

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Terapias celulares. Aplicações e perspetivas futuras

Mariana Gonçalves Simões

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Terapias celulares. Aplicações e perspetivas futuras

Mariana Gonçalves Simões

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia.

2024

Dedicatória /Agradecimentos

A conclusão, não só desta monografia, como também deste curso, não teria sido possível sem o apoio incondicional de algumas das pessoas mais importantes para mim.

À minha família, em especial aos meus pais e irmãos, que sempre estiveram do meu lado nos momentos mais difíceis. Cada palavra vossa de incentivo e de compreensão foram fundamentais ao longo de todo o meu percurso.

Ao meu namorado, por todo o apoio e paciência que teve comigo. Sem ti não teria sido a mesma coisa.

Aos meus avós, que apesar de já não se encontrarem mais entre nós, estiveram e estarão sempre presentes no meu pensamento. Sei que ficariam realmente felizes de me verem a atingir este objetivo. Um especial obrigada à minha avó, que ainda acompanhou uma parte desta etapa da minha vida e que sempre acreditou e torceu por mim.

Por último, mas não menos importantes, a todos os meus amigos, pelos momentos de alegria, descontração e companheirismo que trouxeram algum equilíbrio ao longo desta jornada.

Declaração de Integridade

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação das frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

A terapia celular é uma terapêutica relativamente recente e inovadora que se tem mostrado bastante útil no combate a doenças sem cura ou que necessitam de um ajuste no tratamento já existente. Esta nova abordagem, tal como o seu nome indica, faz uso de células que podem ter origem no próprio doente ou ser doadas por um dador.

Esta terapia envolve um processo complexo em todas as fases de colheita, fabrico, administração e pós administração e necessita de laboratórios com as melhores condições de equipamentos e de limpeza. Como tal, é de esperar que os custos associados a este tratamento sejam bastante elevados, já que estes englobam não só todas as fases abordadas anteriormente, mas também todo o investimento feito pela indústria na sua investigação.

Este é um dos principais desafios éticos que estas terapias enfrentam, já que poderão não permitir o acesso a todas as classes sociais, contribuindo para o aumento das desigualdades na saúde. Para além deste, existem outros desafios éticos, biológicos, de produção e regulatórios que devem ser tidos em conta para que haja cada vez mais uma evolução crescente deste ramo da medicina.

O foco desta monografia, numa primeira parte, consiste na explicação dos tipos de terapias celulares existentes e na caracterização dos diferentes tipos de células que podem ser utilizadas. De seguida, procede-se a uma explicação detalhada da terapia celular utilizada há mais tempo, o transplante de medula óssea, e de outro tipo de terapia celular mais recente que tem gerado bastante interesse, a utilização de células CAR-T.

Numa fase posterior, são abordadas diferentes aplicações das terapias celulares na prática clínica e é apresentado um quadro com as terapias aprovadas até aos dias de hoje pela EMA e pela FDA.

De forma a concluir esta monografia, foram abordadas questões como as perspetivas futuras destes tratamentos, bem como desafios que terão que ser ultrapassados, sem nunca deixar de falar das questões éticas que estão bastante envolvidas durante todo este processo.

Palavras-chave: terapias celulares; células CAR-T; transplante de medula óssea; células estaminais

Abstract

Cell therapy is a relatively recent and innovative therapeutic approach that has proven to be quite useful in fighting incurable diseases or those that require adjustments in existing treatments. As the name suggests, this new approach involves the use of cells that may originate from the patient themselves or be donated by a donor.

This therapy involves a complex process at all stages, including harvesting, manufacturing, administration, and post-administration, and requires laboratories with the best equipment and cleanliness conditions. As such, it is expected that the costs associated with this treatment will be quite high, as they encompass not only all the previously mentioned stages but also all the investment made by the industry in its research.

This is one of the main ethical challenges, as this therapies may not allow access to all patients, contributing to increased health inequalities. In addition, there are other ethical, biological, production, and regulatory challenges that must be considered to ensure the continued advancement of this branch of medicine.

The focus of this monograph, in the beginning, consists of explaining the types of existing cell therapies and characterizing the different types of cells that can be used. Next, a detailed explanation of the longest-used cell therapy, bone marrow transplantation, is provided, as well as another more recent cell therapy that has generated considerable interest: the use of CAR-T cells.

In a later stage, different applications of cell therapies in clinical practice are discussed, and a table of therapies approved to date by the EMA and FDA is presented.

To conclude this monograph, issues such as the future perspectives of these treatments are addressed, as well as challenges that will need to be overcome, always considering the ethical issues that are deeply involved throughout this process.

Keywords: cell therapies; CAR-T cells; bone marrow transplantation; stem cells

Abreviaturas, siglas e acrónimos

ACT - Transferência adotiva de células (*adoptive cell therapy*)

AFP – Alfa-fetoproteína

BCMA – Antígeno de maturação das células B (*B-cell maturation antigen*)

CAE – Antígeno carcinoembrionário (*Carcinoembryonic antigen*)

CAR – Recetor de antígeno quimérico (*Chimeric Antigen Receptor*)

cDNA – Ácido desoxirribonucleico complementar

CEs – Células Estaminais

CECs – Células Estaminais Cancerígenas

CEDACE – Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão

CTLA-4 – Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*)

DM – Diabetes Mellitus

EBMT - Sociedade Europeia de Transplantação de Sangue e Medula Óssea

EM – Esclerose Múltipla

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

FDA – *Food and Drug Administration*

FVE – Fração Vascular Estromal

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HLA - Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leucocyte Antigen*)

IPO – Instituto Português de Oncologia

IV - Intravenosa

LCM – Linfoma das células do manto

LF – Linfoma folicular

LGCB – Linfoma das grandes células B

LLA – Leucemia linfoblástica aguda

MHC – Complexo major de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)

NK – *Natural killer*

PD-1 – *Programmed Death 1*

PD-L1 – *Programmed Death Ligand 1*

r/r – Recidivante ou refratária

SNC – Sistema Nervoso Central

TILs – Linfócitos infiltradores de tumores (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*)

TMO – Transplante de medula óssea

UV - Ultravioleta

Índice:

1	Introdução.....	10
2	Objetivos	11
3	Materiais e Métodos	12
4	Terapias Celulares	13
4.1	Definição	13
4.2	Tipos de terapias celulares	14
4.2.1	Terapias celulares baseadas em células estaminais.....	14
4.2.1.1	Células estaminais cancerígenas	16
4.2.2	Terapias celulares baseadas em células não estaminais	16
4.3	Terapias Multicelulares	17
5	Transplante de medula óssea.....	18
6	Células CAR-T.....	22
7	Aplicações das terapias celulares	27
7.1	Terapias celulares em doenças hematológicas	27
7.2	Terapias celulares em doenças autoimunes.....	28
7.2.1	Esclerose Múltipla.....	28
7.2.2	Diabetes Mellitus tipo 1	29
7.3	Terapias celulares em lesões ósseas	31
7.3.1	Reparação de cartilagens - Osteoartrite.....	31
7.4	Terapias celulares no tratamento do cancro	33
7.4.1	Melanoma.....	33
7.5	Terapias celulares em doenças oftálmicas	34
7.5.1	Reparação da córnea.....	34
8	Terapias celulares aprovadas pela EMA e FDA	36
9	Perspetivas futuras.....	43
9.1	Desafios das terapias celulares	43
9.1.1	Segurança	43
9.1.2	Heterogeneidade funcional.....	44
9.1.3	Manutenção das atividades biológicas	44
9.1.4	Desafios de entrega	44
9.1.5	Desafios de produção	45
9.1.6	Desafios regulatórios.....	46
10	Desafios éticos.....	47
11	Conclusões e Perspetivas	49
	Referências Bibliográficas	50

Índice de Figuras:

Figura 1 - Diferentes tipos de terapias celulares e respetivas células	13
Figura 2 - Alterações na potência das CEs ao longo do desenvolvimento do organismo humano	15
Figura 3 - Esquema da estrutura de um CAR.....	23
Figura 4 - Processo envolvido na terapia com células CAR-T	24
Figura 5 - Via inibitória PD-1/PD-L1	25

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens da utilização do sangue do cordão umbilical	20
Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA	36
Tabela 3 - Terapias Celulares aprovadas pela EMA	41

1 Introdução

A terapia celular consiste na transferência de células autólogas ou alogénicas com objetivo terapêutico (1).

Se há alguns anos, este tipo de terapia consistia essencialmente em transplantes hematopoiéticos para o tratamento de doenças hematológicas, atualmente já pode ser aplicada também em outras áreas, tais como na terapêutica do cancro, de doenças autoimunes, de lesões ósseas, de lesões neurológicas, entre outras (2).

Esta é uma área que se encontra em constante evolução, sendo que, para além das terapias atualmente aprovadas, ainda há muitas outras em fase de investigação e, por isso, esta abordagem terapêutica constitui uma nova esperança, principalmente, para os doentes vítimas de doenças incuráveis até aos dias de hoje.

No entanto, é de referir que apesar das boas perspetivas e avanços significativos, ainda há um longo caminho a percorrer. Existem diversos problemas como considerações éticas, técnicas e económicas que não podem ser ignorados e devem ser tidos em conta da mesma forma que as questões científicas (2).

2 Objetivos

As terapias celulares têm revelado ter uma grande utilidade e um futuro promissor para o tratamento de diversas doenças. Esta é uma área que está em constante evolução e que tem vindo a dar uma nova esperança a muitos doentes que veem a sua vida afetada por múltiplas doenças incuráveis. Sendo assim, o objetivo desta monografia é analisar o potencial terapêutico das terapias celulares, bem como as suas aplicações e perspetivas futuras na prática clínica.

Na primeira parte, pretende-se dar uma explicação geral sobre os tipos de terapias celulares e no tipo de células que podem ser utilizadas. Posteriormente, são analisadas diferentes aplicações das terapias celulares e uma visão geral das que se encontram atualmente aprovadas por entidades como a EMA e FDA. Finalmente, são abordadas outras questões pertinentes como as perspetivas futuras e os desafios que estas ainda têm que enfrentar.

3 Materiais e Métodos

Esta monografia foi realizada entre janeiro e junho de 2024 e consiste numa revisão bibliográfica das terapias celulares aprovadas atualmente e de perspectivas futuras para este ramo da medicina.

Para a pesquisa de informação, recolheram-se artigos científicos com datas compreendidas entre os anos de 2019 até 2024, em bases de dados como o *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Scielo*. Foram também retiradas informações de bases de dados do Serviço Nacional de Saúde, FDA, EMA, *National Cancer Institute* (NCI) e *Euro Gene and Cell Therapy* (Euro GCT). Para além disso, foi necessário recorrer também a informações de jornais, como o *The New York Times*, Sic Notícias e Público, sendo que o artigo consultado no *The New York Times* é o único que não está inserido na janela temporal escolhida.

A colheita de dados foi feita com recurso a palavras-chave como: terapias celulares, células estaminais, transplante de medula óssea, células CAR-T, aplicações terapêuticas e perspectivas futuras. De seguida, procedeu-se a uma primeira leitura dos artigos, seleção dos artigos que poderiam acrescentar mais e da informação mais relevante de cada um.

4 Terapias Celulares

4.1 Definição

As terapias celulares são baseadas no transplante celular com o intuito de reparar ou substituir células ou tecidos danificados e idealizadas para parar o avanço de uma doença ou reverter o seu progresso, em vez de apenas controlar os seus sintomas (3).

As células que são transplantadas podem ser provenientes do próprio doente e, nesse caso, são denominadas de autólogas, ou podem ser provenientes de um dador da mesma espécie, sendo então designadas de células alogénicas (4).

Estas terapias podem ser baseadas em células estaminais (CEs) ou não estaminais e, são ainda categorizadas em terapias unicelulares se apenas utilizarem um único tipo dessas células, ou em terapias multicelulares se fizerem uso de pelo menos dois tipos celulares (4). A figura 1 ilustra os diferentes tipos de terapias celulares e as respetivas células utilizadas.

