPSCs podem facilitar o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos para condições como esclerose lateral amiotrófica e diabetes (Stadtfield; Hochedlinger, 2010). Além disso, as iPSCs podem solucionar problemas de incompatibilidade em transplantes e permitir a correção de mutações, oferecendo promissoras perspectivas para terapia genética (Fus-Kujawa et al., 2021; Ohnuki; Takahashi, 2015).

## CONCLUSÃO

As células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) têm transformado a biomedicina, especialmente no tratamento de doenças neurológicas, permitindo a criação de modelos celulares humanos que replicam com precisão o comportamento de neurônios e outros tipos de células do sistema nervoso (Takahashi & Yamanaka, 2006). Esses modelos têm sido cruciais para a elucidação de mecanismos patológicos em doenças complexas, como Alzheimer e Parkinson, além de facilitar a triagem de drogas e o desenvolvimento de terapias personalizadas (Shi et al., 2016; Hockemeyer & Jaenisch, 2016).

O impacto futuro das iPSCs na pesquisa e tratamento de doenças neurológicas é promissor, com potencial central na criação de terapias regenerativas inovadoras e no desenvolvimento de novos tratamentos (Volpato & Webber, 2020). Modelos 3D mais avançados, como organoides cerebrais, também prometem avanços significativos na compreensão da fisiopatologia cerebral (Lancaster & Knoblich, 2014).

No entanto, realizar plenamente esse potencial exigirá

superar desafios como escalabilidade, reprodutibilidade e segurança genética (Aach et al., 2017). A colaboração interdisciplinar será essencial para o avanço do campo, com a expectativa de que as iPSCs continuem a proporcionar descobertas revolucionárias na neurociência, trazendo novas esperanças de cura para milhões de pessoas.

## REFERÊNCIAS

- ALTYAR, A. E. et al. Future regenerative medicine developments and their therapeutic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [s. l.], v. 158, p. 114131, 2023. Disponível em: Acesso em: 16 ago. 2024.
- AACH, J., LUNSHOF, J., IYER, E., & CHURCH, G. M. (2017). Addressing the ethical issues raised by synthetic human entities with embryo-like features. *ELife*, 6. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.20674>
- BARAK, M. et al. Human iPSC-Derived Neural Models for Studying Alzheimer's Disease: from Neural Stem Cells to Cerebral Organoids. *Stem cell reviews and reports*, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 792–820, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107767/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- BAGHBADERANI, B. A., SYAMAS, A., SIVAPATHAM, R., PEI, Y., MUKHERJEE, O., FELLNER, T., ZENG, X., & RAO, M. S. (2016). Detailed Characterization of Human Induced Pluripotent Stem Cells Manufactured for Therapeutic Applications. *Stem Cell Reviews and Reports*, 12(4), 394–420. <https://doi.org/10.1007/S12015-016-9662-8/TABLES/11>
- BRENNAND, K. et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2015 20:3, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 361–368, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201422>. Acesso em: 13 ago. 2024.
- BUCKNER, R. L. et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, [s. l.], v. 25, n. 34, p. 7709–7717, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16120771/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- CHANG, C. Y. et al. Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC)-Based Neurodegenerative Disease Models for Phenotype Recapitulation and Drug Screening.



Molecules, [s. l.], v. 25, n. 8, 2020. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7221979/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800815/). Acesso em: 13 ago. 2024.

COSTAMAGNA, G.; COMI, G. Pietro; CORTI, S. Advancing Drug Discovery for Neurological Disorders Using iPSC-Derived Neural Organoids. *International journal of molecular sciences*, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 1–21, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800815/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

DAWSON, T. M.; GOLDE, T. E.; LAGIER-TOURENNE, C. Animal Models of Neurodegenerative Diseases. *Nature neuroscience*, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 1370, 2018. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6615039/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052294/). Acesso em: 26 ago. 2024.

DOSS, M. X.; SACHINIDIS, A. Current Challenges of iPSC-Based Disease Modeling and Therapeutic Implications. *Cells*, [s. l.], v. 8, n. 5, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052294/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

FUS-KUJAWA, A. et al. Potential of Induced Pluripotent Stem Cells for Use in Gene Therapy: History, Molecular Bases, and Medical Perspectives. *Biomolecules*, [s. l.], v. 11, n. 5, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8151405/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052294/). Acesso em: 16 ago. 2024.

GARCIA-LEON, J. A. et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells as a Relevant Platform for Drug Screening in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 6867, [s. l.], v. 21, n. 18, p. 6867, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6867/htm>. Acesso em: 26 ago. 2024.