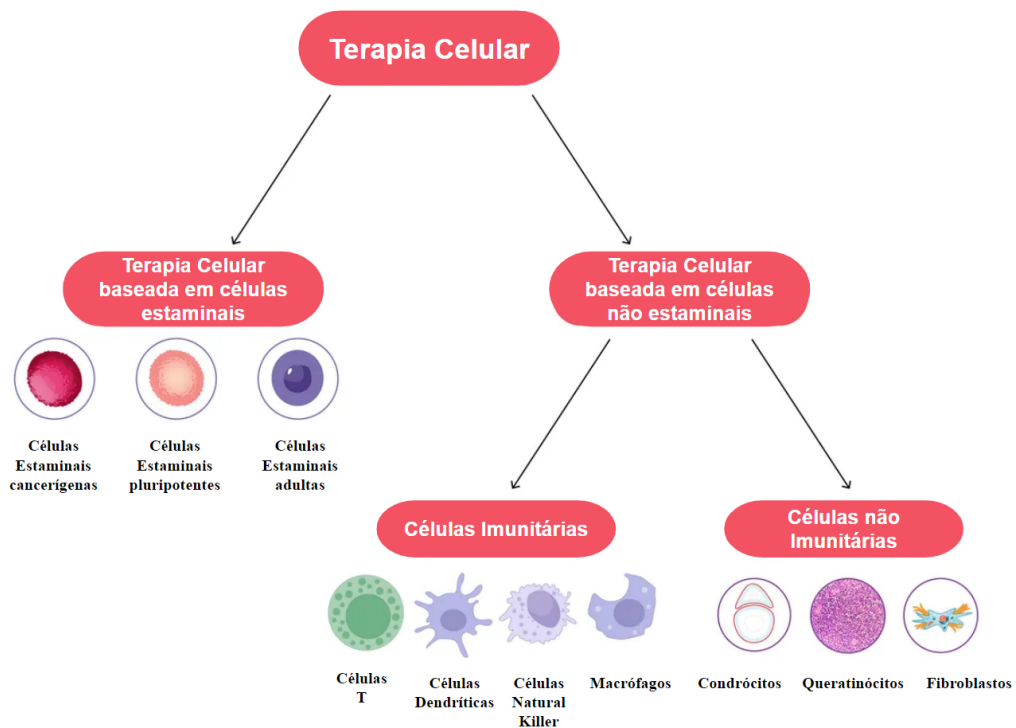


Figura 1 - Diferentes tipos de terapias celulares e respetivas células. Adaptado de (4).

4.2 Tipos de terapias celulares

4.2.1 Terapias celulares baseadas em células estaminais

As CEs são células não especializadas e de autorrenovação que têm a capacidade de se diferenciarem em diversos outros tipos de células mais especializadas (5).

Desde a formação do zigoto até à fase adulta existem uma série de estadios de diferenciação, sendo as células ordenadas da seguinte forma, por ordem crescente de grau de diferenciação:

1 – Células Totipotentes: São as células que possuem potencial de diferenciação mais elevado. São capazes de gerar todos os tipos de células e tecidos do corpo, incluindo tecidos embrionários e extraembrionários, como a placenta. O zigoto inclui-se neste tipo de células (5).

2 – Células Pluripotentes: São células que têm capacidade de diferenciação em qualquer célula das três camadas germinativas (ectoderme, endoderme e mesoderme) a partir das quais se desenvolvem todos os tecidos do organismo. Um exemplo deste tipo de células são as CEs embrionárias (6).

3 – Células Multipotentes: São encontradas na maior parte dos tecidos e conseguem diferenciar-se apenas em células de uma única camada germinativa. As CEs mesenquimais são um exemplo de células multipotentes e podem ser encontradas na medula óssea, no osso, tecido adiposo, cordão umbilical e sangue periférico (7).

4 – Células Oligopotentes: As suas capacidades de diferenciação são limitadas apenas a células da sua própria linhagem, como as CEs mieloides que se diferenciam em células sanguíneas que não os leucócitos (7).

5 – Células Unipotentes: São as células com menor potencial de diferenciação, já que originam apenas um único tipo celular, como os eritroblastos (7).

A reprogramação de CEs adultas para o seu estado pluripotente é também possível de ser efetuada. A pluripotência invertida pode ser adquirida a partir das CEs multipotentes e unipotentes que existem no adulto, através da utilização de fatores de transcrição como o Oct4, Sox2, Klf4 e Myc, que dão origem a CEs pluripotentes induzidas (8).

Na figura 2 encontram-se esquematizadas as alterações na potência das CEs ao longo do desenvolvimento do organismo humano.

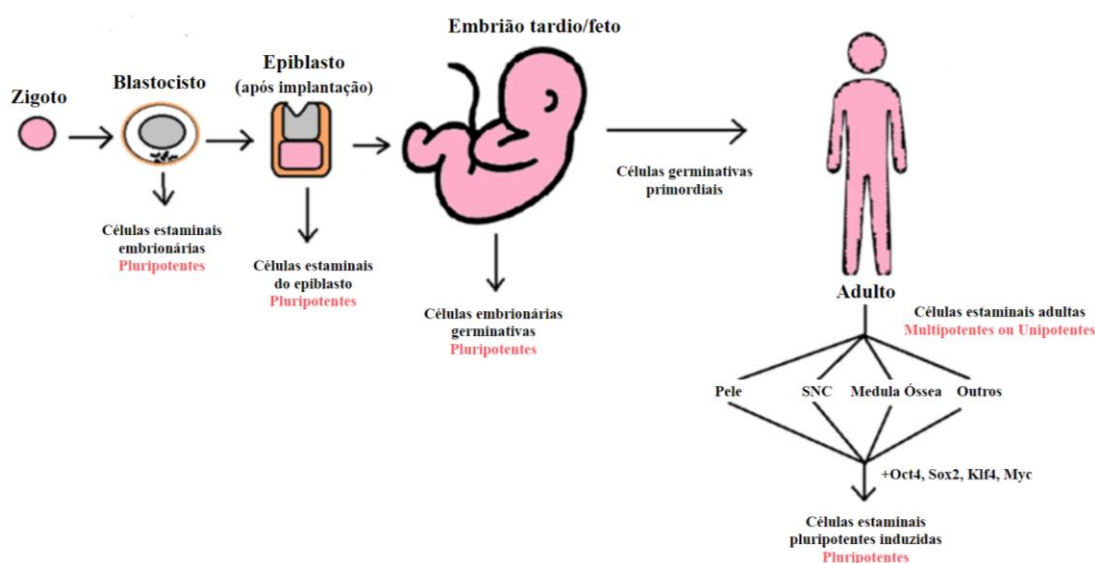


Figura 2 - Alterações na potência das CEs ao longo do desenvolvimento do organismo humano. Adaptado de (8).

A fusão do gameta feminino com o gameta masculino, origina o zigoto, que sendo totipotente, tem o potencial de diferenciação mais elevado. Por volta do quinto dia após fertilização, forma-se o blastocisto, composto pela massa celular interna, a qual é formada por células pluripotentes, capazes de se diferenciarem em qualquer célula das três camadas germinativas (endoderme, mesoderme, ectoderme). Quando essa diferenciação ocorre, durante o processo de embriogênese, estas células passam a denominar-se de células multipotentes e apenas podem originar células da mesma camada germinativa. As células unipotentes são as que têm o potencial de diferenciação mais baixo e apenas originam um único tipo celular, como por exemplo os eritoblastos, que apenas dão origem a eritrócitos. Atualmente, é possível obter CEs pluripotentes a partir de CEs adultas, utilizando fatores de transcrição como o Oct4, Sox2, Klf4 e Myc e, como tal, as células obtidas denominam-se CEs pluripotentes induzidas (8).

Ao longo dos últimos anos, a investigação acerca das terapias celulares com CEs tem estado a evoluir significativamente. O transplante de CEs hematopoiéticas, classicamente denominado de transplante de medula óssea (TMO), é a terapia celular mais utilizada para tratar neoplasias sanguíneas e outras doenças hematológicas (9).

Outras aplicações deste tipo de terapia celular incluem doenças autoimunes, neurológicas, reforço do sistema imunitário, entre outras, no entanto, a expectativa é que as CEs permitam também, no futuro, reparar órgãos em falência, evitando assim a necessidade de transplantes de órgãos de doadores (9,10).

4.2.1.1 Células estaminais cancerígenas

As CEs cancerígenas (CECs) consistem numa subpopulação de células tumorais que têm capacidade de autorrenovação, diferenciação e formação de novos tumores (11).

Foram identificadas primeiro na leucemia mieloide aguda, na década de 1990, pelo cientista Jonh Dick, que apresentou a hipótese de que o desenvolvimento dos tumores ocorre a partir de células com propriedades de CEs (12).

Existem evidências que demonstram que o cancro pode realmente surgir a partir de CECs. Foram notadas semelhanças entre os mecanismos que regulam a autorrenovação das células cancerígenas e das CEs, uma vez que as células cancerígenas são caracterizadas também pela sua autorrenovação desregulada. Sabe-se que as vias de transdução de sinal que contribuem para a autorrenovação das CEs - Wnt, Shh e Notch – são funcionais também em vários tumores. Para além disso, foi ainda encontrado um sinal de expressão génica semelhante ao das CEs em variados tipos de tumores, como o carcinoma da bexiga, o cancro da mama e glioblastomas (13).

Foi também demonstrado em outro estudo que a perda do gene supressor de tumores APC nas CEs intestinais Lgr5⁺ conduzia ao crescimento progressivo do mesmo. Por outro lado, o crescimento de microadenomas em células de curta duração foi interrompido quando esse mesmo gene APC foi eliminado, apoiando assim a hipótese de que a existência de CECs pode estar na origem de certos tipos de cancro (13).

As CECs podem mesmo representar uma subpopulação crucial no contexto tumoral e vir a ser consideradas um alvo terapêutico promissor, já que podem ser uma das origens de vários tipos de tumores, metástases e resistências às terapêuticas, o que poderá representar uma mudança de perspetiva no entendimento do cancro (13).

4.2.2 Terapias celulares baseadas em células não estaminais

Nas terapias celulares baseadas em células não estaminais, as células somáticas do organismo humano são isoladas, propagadas, expandidas e administradas nos doentes com objetivo terapêutico ou de diagnóstico (1). Incluem células imunitárias, como macrófagos, linfócitos T, células dendríticas e células *natural killer* (NK), e células não imunitárias como fibroblastos, hepatócitos, células dos ilhéus pancreáticos, condrócitos e queratinócitos (1,4).

Podem ser utilizadas, por um lado, como fonte *in vivo* de enzimas, fatores de crescimento e citocinas e, por outro lado, como transferência adotiva de células (ACT) para tratamento de tumores, como transplantes celulares para corrigir distúrbios metabólicos, ou no tratamento de queimaduras, úlceras ou lesões da cartilagem (1,4).

4.3 Terapias Multicelulares

As terapias multicelulares utilizam pelo menos dois tipos de CEs ou não estaminais provenientes de culturas de células isoladas ou de extratos de tecidos e, como tal, os seus diferentes constituintes celulares provocam uma elevada gama de atividades biológicas, o que contribui para que o seu mecanismo de ação seja, na maior parte dos casos, desconhecido. Por outro lado, a complexidade funcional deste tipo de terapias, pode simular as dos tecidos normais (1,4).

Alguns exemplos de terapias multicelulares são a ACT, produtos celulares *scaffold-based* e *scaffold-free*, fração vascular estromal (FVE), transplante de CEs (1).

A ACT consiste na administração de células imunes periféricas modificadas ou residentes em tumores, de forma a provocar uma resposta imune contra os mesmos (1).

Os produtos *scaffold-based* consistem numa tecnologia de engenharia que fornece diferentes tipos de células, como fibroblastos e queratinócitos, a partir de uma matriz 3D que seja biocompatível, constituída por polímeros naturais ou sintéticos (1). Os produtos *scaffold-free* são construídos a partir de células utilizadas como análogos de tecidos. Essas células são protegidas pela matriz extracelular do tecido, que se forma e adere a uma superfície biológica, como uma ferida aberta (1,4).

A FVE é utilizada para isolar CEs adultas derivadas do tecido adiposo e, consiste numa mistura heterogénea de células obtidas a partir do processamento desse mesmo tecido, como por exemplo, através da técnica de lipoaspiração. Algumas das células obtidas são CEs derivadas do tecido adiposo, granulócitos, monócitos, linfócitos, perícitos e células progenitoras endoteliais (1).

O transplante de CEs é utilizado, normalmente, quando as CEs do organismo estão comprometidas, o que pode acontecer devido a algumas doenças hematológicas ou a terapias anticancerígenas. Para este tipo de terapia é possível recorrer a três fontes de CEs como a medula óssea, sangue periférico e sangue do cordão umbilical (1,4)

5 Transplante de medula óssea

O TMO consiste na recolha da medula óssea de um dador e na administração das células provenientes dessa amostra num doente, com o objetivo de substituir as células danificadas por novas células saudáveis que se vão desenvolver (14).

Este procedimento evoluiu muito nos últimos 60 anos, passando de um tratamento com algumas complicações ainda desconhecidas para uma técnica que tem vindo a salvar a vida de muitos doentes com doenças cancerígenas e não cancerígenas (15). Ainda assim, o TMO não deixa de ser um procedimento complexo e com riscos e, como tal, nem todos os doentes são elegíveis para este tipo de tratamento, o que torna necessário cumprir algumas etapas para que este ocorra com segurança (16).

A primeira etapa consiste na avaliação da situação clínica pelo médico. Para cada caso, o médico deverá verificar qual o melhor tipo de transplante, podendo este ser autólogo ou alogénico (16).

De seguida, segue-se a fase de colheita e de exames, entre eles, exames laboratoriais para avaliar a função renal, cardíaca, imunológica, pulmonar, entre outros. No caso de se tratar de um transplante alogénico é necessário verificar também a tipagem HLA (antigénio leucocitário humano), idade, peso e marcadores virais, tanto do dador como do doente, para verificar se ambos são compatíveis, sendo que há maior probabilidade de tal acontecer se os dois pertencerem ao mesmo núcleo familiar, especialmente se forem irmãos. No entanto, atualmente, pode também ser realizado um transplante de compatibilidade parcial – transplante haploidêntico – em que a tipagem HLA pode ser de apenas 50% e é utilizada a ciclofosfamida na fase pós transplante com o objetivo de diminuir a probabilidade de rejeição (17–19).

O HLA é utilizado pelo sistema imunitário para reconhecer células próprias ou estranhas ao organismo e, como tal, uma elevada compatibilidade entre o dador e o doente reduz significativamente o risco do sistema imunitário do doente agir contra as células do dador e, por outro lado, diminui a probabilidade das células do dador agirem também contra as células do doente transplantado (17,20).

Se se tratar de um transplante autólogo, as CEs hematopoiéticas são recolhidas do doente, são congeladas, descongeladas, manipuladas e reinfundidas mais tarde, quando o doente estiver preparado (21).

Quando é encontrado um dador compatível, passa-se à terceira fase, o período de condicionamento pré-transplante, em que o doente é submetido a altas doses de quimioterapia e, em alguns casos, de radioterapia, com o propósito de suprimir o seu sistema imunitário, preparando-o para receber as novas células sem que haja rejeição destas (22). Na sequência deste procedimento, o doente fica completamente exposto a infeções até que o TMO seja efetuado e as células do dador comecem a produzir novas células imunitárias saudáveis e, como tal, pode ser necessário tomar algumas medidas profiláticas, nomeadamente o uso de antibióticos e imunoglobulinas (16).

Se o doente estiver apto, procede-se então à infusão da medula óssea. Se se tratar de um TMO alogénico, o dador é submetido a uma cirurgia e a sua medula óssea é retirada através de uma punção na bacia, na região das cristas ilíacas. Pode-se optar também por uma colheita das CEs hematopoiéticas menos invasiva para o dador, através da citaférese e, nesse caso, é necessário proceder à administração de um fator de estimulação das CEs, o filgrastim, nos dias que antecedem a colheita, sendo que as CEs são distinguidas das outras células pela presença do marcador CD34+ à sua superfície (21).

Por outro lado, se for o caso de um transplante autólogo, as células retiradas anteriormente do próprio doente, são depois administradas ao mesmo (21).

O primeiro momento posterior ao transplante, continua a ser uma etapa crítica em que o doente continua bastante exposto a infeções, já que as novas CEs ainda não produziram células imunitárias suficientes para aumentar a imunidade (16).

Quando a medula óssea passa a produzir as células sanguíneas em quantidade suficiente, nomeadamente quando a taxa de plaquetas atinge $20\,000/\text{mm}^3$ e os leucócitos permaneçam acima de $500/\text{mm}^3$ de sangue, sem necessidades de transfusões durante 2 dias seguidos sabemos que o transplante foi um sucesso (16).

Uma das complicações mais comuns do TMO é a doença do enxerto contra o hospedeiro que acontece quando as células do doente rejeitam as células do dador, desencadeando uma resposta imunológica. Para que a probabilidade de ocorrência desta grave complicação diminua, são prescritos fármacos imunossupressores ao doente. No transplante autólogo não há rejeição, já que as células transplantadas são do próprio doente (22).

Apesar de haverem cada vez mais indivíduos inscritos nos centros nacionais de dadores de medula óssea (em Portugal, o CEDACE), muito doentes, especialmente os pertencentes a grupos minoritários, continuam sem conseguir encontrar um dador adequado (23,24).

O sangue do cordão umbilical é uma fonte alternativa de CEs hematopoiéticas que permitiu expandir a elegibilidade para transplante nos doentes, principalmente os pertencentes a minorias raciais e étnicas (23).

Na tabela 1 encontram-se algumas vantagens e desvantagens da utilização do sangue do cordão umbilical para os TMO.

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens da utilização do sangue do cordão umbilical (23).

Vantagens	Desvantagens
Elevada concentração de CEs	Baixa dose de células numa única unidade de sangue do cordão umbilical
Baixa imunogenicidade	Fornecimento único
Menor exigência de compatibilidade com o HLA	Custos elevados de procedimento e armazenamento
Sem riscos para o dador	
Disponibilidade em bancos de saúde públicos e privados	

Atualmente, muitos bancos privados de sangue do cordão umbilical oferecem às famílias a possibilidade de armazenar o sangue do cordão umbilical dos seus bebés para possíveis utilizações futuras, em troca do pagamento de elevados valores para a realização destes procedimentos. Os pais têm de tomar uma decisão entre a utilização desses serviços privados, a doação do sangue ao banco público ou a sua rejeição após o parto (25).

Após o nascimento, altura em que o sangue do cordão umbilical deixa de ser necessário tanto para o bebé como para a mãe, pode-se proceder à sua colheita, no caso dos pais terem decidido não o rejeitar. A amostra de sangue é enviada para o banco de sangue do cordão onde são realizadas algumas análises como contagem celular, teste de doenças transmissíveis e tipagem HLA. Se a amostra não tiver um número de células suficiente que permita transplantação, acaba por não ser armazenada. Por outro lado, se amostra for adequada, é criopreservada, normalmente em azoto líquido ou na fase de vapor do azoto líquido de forma a

mantê-la a cerca de -150°C . Uma vez armazenada, é inscrita num registo e disponibilizada para uma possível utilização futura (25–27).

6 Células CAR-T

Atualmente, as principais terapêuticas para cancro continuam a ser a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, no entanto, a década de 2000 ficou marcada pelo aparecimento de algumas terapêuticas dirigidas, como o Trastuzumab e o Imatinib, que se tornaram o tratamento padrão de algumas neoplasias (28).

Nos últimos anos, também a imunoterapia tem mostrado ser útil no combate a esta doença devido à sua capacidade de recrutar e reforçar o sistema imunitário do doente para que aja contra os tumores. Mais recentemente, um outro tipo de imunoterapia, a terapia com células CAR-T, tem gerado um especial interesse nesta área (28).

A terapia com células CAR-T consiste num tratamento em que as células T do doente são alteradas em laboratório, de forma a agirem especificamente contra as células cancerígenas do mesmo (29).

As células T desempenham um importante papel de defesa no nosso organismo que lhes permite reconhecer e eliminar células cancerígenas (30). Por outro lado, as células cancerígenas adquiriram alguns mecanismos que lhes permitem escapar ao sistema imunitário. De forma a resolver este problema, é necessário saber quais são os antígenos específicos que são expressos na superfície dessas células cancerígenas e, para isso, as células T podem ser modificadas para detetarem esses antígenos, originando as células CAR-T (31).

Os CAR (recetor de antígeno quimérico) são recetores recombinantes capazes de se ligar a moléculas de superfície celular na região variável do anticorpo e sinalizar através do domínio co-estimulador (32). Tal como se pode observar na figura 3, os CAR incluem três frações: um domínio extracelular, ao qual se vai ligar um antígeno específico do tumor, um domínio transmembranar, que vai permitir ancorar a molécula na membrana da célula, e um domínio intracelular, que inclui o domínio co-estimulatório e o domínio de sinalização, que transmitem sinais para ativação das células T, de forma a estas agirem contra as células tumorais (33–35).

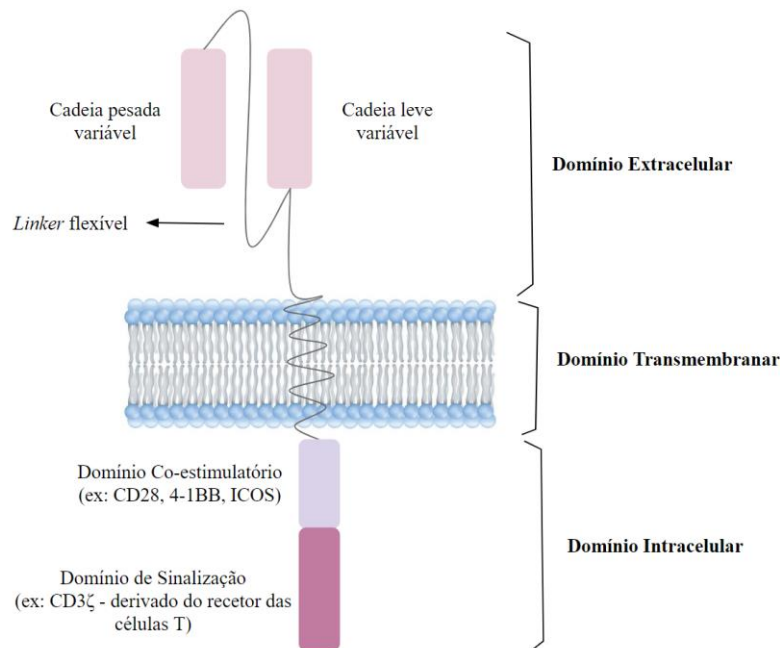


Figura 3 - Esquema da estrutura de um CAR

Ao contrário do que acontece com os linfócitos T naïve, em que o MHC (complexo major de histocompatibilidade) apresenta o antígeno, os CAR têm a capacidade de reconhecer antígenos e desencadear uma ação por parte dos linfócitos T, independentemente da expressão do MHC (32).

Todo o processo envolvido na terapia com células CAR-T pode demorar várias semanas. A primeira etapa consiste na colheita das células T do doente através de um processo denominado de leucoférese, em que o sangue é retirado através de uma cânula, os glóbulos brancos são separados e o restante sangue é reintroduzido de novo no organismo através de outra cânula (36).

Após a remoção dos glóbulos brancos, as células T são separadas e enviadas para um laboratório onde são sujeitas a uma modificação genética, que consiste na adição do gene para o CAR. Habitualmente, a transferência do gene para a célula T costuma ser feita através da utilização de um vetor viral, já que este tipo de vetores têm uma elevada taxa de eficiência na transferência de genes e estão disponíveis vários vírus com diferentes caracteres de expressão. Alguns exemplos de vetores virais que podem ser utilizados são o adenovírus, o retrovírus e o lentivírus, apesar do retrovírus ser o mais popular (33,37,38).

Quando uma quantidade suficiente de células CAR-T tiver sido produzida, pode-se proceder à infusão dessas células de novo ao doente, que vão começar a ligar-se e a destruir as suas células cancerígenas (figura 4) (36).