HAENSELER, W.; RAJENDRAN, L. Concise Review: Modeling Neurodegenerative Diseases with Human Pluripotent Stem Cell-Derived Microglia. *Stem Cells*, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 724–730, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1002/stem.2995>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HARDIMAN, O. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 1–19, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201771>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HIGURASHI, N. et al. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Molecular Brain*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 19, 2013. Disponível em:

[/pmc/articles/PMC3655893/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257690/). Acesso em: 13 ago. 2024. HU, W. et al. Direct Conversion of Normal and Alzheimer's Disease Human Fibroblasts into Neuronal Cells by Small Molecules. *Cell Stem Cell*, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 204–212, 2015. Disponível em: Acesso em: 15 ago. 2024.

HOCKEMEYER, D., & JAENISCH, R. (2016). Induced pluripotent stem cells meet genome editing. *Cell Stem Cell*, 18(5), 573. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2016.04.013>

IMAMURA, K. et al. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Science Translational Medicine*, [s. l.], v. 9, n. 391, 2017. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaf3962>. Acesso em: 13 ago. 2024.

KAYE, J.; REISINE, T.; FINKBEINER, S. Huntington's disease iPSC models—using human patient cells to understand the pathology caused by expanded CAG repeats. *Faculty Reviews*, [s. l.], v. 11, 2022. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9264339/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052294/). Acesso em: 13 ago. 2024.

KIM, A. et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 22, n. 16, p. 8363, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8394361/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052294/). Acesso em: 13 ago. 2024.

KISKINIS, E. et al. Pathways Disrupted in Human ALS Motor Neurons Identified Through Genetic Correction of Mutant SOD1. *Cell stem cell*, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 781, 2014. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4653065/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257690/). Acesso em: 13 ago. 2024.

KOLIOS, G.; MOODLEY, Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration; international review of thoracic diseases*, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 3–10, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257690/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

LANCASTER, M. A., & KNOBLICH, J. A. (2014). Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies. *Science*, 345(6194). [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1247125/ASSET/D8794BAA-40A0-43FF-901B-011021094BBA/ASSETS/GRAPHIC/345\\_1247125\\_F4.JPEG](https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1247125/ASSET/D8794BAA-40A0-43FF-901B-011021094BBA/ASSETS/GRAPHIC/345_1247125_F4.JPEG)

- LARIJANI, B et al. Personalized Regenerative Medicine. *Acta Medica Iranica*, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 144–149, 2017. Disponível em: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6212>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- LI, X. et al. Small-Molecule-Driven Direct Reprogramming of Mouse Fibroblasts into Functional Neurons. *Cell Stem Cell*, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 195–203, 2015. Disponível em: Acesso em: 15 ago. 2024.
- LIU, G. et al. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Reviews and Reports*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 3, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC6987053/>. Acesso em: 13 ago. 2024.
- LIM, R. G., SALAZAR, L. L., WILTON, D. K., KING, A. R., STOCKSDALE, J. T., SHARIFABAD, D., LAU, A. L., STEVENS, B., REIDLING, J. C., WINOKUR, S. T., CASALE, M. S., THOMPSON, L. M., PARDO, M., DÍAZ-BARRIGA, A. G. G., STRACCIAS, M., SANDERS, P., ALBERCH, J., CANALS, J. M., KAYE, J. A., ... Svendsen, C. N. (2017). Developmental alterations in Huntington's disease neural cells and pharmacological rescue in cells and mice. *Nature Neuroscience* 2017 20:5, 20(5), 648–660. <https://doi.org/10.1038/nn.4532>
- LIU, X. Y.; YANG, L. P.; ZHAO, L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease. *World journal of stem cells*, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 787–802, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952859/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- MAO, A. S.; MOONEY, D. J. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s. l.], v. 112, n. 47, p. 14452–14459, 2015. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1508520112>. Acesso em: 16 ago. 2024.
- MARKRAM, H. Seven challenges for neuroscience. *Functional Neurology*, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 145, 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3812747/>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- MATAI, I., KAUR, G., SEYEDSALEHI, A., MCCLINTON, A., & LAURENCIN, C. T. (2020). Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*, 226, 119536. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.119536>
- MAYBERG, H. S. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *The Journal of clinical investigation*, [s. l.], v. 119, n. 4, p. 717–725, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339763/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- MORADI, S., MAHDIZADEH, H., SARIC, T., KIM, J., HARATI, J., SHAHSAVARANI, H., GREBER, B., & MOORE, J. B. (2019). Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSCs): social, legal, and ethical considerations. *Stem Cell Research & Therapy* 2019 10:1, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13287-019-1455-Y>.
- NEUROSCIENCE: PAST AND FUTURE. *Neuron*, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 10–11, 2018. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0896627318302356/fulltext>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- OHNUKI, M.; TAKAHASHI, K. Present and future challenges of induced pluripotent stem cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, [s. l.], v. 370, n. 1680, 2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4633996/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- PAPAPETROU, E. P. Induced pluripotent stem cells, past and future. *Science (New York, N.Y.)*, [s. l.], v. 353, n. 6303, p. 991, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5234330/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- POLDRACK, R. A.; FARAH, M. J. Progress and challenges in probing the human brain. *Nature* 2015 526:7573, [s. l.], v. 526, n. 7573, p. 371–379, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature15692>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- POLO, J. M., ANDERSSON, E., WALSH, R. M., SCHWARZ, B. A., NEFZGER, C. M., LIM, S. M., BORKENT, M., APOSTOLOU, E., ALAEI, S., CLOUTIER, J., BAR-NUR, O., CHELOUFI, S., STADTFELD, M., FIGUEROA, M. E., ROBINTON, D., NATESAN, S., MELNICK, A., ZHU, J., RAMASWAMY, S., & HOCHEDLINGER, K. (2012). A Molecular Roadmap of Reprogramming Somatic Cells into iPSCs. *Cell*, 151(7), 1617–1632. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.11.039>
- QIAN, X. et al. Using brain organoids to understand Zika virus-induced microcephaly. *Development (Cambridge, England)*, [s. l.], v. 144, n. 6, p. 952, 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5358105/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