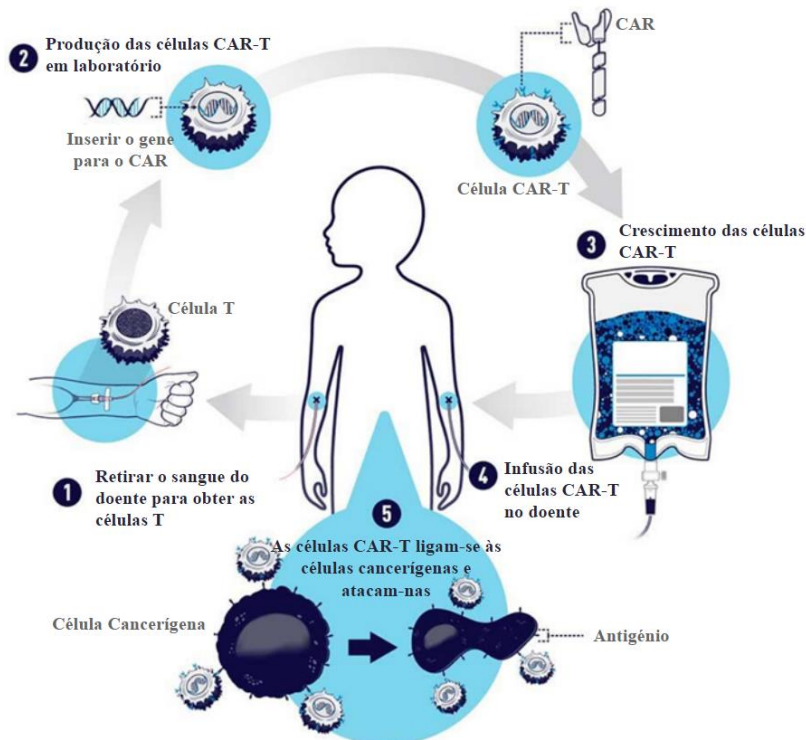


Figura 4 - Processo envolvido na terapia com células CAR-T. Adaptado de (28).

Em 2017 foi aprovada, pela FDA, a primeira terapia com células CAR-T, a Kymriah® (Tisagenlecleucel). Desde esse ano já foram aprovadas mais terapias com estas células e todas com indicação para o tratamento de tumores sanguíneos, incluindo linfomas, algumas formas de leucemia e, mais recentemente, para o mieloma múltiplo (39). No ponto 8 estão descritas mais terapias com células CAR-T que podem ser utilizadas atualmente.

Até aos dias de hoje, tem-se verificado uma eficácia antitumoral reduzida no que toca ao tratamento de tumores sólidos, cuja causa é multifatorial. A principal barreira ao sucesso clínico apontada é o microambiente tumoral imunossupressor circundante (40). Neste microambiente, variados tipos celulares que levam à imunossupressão podem infiltrar-se neste tipo de tumores, incluindo células supressoras derivadas de linhagem mieloide, macrófagos associados a tumores e linfócitos T reguladores. A infiltração destas células e as células cancerígenas conduzem à produção de citocinas facilitadoras do tumor, quimiocinas e fatores de crescimento (35).

Para além disso, as vias do *checkpoint* imunológico, nomeadamente a via inibitória PD-1/PD-L1 (figura 5), também podem contribuir para a diminuição da atividade antitumoral (41,42). Uma das principais causas da diminuição da resposta, ou mesmo ausência de resposta às células CAR-T é a exaustão das células T, o que pode ser desencadeado por estas vias inibitórias (35).

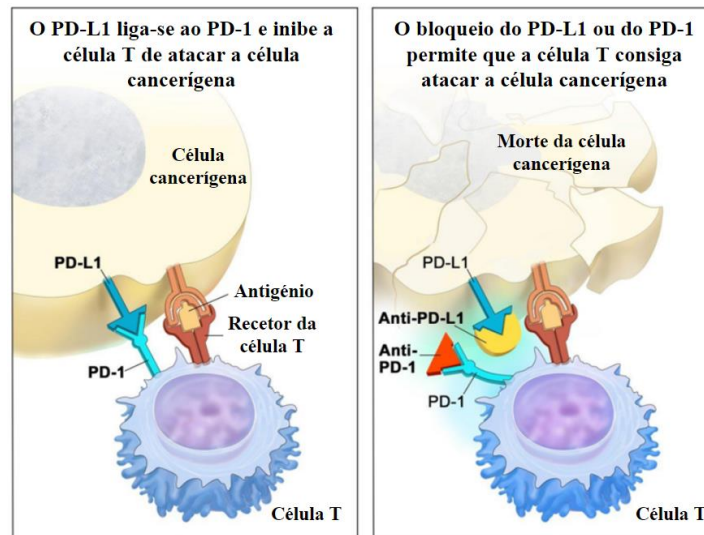


Figura 5 - Via inibitória PD-1/PD-L1. Adaptado de (43).

A ligação entre PD-L1, nas células tumorais, e PD-1 nas células T, impede as últimas de atacarem as células tumorais do organismo (imagem da esquerda). Os fármacos anti-PD-1 ou os anti-PD-L1 bloqueiam essa interação, eliminando a inibição provocada às células T, aumentando assim a atividade anti tumoral (imagem da direita) (42).

A combinação de fármacos inibidores dessas vias e de células CAR-T poderá contribuir para um avanço na imunoterapia do cancro, uma vez que fornece duas vias necessárias para o desenvolvimento da resposta antitumoral (figura 5). Existem atualmente muitos estudos a decorrer com o objetivo de avaliar a taxa de resposta à terapêutica combinada em tumores sólidos (35).

Embora a terapia com células CAR-T tenha sido revolucionária no tratamento do cancro, também apresenta elevadas taxas de toxicidade. Pensa-se que os fatores críticos que poderão determinar a incidência de mais efeitos adversos são a conceção do CAR, o tipo de tumor e o alvo específico da célula CAR-T, já que pode acontecer este alvo não existir exclusivamente na célula cancerígena. A primeira terapia aprovada pela FDA, em que os CAR são dirigidos para o CD19, foi a que apresentou maiores efeitos adversos até ao momento (35).

A manifestação mais comum é a síndrome de libertação de citocinas, que resulta do facto das células CAR-T administradas serem bastante ativadas, levando a uma libertação de grandes quantidades de citocinas que pode atingir níveis tóxicos. Até hoje, ainda não existem terapêuticas aprovadas para a prevenção deste problema, o que torna indispensável otimizar a engenharia CAR e aplicar outras estratégias para diminuir as toxicidades induzidas (35).

7 Aplicações das terapias celulares

7.1 Terapias celulares em doenças hematológicas

Incluem-se nas doenças hematológicas todas aquelas que comprometem a produção das células sanguíneas pela medula óssea, como anemias, linfomas, leucemias e mielomas e as opções de tratamento celular podem passar pelo TMO e, mais recentemente, pela utilização de células CAR-T (44).

O número de doenças em que se pode considerar um TMO está em constante expansão. Por exemplo, a leucemia constitui 25,8% de todos os casos de cancros em crianças, adolescentes e jovens adultos com menos de 20 anos e é, também, a segunda causa de morte mais comum por cancro nestes mesmos grupos etários. O aumento do número de casos deste tipo de doenças e a idade cada vez mais jovem dos doentes afetados tem contribuído para o desenvolvimento desta terapêutica e obriga a sociedade a aceitar a necessidade de dádiva e recrutamento de possíveis doadores, já que podem contribuir para salvar a vida de muitos doentes (45).

Segundo a Sociedade Europeia de Transplantação de Sangue e Medula Óssea (EBMT), para verificar se um doente tem indicação de transplante, deve-se ter em consideração vários parâmetros em conjunto, tais como o risco do estado da doença, a probabilidade de um resultado bem sucedido, a avaliação das comorbilidades do doente, a estimativa do risco de mortalidade relacionada com o tratamento e o resultado de outras estratégias não relacionadas com o transplante. Para além destes fatores, esta avaliação deve também incluir a qualidade de vida do doente e os potenciais efeitos tardios (46).

O IPO de Lisboa foi pioneiro, em Portugal, ao efetuar o primeiro TMO, em 1987, numa criança de 6 anos que sofria com leucemia. Desde aí, tem-se evoluído muito nesta técnica e, atualmente, a Unidade de Transplante de Medula deste hospital recebe adultos e crianças para transplantação autóloga, alogénica e haploidêntica (47).

Também, o mais recente tratamento com células CAR-T, tem mostrado ser uma terapia inovadora no tratamento de neoplasias hematológicas quando estas não responderam à terapêutica convencional (48).

O primeiro hospital a introduzir esta técnica em Portugal foi o IPO do Porto, em 2019 e, em 2023 atingiram o marco de 50 doentes tratados com recurso a esta técnica, aprovada como terceira linha de tratamento. Os resultados obtidos por este hospital mostram que depois de dois anos do tratamento, 40% dos doentes ficam com a doença controlada, contudo ainda há uma

falha em 60% dos casos, o que torna indispensável tentar fazer uma boa seleção dos doentes submetidos a este tratamento, até porque esta se trata de uma terapêutica bastante dispendiosa que pode atingir os 350 mil euros por doente (48).

Foi em dezembro de 2022, no IPO de Lisboa, que o primeiro tratamento com recurso a células CAR-T foi efetuado em crianças em Portugal, numa jovem de 13 anos que se encontrava na terceira recaída de um leucemia linfoblástica aguda de tipo B, já que os tratamentos feitos anteriormente não eliminaram totalmente as células tumorais, deixando uma doença residual que não permitia a realização do TMO. Pelo menos até a data da entrevista ao médico responsável, realizada em junho de 2023, este caso parece ter sido um sucesso, já que a menina ainda se encontrava sem sinais da doença (49,50).

A perspetiva é que haja uma evolução no tratamento com células CAR-T e que muitas questões presentes atualmente, possam ser respondidas. Por exemplo, é importante entender a razão pela qual este tratamento tem uma resposta inicial alta, mas, em alguns casos, ao longo do tempo as células CAR-T vão perdendo essa capacidade de resposta (51). Para além disso, este tratamento também poderá vir a ser utilizado mais precocemente e em mais doenças, sendo que o diretor do serviço de Hematologia do IPO do Porto está convicto que o maior impacto poderá ser mesmo nos doentes com mieloma múltiplo, já que se trata de uma doença sem cura, atualmente. Como tal, este hospital encontra-se a realizar um ensaio clínico com o objetivo de verificar se o tratamento com células CAR-T apresenta mais vantagens nestes doentes do que o tratamento convencional e, eventualmente, tornar-se um tratamento de primeira linha nesta doença, no entanto, por se tratar de um ensaio mundial, que exige o seguimento dos doentes durante algum tempo, ainda não há resultados disponíveis (48).

7.2 Terapias celulares em doenças autoimunes

7.2.1 Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica autoimune que afeta a bainha de mielina dos axónios do sistema nervoso central (SNC) em graus variáveis. Apesar da fisiopatologia desta doença não ser ainda totalmente conhecida, sabe-se que os linfócitos e os macrófagos destroem a bainha de mielina provocando inflamação, neurodegeneração e gliose e que poderá estar ligada a uma predisposição hereditária e a um possível fator desencadeante não genético que conduz a recorrentes ataques imunológicos ao SNC (52).

Tipicamente, a EM é uma doença bifásica, em que a fase inicial da doença é, geralmente, recidivante-remitente e, a fase secundária é caracterizada por uma progressão lenta de incapacidade, mas existem outras variantes clínicas em que o doente pode apresentar desde logo uma perda instantânea de capacidade (53).

Os avanços no conhecimento dos processos envolvidos nesta doença levaram ao desenvolvimento de terapias inovadoras, que permitem essencialmente controlar episódios agudos e aliviar os sintomas. Atualmente, a terapia predominante consiste na utilização de medicamentos modificadores de doença, no entanto, nos últimos anos, o TMO autólogo tem gerado um interesse crescente (52,54).

O TMO autólogo, na EM, tem como objetivo renovar e regenerar o sistema imunitário do doente, através da remoção dos linfócitos autorreativos após imunossupressão, seguindo-se depois a introdução de novas CEs hematopoiéticas do doente (54).

Devido aos potenciais efeitos adversos da imunossupressão, esta terapia apenas tem sido utilizada para os doentes com doença altamente agressiva e que já falharam na terapêutica com os medicamentos modificadores de doença (54).

Os resultados dos ensaios clínicos realizados têm sido promissores. Um estudo em que a eficácia do TMO autólogo foi avaliada em doentes com EM em tratamento com fármacos modificadores de doença e com progressão da sua incapacidade, demonstrou que estes alcançaram uma sobrevivência livre de eventos de 69,2%, uma sobrevivência livre de progressão da doença de 91,3% e livre de recaídas clínicas de 86,9%. Outros ensaios anteriores também demonstraram elevadas taxas de ausência de recidivas, resultados positivos de ressonância magnética e estabilização ou melhoria da incapacidade. Também sugerem que o TMO autólogo é mais eficaz em doentes mais jovens, com uma duração mais curta da doença, com progressão da incapacidade e com EM recidivante e refratária ao tratamento. Apesar destes bons resultados, é importante referir que estes ensaios, geralmente, excluíram doentes com comorbilidades mais significativas (54).

7.2.2 Diabetes Mellitus tipo 1

A Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 é uma doença autoimune, causada pela destruição das células β pancreáticas pelos linfócitos T, resultando numa deficiência de insulina (55).

A insulina continua a ser a terapêutica padrão, no entanto, o número crescente de indivíduos a desenvolverem esta patologia e a enfrentar graves complicações, torna necessário a introdução de novas terapias que tornem possível aumentar a qualidade de vida dos doentes (56,57).

A reposição das células β pancreáticas pode ser uma boa opção para o tratamento da DM tipo 1 e, nesse sentido, surgiu o transplante de células dos ilhéus de Langerhans, que tem sido utilizado em casos mais graves nos Estados Unidos da América (Lantidra®), Canadá, Austrália e em alguns países europeus (5,57,58).

O desenvolvimento do Protocolo de Edmonton para o transplante de células β dos ilhéus em 2000 revolucionou o tratamento desta doença e criou a expectativa de uma cura (59).

As células dos ilhéus transplantadas nestes doentes, são alogénicas e, como tal, tem de ser selecionado um dador compatível. Este alotransplante está indicado no tratamento da DM tipo 1 associada a crises de hipoglicemia graves, oscilações glicémicas excessivas, hiperglicemia associada a um enxerto renal estável e funcional, ou doentes com alergias ou resistência à insulina administrada por via subcutânea. A razão pela qual este transplante está indicado em doentes com hiperglicemia associada a um enxerto renal estável e funcional é que a melhoria do controlo glicémico pode proteger o rim transplantado da recorrência de nefropatia diabética com um risco adicional mínimo, já que a imunossupressão, neste caso, já é necessária (60).

O primeiro passo para este procedimento é a obtenção do pâncreas de um dador falecido sem DM. De seguida, procede-se ao isolamento das células β dos ilhéus. Para isso, o pâncreas é digerido por colagenases e purificado por centrifugação, sendo o produto final colocado em cultura até 72h antes da sua infusão na veia porta hepática do doente com DM tipo 1 (60).

Em 2022, os resultados do seguimento, de 20 anos, de doentes submetidos a este transplante, demonstraram a sua segurança a longo prazo, apesar da imunossupressão crónica. Depois dos métodos de isolamento dos ilhéus terem sido desenvolvidos, em 1990, foi relatada a primeira independência de insulina num doente com DM tipo 1, após este ter sido submetido a um transplante alogénico de ilhéus. Anos mais tarde, o grupo de Edmonton, relatou que todos os seus 7 doentes atingiram a independência da insulina após o transplante de, em média, 2 dadores, utilizando imunossupressores sem glucocorticóides. Em 2005, um grupo da Universidade de Minnesota comunicou que todos os seus 8 doentes alcançaram a independência da insulina com o transplante de apenas 1 dador. Entre 2008 e 2011, 48 doentes receberam o

transplante de ilhéus de dadores em morte cerebral e, após 1 ano, 42 doentes obtiveram valores de hemoglobina glicada (HbA1c) menores que 7%, sendo que 34 conseguiram manter esse nível por 2 anos e com redução acentuada da hipoglicemia grave (61).

Com base nos resultados deste ensaio, o transplante de ilhéus é agora reconhecido como um tratamento padrão para a DM tipo 1, no entanto, a escassez de dadores e as complicações relacionadas com os imunossuppressores são os principais obstáculos à sua utilização generalizada (61).

Para ultrapassar estes problemas, estão em curso ensaios clínicos com o objetivo de verificar a eficácia das CEs humanas, como as CEs embrionárias, como substitutas dos ilhéus dos dadores falecidos. Estas células têm a vantagem de serem pluripotentes e, por isso, têm a capacidade de originar qualquer tipo de célula e tecidos do organismo (55,62).

O tratamento com CEs supera a limitação da baixa disponibilidade de dadores, no entanto, continua a enfrentar a problemática da rejeição imunitária. Para mitigar este problema, já estão também a ser testadas algumas estratégias de proteção imunológica, que poderão oferecer algumas esperanças no que toca ao avanço desta terapia e ao tratamento desta doença (55)

7.3 Terapias celulares em lesões ósseas

7.3.1 Reparação de cartilagens - Osteoartrite

A cartilagem articular é um tecido conjuntivo que providencia uma superfície lisa e bem lubrificada nas articulações sinoviais, de modo a reduzir a fricção e a resistir às forças de compressão criadas durante os movimentos. Uma vez danificada, esta cartilagem não tem a capacidade de se reparar autonomamente e, se não for tratada, pode evoluir para osteoartrite, que é muito frequente especialmente no joelho e na anca, resultando em dor e incapacidade para o doente (63).

As opções de tratamento para esta doença são, ainda, muito limitadas, baseando-se em exercício e modificação do estilo de vida de forma a manter a mobilidade das articulações afetadas e medicação para alívio da dor até se atingir uma possível fase crítica em que poderá ter que ser feita a substituição da articulação (63,64).

O número de cirurgias de substituição da anca e do joelho tem aumentado nos últimos anos, provavelmente devido a alterações demográficas (envelhecimento populacional) e

aumento da obesidade, o que faz com que a procura de um tratamento eficaz para esta doença tenha ganho mais interesse (63).

O implante autólogo de condrócitos é uma das abordagens que tem sido utilizada já há alguns anos. Para a realização deste procedimento, o doente tem de ser submetido a duas cirurgias. A primeira cirurgia, consiste numa artroscopia, em que é realizada a colheita de uma amostra de cartilagem saudável do doente. De seguida, os condrócitos dessa amostra são isolados e expandidos em laboratório para serem implantados no local da lesão numa segunda cirurgia (63,65).

Ao longo do tempo, esta técnica tem sofrido alterações, especialmente na fase da cultura das células, sendo que o único implante autólogo de condrócitos autorizado pela EMA é de quarta geração, o Spherox (indicado em lesões do joelho até 10 cm²) em que as células da cartilagem são cultivadas em laboratório com o objetivo de preparar uma suspensão de esferóides de condrócitos. Neste tratamento de quarta geração, os esferóides constituídos pelos condrócitos autólogos expandidos com a matriz extracelular, são implantados sem a necessidade de uma matriz sintética, facilitando a implantação artroscópica (63,66).

Os vários ensaios clínicos realizados demonstram que esta técnica apresenta melhores resultados em relação aos outros tratamentos, no entanto há também algumas limitações. A principal limitação é o elevado custo que todo este processo envolve, desde a expansão da cultura de células até à necessidade de dois procedimentos cirúrgicos. Este processo de duas fases também expõe o doente a um risco acrescido e a um longo período de reabilitação (63).

Embora o implante de condrócitos autólogo tenha demonstrado ser uma opção de tratamento interessante para estes doentes, uma terapia com CEs mesenquimais poderá ter potenciais vantagens clínicas e económicas (67).

As CEs mesenquimais são mais fáceis de cultivar, proliferam mais rapidamente e são capazes de se especializar em todos os tecidos da articulação. Para além disso, o impacto mais importante na utilização destas células parece ser a estimulação da regeneração dos tecidos através de sinais parácrinos no microambiente local. No entanto, os mecanismos exatos deste processo ainda não são totalmente conhecidos. Ainda assim, sabe-se que as CEs mesenquimais têm a capacidade de suprimir a atividade do sistema imunitário, a proliferação de células T e segregam citocinas e quimiocinas, criando um ambiente responsável pela modulação do equilíbrio entre propriedades pró e anti-inflamatórias (67).

Apesar de todas estas vantagens, esta terapêutica continua em ensaios clínicos e com algumas questões ainda por responder. A quantidade de CEs mesenquimais a utilizar continua a ser uma incógnita e a melhor origem das células ainda continua a ser debatida. Além disso, existem também potenciais fatores de risco para esta terapia celular, como a diferenciação em tipos de células indesejáveis, a formação de tecido ectópico, a transformação em tumor, uma resposta imunitária indesejável no caso de se tratar de células alogénicas e formação de tecido cicatricial (67).

7.4 Terapias celulares no tratamento do cancro

7.4.1 Melanoma

O melanoma é um cancro de pele causado por uma neoplasia maligna dos melanócitos e é o quinto tipo de cancro mais comum em homens e o sexto em mulheres. Existe uma relação direta entre a exposição à radiação ultravioleta (UV) e o desenvolvimento deste tipo de cancro e, por isso, as medidas preventivas incluem precisamente a redução da exposição a este tipo de radiação e o uso de proteção solar (68).

O tratamento pode variar consoante o estadio do tumor, sendo que a terapêutica mais comum é a excisão cirúrgica, sendo também usadas a quimioterapia e a imunoterapia (68,69).

Recentemente, no início do ano de 2024, a FDA aprovou o primeiro tratamento para o melanoma que utiliza células imunitárias, os linfócitos infiltradores de tumores (TILs). Este tratamento, o lifileucel (Amtagvi®), está aprovado para utilização em pessoas com melanoma avançado que não tenha respondido a imunoterapia ou tratamentos direcionados e tornou-se a primeira terapia celular aprovada para o tratamento de um tumor sólido (70).

O lifileucel é produzido utilizando células T autólogas, tal como na terapia com células CAR-T. A diferença fundamental entre estas duas terapias é que, no caso da terapia com as células CAR-T, as células T são recolhidas da corrente sanguínea do doente, enquanto que na terapia com TILs, as células T são recolhidas do tumor do doente. Sendo assim, as células recolhidas não necessitam de ser submetidas a engenharia, já que, se estas foram recolhidas diretamente do tecido tumoral, já provaram reconhecer as células tumorais, através das proteínas anormais ou antigénios presentes na superfície dessas células (70,71).

A aprovação desta terapia baseou-se num ensaio clínico patrocinado pela empresa americana *Iovance Biotherapeutics*, em que, dos mais de 70 participantes neste estudo tratados

com a dose terapêutica aprovada, obteve-se redução no tamanho dos tumores de quase um terço dos participantes e vários outros participantes tiveram um desaparecimento total do tumor. Para além disso, 40% dos participantes que responderam ao lifileucel, não apresentaram progressão da neoplasia um ano após terem recebido o tratamento (70).

Em dezembro de 2023, foram também apresentados os resultados de outro ensaio clínico com cerca de 153 participantes, em que das 48 pessoas que responderam ao tratamento, mais de metade viveu pelo menos um ano sem evidência de agravamento da sua situação clínica e a resposta mais duradoura até hoje foi de quase de cinco anos (70).

A aprovação desta terapia é um grande passo na área farmacêutica e medicinal já que pode servir como porta de entrada para o desenvolvimento e aprovação de outras terapias celulares direcionadas para tumores sólidos, os quais afetam cada vez mais pessoas de todas as idades e sobrecarregam, cada vez mais, os sistemas de saúde.

7.5 Terapias celulares em doenças oftálmicas

7.5.1 Reparação da córnea

A córnea é a camada mais externa do olho responsável por transmitir e refratar a luz incidente, sendo a principal estrutura responsável pela focagem do olho. No entanto, para que esta possa desempenhar as suas funções corretamente, é imprescindível que mantenha a sua transparência e integridade (72).