- RAJA, W. K. et al. Self-Organizing 3D Human Neural Tissue Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate Alzheimer's Disease Phenotypes. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 11, n. 9, 2016. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5021368/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921262/). Acesso em: 26 ago. 2024.
- SCHELTENS, P. et al. Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England), [s. l.], v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667416/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- SCHÖNDORF, D. C. et al. iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. *Nature communications*, [s. l.], v. 5, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905578/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- SHI, Y., INOUE, H., WU, J. C., & YAMANAKA, S. (2016). Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nature Reviews Drug Discovery* 16:2, 16(2), 115–130. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.245>
- STADTFELD, M. et al. Defining molecular cornerstones during fibroblast to iPSC cell reprogramming in mouse. *Cell stem cell*, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 230, 2008. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3538379/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18333379/). Acesso em: 26 ago. 2024.
- STADTFELD, M.; HOCHEDLINGER, K. Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications. *Genes & Development*, [s. l.], v. 24, n. 20, p. 2239, 2010. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2956203/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956203/). Acesso em: 26 ago. 2024.
- STODDARD-BENNETT, T.; PERA, R. R. Treatment of Parkinson's Disease through Personalized Medicine and Induced Pluripotent Stem Cells. *Cells*, [s. l.], v. 8, n. 1, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621042/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- SUH, W. A new era of disease modeling and drug discovery using induced pluripotent stem cells. *Archives of pharmacal research*, [s. l.], v. 40, n. 1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921262/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, [s. l.], v. 126, n. 4, p. 663–676, 2006. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0092867406009767/fulltext>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- TIAN, Z. et al. Introduction to stem cells. *Progress in molecular biology and translational science*, [s. l.], v. 199, p. 3–32, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678976/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- TORRENT, R. et al. Using iPSC Cells toward the Understanding of Parkinson's Disease. *Journal of clinical medicine*, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 548–566, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239346/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- VOLPATO, V., & WEBBER, C. (2020). Addressing variability in iPSC-derived models of human disease: guidelines to promote reproducibility. *Disease Models & Mechanisms*, 13(1). <https://doi.org/10.1242/DMM.042317>
- XU, X., TAY, Y., SIM, B., YOON, S. I., HUANG, Y., OOI, J., UTAMI, K. H., ZIAEI, A., NG, B., RADLULESCU, C., LOW, D., NG, A. Y. J., LOH, M., VENKATESH, B., GINHOUX, F., AUGUSTINE, G. J., & POULADI, M. A. (2017). Reversal of Phenotypic Abnormalities by CRISPR/Cas9-Mediated Gene Correction in Huntington Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*, 8(3), 619–633. <https://doi.org/10.1016/J.STEMCR.2017.01.022>
- WANG, J.; SUN, S.; DENG, H. Chemical reprogramming for cell fate manipulation: Methods, applications, and perspectives. *Cell Stem Cell*, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 1130–1147, 2023. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S1934590923002849/fulltext>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- YAMANAKA, S. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy—Promise and Challenges. *Cell Stem Cell*, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 523–531, 2020. Disponível em: Acesso em: 16 ago. 2024.
- YUSTE, R. From the neuron doctrine to neural networks. *Nature Reviews Neuroscience* 2015 16:8, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 487–497, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3962>. Acesso em: 26 ago. 2024.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores deste artigo, declaram não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

## AUTORES

1 Doutora em Ciências Médicas, Laboratório de Neurobiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

2 Graduando(a) em Ciências Biológicas (Modalidade Médica), Laboratório de Neurobiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

3 Doutora em Neurociências, Laboratório de Neurobiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

*Artigo aceito em 13 de setembro de 2024.*