A córnea pode sofrer alterações devido a fatores extrínsecos ou intrínsecos, como queimaduras químicas, energia radiante da radiação UV, calor e eletricidade e arranhões causados por objetos, podendo resultar na perda de visão (72).

O transplante da córnea é o mais comum e bem sucedido transplante de órgão, no entanto tem uma elevada taxa de insucesso do enxerto com um maior tempo de transplante. Para além disso, o número de doadores de córneas é bastante inferior em relação à quantidade de doentes que dela necessitam e é previsto que esta situação ainda se agrave mais com o envelhecimento da população (72).

A utilização de CEs tem mostrado ser uma opção benéfica para estes doentes ultrapassando o problema da falta de doadores. Para além disso, o raciocínio para o desenvolvimento desta terapia surgiu também do facto de estes doentes não possuírem CEs

límbicas suficientes que, numa situação normal, são regeneradoras e repõem as células da córnea quando estas são danificadas e quando envelhecem (72,73).

As CEs levam à regeneração da córnea através de 3 mecanismos:

1. A diferenciação em células epiteliais da córnea ou células endoteliais de forma a repor as células danificadas ou ausentes;
2. A ativação de CEs residentes no local da lesão;
3. A segregação de citocinas ou fatores de crescimento que reduzem a inflamação e promovem a regeneração através da ativação de várias vias de sinalização (72).

Desta forma, surgiu a Holoclar®, uma terapia celular aprovada pela EMA em 2015, que consiste num tratamento com CEs utilizado em doentes em idade adulta com deficiência moderada a grave de CEs no limbo (zona de transição entre a córnea e a esclera) causada por queimaduras de origem química ou térmica (73,74).

Para este tratamento, é necessário que se proceda à remoção de uma pequena porção do limbo do olho não afetado (se a lesão for unilateral) ou do olho menos afetado (se a lesão for bilateral), já que a quantidade de tecido a ser removido na biopsia não necessita de um olho dador completamente saudável. De seguida, as células são cultivadas *in vitro* em gel de fibrina e congeladas. Após a proliferação *in vitro*, é produzida uma folha com um elevado número de CEs que são diferenciadas num suporte de fibrina. É esta folha de tratamento que é designada de Holoclar e após a produção pode-se proceder à cirurgia de implantação (74).

Esta terapêutica tem uma taxa de sucesso superior a 70% e veio revolucionar a área da oftalmologia e as perspetivas terapêuticas dos doentes com lesões da córnea provocadas por queimaduras, já que pode dar a esperança destes recuperarem a visão ou de terem mais conforto e qualidade de vida (74).

8 Terapias celulares aprovadas pela EMA e FDA

As agências que avaliam e controlam os medicamentos nos Estados Unidos da América (FDA) e na Europa (EMA) aprovaram já diversas terapias celulares, as quais são referidas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
Abecma® (Idacabtagene vicleucel) <i>Celgene Corporation</i>	Células CAR-T anti BCMA	Mieloma múltiplo r/r após quatro ou mais linhas de terapia anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo monoclonal anti-CD38.	2021	(75)
Allocord® <i>SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center</i>	CEs hematopoiéticas alogénicas do sangue do cordão umbilical	Doenças que afetam o sistema hematopoiético, hereditárias, adquiridas ou resultantes de tratamento mieloablativo.	2013	(1,76)
Amtagvi® (Lifileucel) <i>Iovance Biotherapeutics</i>	TILs	Doentes adultos com melanoma metastático tratados anteriormente com um anticorpo anti PD-1 e, se mutação BRAF V600 positiva, um inibidor BRAF com ou sem um inibidor MEK.	2024	(77)
Breyanzi® (Lisocabtagene maraleucel) <i>Juno Therapeutics</i>	Células CAR-T anti CD19	Linfoma das grandes células B (LGCB) ; Linfoma folicular (LF) de grau 3B.	2021	(75)

Abreviaturas: Ref. – Referência; N/A – não aplicável

Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA (continuação)

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
<p>Carvykti® (Ciltacabtagene autoleucel) <i>Janssen Biotech</i></p>	Células CAR-T anti BCMA	Mieloma múltiplo recidivante ou refratário (r/r) após quatro ou mais linhas de terapia anteriores, incluindo um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38.	2022	(75)
<p>Clevecord® <i>Cleveland Cord Blood Center</i></p>	CEs hematopoiéticas alogénicas do sangue do cordão umbilical	Doenças que afetam o sistema hematopoiético, hereditárias, adquiridas ou resultantes de tratamento mieloablativo.	2016	(78)
<p>Ducord® <i>Duke University School of Medicine</i></p>			2012	(79)
<p>Gintuit® <i>Organogenesis Incorporated</i></p>	Queratinócitos e fibroblastos alogénicos cultivados em colagénio bovino, para administração tópica no leito de feridas vasculares cirúrgicas.	Doenças mucogengivais em adultos.	2012	(80)
<p>Hemacord® <i>New York Blood Center</i></p>	CEs hematopoiéticas alogénicas do sangue do cordão umbilical	Doenças que afetam o sistema hematopoiético, hereditárias, adquiridas ou resultantes de tratamento mieloablativo.	2011	(81)
<p>N/A <i>Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank</i></p>			2012	(82)

Abreviaturas: Ref. – Referência; N/A – não aplicável

Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA (continuação)

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
N/A <i>MD Anderson Cord Blood Bank</i>	CEs hematopoiéticas alogénicas do sangue do cordão umbilical	Doenças que afetam o sistema hematopoiético, hereditárias, adquiridas ou resultantes de tratamento mieloablativo.	2018	(83)
N/A <i>LifeSouth Community Blood Centers</i>	Células CAR-T anti CD19	Doentes até aos 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária ou em segunda recaída ou posterior; LGCB (r/r) após duas ou mais linhas de terapia sistémica; LF recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistémica.	2013	(84)
N/A <i>Bloodworks</i>	Transplante alogénico de células dos ilhéus de Langerhans	Adultos com DM tipo 1 que não conseguem atingir o objetivo de HbA1c devido a episódios repetidos de hipoglicemia grave, apesar da gestão e educação intensivas da diabetes.	2016	(85)
Kymriah® (Tisagenleucel) <i>Novartis Pharmaceuticals Corporation</i>	Células CAR-T anti CD19	Doentes até aos 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária ou em segunda recaída ou posterior; LGCB (r/r) após duas ou mais linhas de terapia sistémica; LF recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistémica.	2017	(75)

Abreviaturas: Ref. – Referência; N/A – não aplicável

Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA (continuação)

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
Lantidra® (Donislecel-jujn) <i>CellTrans</i>	Transplante alogénico de células dos ilhéus de Langerhans	Adultos com DM tipo 1 que não conseguem atingir o objetivo de HbA1c devido a episódios repetidos de hipoglicemia grave, apesar da gestão e educação intensivas da diabetes.	2023	(58,86)
Laviv® (Azficel-T) <i>Fibrocell Technologies</i>	Fibroblastos autólogos da derme são cultivados para produzir novos fibroblastos. Estes são injetados na pele do doente, onde produzem mais colagénio.	Melhoria da aparência das rugas moderadas a graves do sulco nasolabial.	2011	(87)
Maci® <i>Vericel Corporation</i>	Condrócitos autólogos cultivados numa membrana de colagénio porcina. A película formada é implantada na área da lesão da cartilagem e absorvida.	Reparação de lesões da cartilagem	2016	(88)
Omisirge® (Omidubicel- only) <i>Gamida Cell Ltd</i>	CEs hematopoiéticas autólogas obtidas a partir do sangue do cordão umbilical processadas e cultivadas <i>in vitro</i> e administradas por via IV.	Doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com doença maligna hematopoiética e que estão planeados para transplante de sangue do cordão umbilical, de forma a reduzir o tempo de recuperação de neutrófilos e a incidência de infeções.	2023	(89)

Abreviaturas: Ref. – Referência; N/A – não aplicável

Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA (continuação)

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
Rethymic® <i>Enzyvant Therapeutics GmbH</i>	Porções do tecido humano alogénico do timo são processadas, cultivadas e implantadas no doente.	Reconstituição imunitária em doentes pediátricos com atimia congénita.	2021	(90)
Stratagraft® <i>Stratatech Corporation</i>	Queratinócitos e fibroblastos dérmicos alogénicos cultivados numa matriz de colagénio tipo I de murino. Administração tópica no leito das feridas e produção de citocinas e fatores de crescimento pelas células.	Queimaduras térmicas com elementos dérmicos intactos e para os quais a intervenção cirúrgica está clinicamente indicada.	2021	(91)
Tecartus® (Brexucabtagene autoleucel) <i>Kite Pharma</i>	CAR-T anti CD19	Linfoma de células do manto (LCM) r/r; LLA de células B precursoras r/r.	2020	(75)

Abreviaturas: Ref. – Referência; N/A – não aplicável

Tabela 2 - Terapias Celulares aprovadas pela FDA (continuação)

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
<p>Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) <i>Kite Pharma</i></p>	CAR-T anti CD19	<p>LGCB refratário à quimioimunoterapia de 1ª linha ou com recidiva nos 12 meses seguintes à mesma;</p> <p>LGCB r/r após duas ou mais linhas de terapia sistêmica;</p> <p>LF r/r após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.</p>	2017	(75)

Tabela 3 - Terapias Celulares aprovadas pela EMA

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
<p>Alofisel® (Darvadstrocel) <i>TiGenix NV / Takeda</i></p>	CEs humanas adultas mesenquimais e alogênicas, expandidas e extraídas do tecido adiposo	Fístulas perianais complexas em adultos com doença de Crohn luminal não ativa ou ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica.	2018	(92)
<p>Holoclar® <i>Chiesi</i></p>	Células epiteliais autólogas do limbo expandidas <i>ex vivo</i> contendo CEs	Adultos com deficiência moderada a grave de CEs límbicas causada por queimaduras.	2015	(73)

Abreviaturas: Ref. – Referência

Tabela 3 – Terapias Celulares aprovadas pela EMA (continuação)

Nome e Fabricante	Descrição	Indicação terapêutica	Ano de aprovação	Ref.
<p>Spherox® CO.DON</p>	<p>Agregados esféricos (esferóides) de condrócitos humanos autólogos expandidos <i>ex vivo</i> com matriz extracelular auto-sintetizada</p>	<p>Reparação de defeitos da cartilagem do joelho em doentes com dor e problemas de deslocação, com área afetada até 10 cm².</p>	<p>2017</p>	<p>(66)</p>
<p>Strimvelis® <i>GlaxoSmithKline</i></p>	<p>CEs hematopoiéticas enriquecidas com CD34+, transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência do cDNAdo adenosina desaminase humana</p>	<p>Imunodeficiência combinada grave devida a uma deficiência de adenosina desaminase (enzima encolvida no metabolismo de purinas).</p>	<p>2016</p>	<p>(93)</p>

Abreviaturas: Ref. – Referência

9 Perspetivas futuras

A medicina regenerativa tem investido significativamente nas terapias celulares e é esperado que este investimento continue nos próximos anos, já que estas terapias têm um grande potencial no tratamento de inúmeras doenças incuráveis até à atualidade, de melhorar as terapêuticas já existentes e, ainda, de melhorar a qualidade de vida dos doentes e a sua longevidade.

As terapias celulares, mesmo sendo relativamente recentes, já mudaram as perspetivas em relação a algumas doenças enumeradas anteriormente e prevê-se que o número de doenças tratadas com recurso a estas terapias possa aumentar, ainda mais, nos próximos anos, sendo que terapias celulares para uso em doenças, ainda sem cura, como o Parkinson, Alzheimer, tumores sólidos, HIV, insuficiência cardíaca, entre outras, encontram-se em ensaios clínicos para uma possível utilização futura (94).

No entanto, estas terapias enfrentam grandes desafios que criam obstáculos à sua utilização em rotina (94).

9.1 Desafios das terapias celulares

9.1.1 Segurança

As terapias celulares, especialmente as que utilizam CEs alogénicas, apresentam a imunogenicidade como um grande desafio de segurança. Há risco do doente rejeitar as células que recebeu do dador, o que pode levar a reações adversas graves, nomeadamente a doença do enxerto contra o hospedeiro (94).

A imunossupressão é usada para reduzir a imunorreatividade do hospedeiro, no entanto, este é um procedimento que deixa o doente mais suscetível a infeções que podem, muitas vezes, ser fatais (94).

Para além disso, as terapias que utilizam células geneticamente modificadas, nomeadamente as terapias com células CAR-T, apresentam limitações de segurança adicionais. Neste caso, visto que as células são sujeitas a modificações genéticas para induzir a expressão de recetores específicos, o doente apresenta riscos de reatividade cruzada dos recetores e de ocorrência de processos de sinalização de citocinas mediados por recetores (94).

A segurança de uma terapêutica é um dos pontos mais importantes para que esta possa ser utilizada na prática clínica e, como tal, é importante que estes problemas sejam investigados e resolvidos, o melhor possível no futuro.

9.1.2 Heterogeneidade funcional

A heterogeneidade funcional provoca uma variação entre lotes do produto e, por consequência, uma variação da resposta funcional de doente para doente (94).

Estas inconsistências de respostas são um problema que se tem vindo a sentir já desde os ensaios clínicos, que dificulta a avaliação do potencial de translação e a identificação correta de doentes que possam beneficiar destas terapias (94).

Sendo assim, as abordagens futuras para enfrentar este desafio devem considerar não só o processo de fabrico, mas também a conceção dos ensaios clínicos. É necessário uma melhor caracterização e melhor controlo de qualidade e devem ser exploradas novas estratégias de fabrico (94).

9.1.3 Manutenção das atividades biológicas

Para que as terapias celulares sejam realmente eficazes é importante que as células mantenham a sua funcionalidade *in vivo*, no entanto, após a sua administração, nomeadamente de células T, células dendríticas e NK, podem ocorrer alterações da sua função, como a exaustão e a persistência inadequada (94).

As soluções para estes problemas têm uma grande complexidade, já que apenas a alteração da dose de células pode não ser exequível devido a limitações de fabrico e segurança (94).

Outras abordagens, como o pré-condicionamento celular *ex vivo* e terapias combinadas, já estão a ser investigadas em ensaios clínicos e podem vir a ser postas em prática no futuro (94).

9.1.4 Desafios de entrega

Outro desafio que é necessário ultrapassar para muitas terapias celulares é a entrega direcionada, especialmente no caso de terapias que têm como alvo os tumores sólidos (94).

A migração celular e a localização do alvo terapêutico devem ser tidas em consideração e sabe-se que estes fatores podem depender da via de administração das células. Um exemplo, é a administração IV de células T que, para se dirigirem para tumores sólidos, têm de detetar sinais biológicos como o gradiente de quimiocinas e marcadores endoteliais (94).

Relativamente aos transplantes de MO, também estão a ser exploradas as infusões intraósseas alternativamente à administração IV, com o objetivo de acelerar a entrega das CEs hematopoiéticas e a reconstituição do enxerto na MO.

A alteração da via de administração está a ser investigada também para outras terapias celulares e tem-se mostrado uma opção interessante para melhorar estes desafios (94).

9.1.5 Desafios de produção

A produção de terapias celulares apresenta alguns desafios únicos, já que requer equipamentos específicos, trabalhadores com formação especializada e apresenta diferentes fases do processo de fabrico complexas e bastante dispendiosas (95).

O processo de fabrico envolve ainda fases de manuseamento abertas e trabalho manual, aumentando assim o risco de contaminação. A colheita, purificação, formulação e o enchimento são passos críticos e os maiores desafios deste processo estão relacionados com a sensibilidade térmica, estéril e temporal das células. O fabrico destas terapias requer também salas limpas, com sistemas de limpeza vigorosos e capazes de remover qualquer partícula remanescente e são também necessários uma série de testes de controlo de qualidade (95).

Futuramente, perspectiva-se uma normalização dos processos e um maior desenvolvimento de equipamentos de fabrico automatizados. As tecnologias continuarão a evoluir e os produtos serão cada vez mais complexos (95).

É importante alcançar a escalabilidade sem que a qualidade do produto seja comprometida, mas este continua a ser um desafio crítico que pode conduzir a grandes perdas financeiras. Existem diferentes abordagens necessárias consoante a natureza do produto. Por exemplo, a implementação de sistemas automatizados e fechados pode contribuir para aumentar a escala e a produtividade de células CAR-T e melhorar o acesso dos doentes a esta terapêutica (95).

Outra forma de tentar permitir o acesso a estas terapias de doentes para os quais, atualmente, estas são inacessíveis, poderá ser através da descentralização do fabrico. A ideia

consiste em criar instalações de fabrico em várias regiões para satisfazer exigências localizadas. Esta abordagem poderá resultar em poupanças de custos significativas, sendo que segundo algumas estimativas, a descentralização pode reduzir os custos globais em 15% a 20%, o que equivale a uma poupança de cerca de 100 milhões de dólares anuais para uma grande empresa farmacêutica (95).

O fabrico no próprio local de prestação de cuidados de saúde, pode também contribuir para satisfazer a procura e para reduzir o tempo entre a recolha do material celular e a sua administração, no entanto, pode trazer desafios adicionais à forma como os produtores destas terapias podem trabalhar com os hospitais, de modo a garantir a qualidade do produto, bem como a conformidade regulamentar com as autoridades locais (95).

9.1.6 Desafios regulatórios

Para além de todos os desafios já mencionados, os regulatórios também devem ser tidos em consideração, para que as terapias celulares consigam evoluir num futuro próximo.

Um dos grandes problemas é o facto de não existir ainda nenhum sistema universal para classificar estas terapias, o que dificulta o processo de aprovação regulamentar e cria ambiguidades na comunicação dos atributos de qualidade e dos resultados clínicos (94).

Como tal, em 2020, a FDA alertou para os perigos do uso de terapias celulares com CEs não aprovadas. Com o surgimento de novas terapias celulares inovadoras, é essencial que estes produtos sejam classificados centralmente, o que poderá contribuir para estudos futuros mais abrangentes, na tomada de decisões regulatórias, clínicas e pré-clínicas e pode também acelerar o desenvolvimento de novas terapias, resultando também na padronização dos atributos críticos de qualidade, acabando por simplificar os processos de desenvolvimento e de aprovação destas terapias (94).

10 Desafios éticos

As terapias celulares têm contribuído para grandes avanços na medicina, no entanto, incluem também uma série de desafios éticos que têm de ser considerados.

A utilização de CEs embrionárias continua a ser uma questão ética bastante debatida. Estas células têm a grande vantagem de possuírem uma elevada capacidade de diferenciação e, como tal, é fácil perceber o seu interesse nesta área. No entanto, têm origem na massa celular interna do blastocisto, antes de se dar a implantação no útero e, por isso, a sua utilização implicaria a destruição do embrião. É este procedimento que tem levantado mais questões, já que algumas pessoas consideram que deste modo se impede uma criança de nascer, enquanto outras defendem que o blastocisto ainda não é exatamente um bebé, já que este só começa a desenvolver-se se se implantar no útero (96).

Ano após ano, as clínicas de fertilidade criam muitos blastocistos que acabam por ser destruídos por serem produzidos em excesso, por isso os apoiantes da utilização destas células consideram que a utilização desses excedentes poderia ser uma boa opção para ajudar a salvar a vida de muitas pessoas e que seria até melhor esta utilização do que o descarte destas células (96). A empresa farmacêutica Novo Nordisk, estes admite trabalhar com CEs embrionárias humanas, provenientes de embriões gerados para fertilização *in vitro*. Esses embriões são doados com o consentimento informado dos casais submetidos a este processo de fertilização e, se não fossem utilizados, acabariam por ser destruídos na própria clínica de fertilização (97).

Foi também devido a todas estas questões que surgiram as CEs pluripotentes induzidas, que vieram reduzir um pouco a dependência das CEs embrionárias, mas, no entanto, também trazem consigo desafios éticos. Estas células, são inicialmente CEs adultas que, através da utilização de fatores de transcrição, se convertem em CEs pluripotentes induzidas, assemelhando-se às CEs embrionárias, no entanto, a questão levantada é em relação à reprogramação genética que as CEs adultas têm que sofrer para adquirirem a capacidade de pluripotência (98).

Outro ponto importante a ser abordado é o elevado custo financeiro associado a estas terapias. Dado que estas acarretam elevados custos de investigação, desenvolvimento e produção, as empresas farmacêuticas solicitam preços muito elevados para cobrir estes custos, que podem variar entre centenas de milhares até milhões de euros por doente. O que acontece, é que quando um doente precisa mesmo de ser tratado com recurso a uma terapia destas, os Sistemas Nacionais de Saúde entram em grandes negociações com as empresas ou, no caso de

não estarem dispostos a pagar, podem mesmo rejeitar essa hipótese. Sendo assim, os doentes têm de financiar o seu próprio tratamento ou podem correr o risco de não serem tratados. Levanta-se, então, a questão de apenas os doentes com posses monetárias terem facilidade de acesso a estes tratamentos, o mesmo não acontecendo com os mais desfavorecidos, o que acentua as desigualdades na saúde (99).

Outras questões éticas vão também sendo levantadas em relação a outros pontos, e, por isso, é importante que autoridades competentes como a EMA e a FDA, avaliem sempre os ensaios clínicos e a introdução de uma terapia celular na prática médica (100).

11 Conclusões e Perspetivas

As terapias celulares, apesar de serem relativamente novas no mercado, já permitiram mudar o panorama de muitas doenças incuráveis e, perspectiva-se que cada vez sejam mais as doenças que possam ser tratadas com recurso a estas abordagens terapêuticas.

No entanto, é necessário reconhecer que estas terapias apresentam também muitos desafios, ainda a serem ultrapassados, nomeadamente desafios biológicos, de produção, regulatórios e éticos. É importante que a comunidade científica trabalhe em conjunto para melhorar todos estes aspetos, pois só assim será possível desenvolver terapias celulares com elevados níveis de segurança e eficácia.

Um aspeto bastante importante é tentar que haja equidade no acesso às terapias celulares, já que estas têm custos muito elevados, o que resulta numa maior facilidade no acesso a estas terapias pelos doentes com posses, o que não acontece nos doentes mais pobres, acentuando-se, assim, as desigualdades.

As terapias celulares têm um potencial promissor, mas só ultrapassando questões como as referidas é que se conseguirá evoluir num bom sentido, onde a cura e o aumento da qualidade de vida se poderão tornar alcançáveis para todos os doentes.

Referências Bibliográficas

1. Wang P, Wei L, Rafei M, Shammaa R, El A, El-Kadiry H. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Frontiers* | www.frontiersin.org [Internet]. 2021 [citado 9 de Fevereiro de 2024];8:756029. Disponível em: www.frontiersin.org
2. Mayani H. Cellular Therapies: Yesterday, Today, and Tomorrow. <https://home.liebertpub.com/scd> [Internet]. 28 de Março de 2023 [citado 9 de Fevereiro de 2024];32(7–8):163–9. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/scd.2022.0294>
3. Facts About Cellular Therapies [Internet]. [citado 24 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.aabb.org/news-resources/resources/cellular-therapies/facts-about-cellular-therapies>
4. An Introduction to Cell Therapy | Technology Networks [Internet]. [citado 24 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.technologynetworks.com/biopharma/articles/an-introduction-to-cell-therapy-381630>
5. El-Kadiry AEH, Rafei M, Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 22 de Novembro de 2021 [citado 10 de Março de 2024];8:756029. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8645794/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38645794/)
6. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2020 [citado 10 de Março de 2024];16(1):3. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6987053/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36987053/)
7. Chowdhury Suchandra, Ghosh S. Stem cells biology and therapeutics.
8. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 26 de Fevereiro de 2019 [citado 10 de Março de 2024];10(1):1–22. Disponível em: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1165-5>
9. Facts About Cellular Therapies [Internet]. [citado 10 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.aabb.org/news-resources/resources/cellular-therapies/facts-about-cellular-therapies>

10. Harnessing the power of cell therapy - AstraZeneca [Internet]. [citado 10 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/r-d/next-generation-therapeutics/cell-therapies.html#stem-cells>
11. Li F, Xu J, Liu S. Cancer Stem Cells and Neovascularization. *Cells* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 10 de Março de 2024];10(5):1070. Disponível em: </pmc/articles/PMC8147173/>
12. Stem Cells May Be Key to Cancer - The New York Times [Internet]. [citado 10 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2006/02/21/health/stem-cells-may-be-key-to-cancer.html>
13. Yin W, Wang J, Jiang L, James Kang Y. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med* [Internet]. 1 de Agosto de 2021 [citado 10 de Março de 2024];246(16):1791. Disponível em: </pmc/articles/PMC8381702/>
14. Doação de células [Internet]. [citado 19 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/dadiva-e-transplante/doacao/doacao-de-celulas/>
15. Barrett J, Craddock C. Bone marrow transplantation in the United Kingdom – past, present and future. *BJHaem* [Internet]. 1 de Novembro de 2020 [citado 19 de Abril de 2024];191(4):612–6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17151>
16. Haematopoietic Stem Cell Transplantation Haematopoietic Dtem Cell Transplantation Primary Immunodeficiencies. [citado 19 de Abril de 2024]; Disponível em: www.ipopi.org
17. Krummey SM, Gareau AJ. Donor specific HLA antibody in hematopoietic stem cell transplantation: Implications for donor selection. *Front Immunol* [Internet]. 5 de Agosto de 2022 [citado 19 de Abril de 2024];13. Disponível em: </pmc/articles/PMC9390945/>
18. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs EJ, Luznik L, Huang XJ, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2019 55:1 [Internet]. 4 de Março de 2019 [citado 19 de Abril de 2024];55(1):12–24. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0499-z>

19. Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, Wang T, Herr MR, Modi D, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* [Internet]. 3 de Março de 2022 [citado 19 de Abril de 2024];139(10):1452. Disponível em: </pmc/articles/PMC8914182/>
20. Reits E, Neefjes J. HLA molecules in transplantation, autoimmunity and infection control: A comic book adventure Funding information European Research Council; Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek. 2022 [citado 19 de Abril de 2024]; Disponível em: <https://ccb.lumc.nl/>
21. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: Principles and indications. *Br J Hosp Med* [Internet]. 1 de Janeiro de 2019 [citado 19 de Abril de 2024];80(1):33–9. Disponível em: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2019.80.1.33>
22. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turk J Haematol* [Internet]. 2020 [citado 19 de Abril de 2024];37(1):1. Disponível em: </pmc/articles/PMC7057746/>
23. Sanchez-Petitto G, Rezvani K, Daher M, Rafei H, Kebriaei P, Shpall EJ, et al. Umbilical Cord Blood Transplantation: Connecting Its Origin to Its Future. *Stem Cells Transl Med* [Internet]. 3 de Março de 2023 [citado 19 de Abril de 2024];12(2):55. Disponível em: </pmc/articles/PMC9985112/>
24. IPST, IP - Registo Português de Dadores de Medula Óssea | CEDACE [Internet]. [citado 19 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.ipst.pt/index.php/pt/cidadao/cedace-inicio>
25. Devi S, Bongale AM, Tefera MA, Dixit P, Bhanap P. Fresh Umbilical Cord Blood—A Source of Multipotent Stem Cells, Collection, Banking, Cryopreservation, and Ethical Concerns. *Life* [Internet]. 1 de Setembro de 2023 [citado 19 de Abril de 2024];13(9). Disponível em: </pmc/articles/PMC10533013/>
26. Criopreservação de sangue do cordão umbilical - METIS [Internet]. [citado 19 de Abril de 2024]. Disponível em: https://www.metis.med.up.pt/index.php/Criopreserva%C3%A7%C3%A3o_de_sangue_do_cord%C3%A3o_umbilical

27. About donation - Cord Blood Bank - NHS Blood and Transplant [Internet]. [citado 19 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.nhsbt.nhs.uk/cord-blood-bank/about-donation/>
28. CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer - NCI [Internet]. [citado 21 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
29. Definition of CAR T-cell therapy - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [citado 21 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>
30. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 1 de Dezembro de 2023 [citado 21 de Abril de 2024];8(1). Disponível em: </pmc/articles/PMC10277291/>
31. Igarashi Y, Sasada T. Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 [citado 21 de Abril de 2024];2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7685825/>
32. Globerson Levin A, Rivière I, Eshhar Z, Sadelain M. CAR T cells: building on the CD19 paradigm. *Eur J Immunol* [Internet]. 1 de Setembro de 2021 [citado 22 de Abril de 2024];51(9):2151. Disponível em: </pmc/articles/PMC9392049/>
33. Ahmad U, Khan Z, Ualiyeva D, Amissah OB, Noor Z, Khan A, et al. Chimeric antigen receptor T cell structure, its manufacturing, and related toxicities; A comprehensive review. *Advances in Cancer Biology - Metastasis*. 1 de Julho de 2022;4:100035.
34. Burge C, Vanguru V, Ho PJ. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Aust Prescr* [Internet]. 3 de Outubro de 2022 [citado 22 de Abril de 2024];46(2):36–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537294/>
35. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal* 2021 11:4 [Internet]. 6 de Abril de 2021 [citado 22 de Abril de 2024];11(4):1–11. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>
36. CAR T-cell Therapy and Its Side Effects | American Cancer Society [Internet]. [citado 22 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/car-t-cell1.html>

37. Huang R, Li X, He Y, Zhu W, Gao L, Liu Y, et al. Recent advances in CAR-T cell engineering. [citado 22 de Abril de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00910-5>
38. Lana MG, Strauss BE. Production of Lentivirus for the Establishment of CAR-T Cells. *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2020 [citado 22 de Abril de 2024];2086:61–7. Disponível em: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-0146-4_4
39. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2023 [citado 22 de Abril de 2024];15(3). Disponível em: </pmc/articles/PMC9913679/>
40. Abreu TR, Fonseca NA, Gonçalves N, Moreira JN. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies. *Journal of Controlled Release*. 10 de Março de 2020;319:246–61.
41. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol*. 1 de Março de 2020;80:106221.
42. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance Mechanisms of Anti-PD1/PDL1 Therapy in Solid Tumors. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 21 de Julho de 2020 [citado 24 de Abril de 2024];8:672. Disponível em: </pmc/articles/PMC7385189/>
43. Definition of immune checkpoint inhibitor - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [citado 28 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>
44. Auberger P, Tamburini-Bonnefoy J, Puissant A. Drug Resistance in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de Setembro de 2020 [citado 14 de Maio de 2024];21(17):1–2. Disponível em: </pmc/articles/PMC7503602/>
45. Bogucki J, Tuszyńska W, Tuszyńska-Bogucka T. Predictors of Decisions Concerning Registration as a Potential Bone Marrow Donor-A Psycho-Socio-Demographic Study. 2023 [citado 14 de Maio de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph20115993>
46. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow*

- Transplant [Internet]. 1 de Agosto de 2022 [citado 14 de Maio de 2024];57(8):1217. Disponível em: /pmc/articles/PMC9119216/
47. 35 anos de transplante de medula no IPO Lisboa - IPO Lisboa [Internet]. [citado 14 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/noticias/35-anos-de-transplante-de-medula-no-ipo-lisboa/>
 48. Cancro do sangue: IPO do Porto já realizou tratamento com células CAR-T em 50 doentes - SIC Notícias [Internet]. [citado 14 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://sicnoticias.pt/saude-e-bem-estar/2023-06-30-Cancro-do-sangue-IPO-do-Porto-ja-realizou-tratamento-com-celulas-CAR-T-em-50-doentes-6cc895b1>
 49. IPO de Lisboa faz primeiro tratamento em Portugal com células CAR-T em crianças | Imunoterapias | PÚBLICO [Internet]. [citado 14 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2023/06/01/ciencia/noticia/ipo-lisboa-faz-tratamento-portugal-celulas-cart-criancas-2051850>
 50. IPO Lisboa realiza primeiro tratamento com células CAR-T em crianças - IPO Lisboa [Internet]. [citado 14 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/noticias/ipo-lisboa-realiza-primeiro-tratamento-com-celulas-car-t-em-criancas/>
 51. Terapia com células CAR-T: A história de Priscila.
 52. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus* [Internet]. 2 de Janeiro de 2023 [citado 17 de Maio de 2024];15(1). Disponível em: /pmc/articles/PMC9888604/
 53. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2020 [citado 17 de Maio de 2024];55(2):283. Disponível em: /pmc/articles/PMC6995781/
 54. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2023 [citado 17 de Maio de 2024];13(1):47–70. Disponível em: /pmc/articles/PMC10072078/

55. Akil AAS, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med* [Internet]. 1 de Dezembro de 2021 [citado 21 de Maio de 2024];19(1). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8017850/](#)
56. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 24 de Maio de 2024];64(5):1037. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8012324/](#)
57. Lee J, Yoon KH. β cell replacement therapy for the cure of diabetes. *J Diabetes Investig* [Internet]. 1 de Novembro de 2022 [citado 24 de Maio de 2024];13(11):1798–802. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13884>
58. FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Type 1 Diabetes | FDA [Internet]. [citado 24 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>
59. Czarnecka Z, Dadheech N, Razavy H, Pawlick R, Shapiro AMJ. The Current Status of Allogenic Islet Cell Transplantation. *Cells* [Internet]. 1 de Outubro de 2023 [citado 24 de Maio de 2024];12(20):2423. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10605704/](#)
60. Rickels MR, Paul Robertson R. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 [citado 24 de Maio de 2024];40(2):631. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6424003/](#)
61. Takaki T, Shimoda M. Pancreatic islet transplantation: toward definitive treatment for diabetes mellitus. *Glob Health Med* [Internet]. 8 de Agosto de 2020 [citado 24 de Maio de 2024];2(4):200. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7731068/](#)
62. de Klerk E, Hebrok M. Stem Cell-Based Clinical Trials for Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 26 de Fevereiro de 2021 [citado 24 de Maio de 2024];12:1. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7953062/](#)
63. Hulme CH, Perry J, McCarthy HS, Wright KT, Snow M, Mennan C, et al. Cell therapy for cartilage repair. *Emerg Top Life Sci* [Internet]. 10 de Outubro de 2021 [citado 29 de Maio de 2024];5(4):575. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8589441/](#)

64. Zhu C, Wu W, Qu X. Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: a review. *Am J Transl Res* [Internet]. 2021 [citado 29 de Maio de 2024];13(2):448. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7868850/](#)
65. Giglio PN, Lizier NF, Levy D, Sobrado MF, Gobbi RG, Pécora JR, et al. AUTOLOGOUS CHONDROCYTE IMPLANTATION IN BRAZIL. *Acta Ortop Bras* [Internet]. 1 de Maio de 2020 [citado 29 de Maio de 2024];28(3):131. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7269135/](#)
66. Spherox | European Medicines Agency [Internet]. [citado 29 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spherox>
67. Thoene M, Bejer-Olenska E, Wojtkiewicz J. The Current State of Osteoarthritis Treatment Options Using Stem Cells for Regenerative Therapy: A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de Maio de 2023 [citado 29 de Maio de 2024];24(10). Disponível em: [/pmc/articles/PMC10219560/](#)
68. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer−Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression* [Internet]. 2020 [citado 2 de Junho de 2024];30(4):291–7. Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/6dbf508d3b17c437,7b107f23667462f0,6971f7cb0e03a2e5.html>
69. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2 de Novembro de 2019 [citado 2 de Junho de 2024];20(11):1366. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6804807/](#)
70. Lifileucel First Cellular Therapy Approved for Cancer - NCI [Internet]. [citado 2 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/fda-amtagvi-til-therapy-melanoma>
71. Betof Warner A, Hamid O, Komanduri K, Amaria R, Butler MO, Haanen J, et al. Expert consensus guidelines on management and best practices for tumor-infiltrating lymphocyte cell therapy. *J Immunother Cancer* [Internet]. 29 de Fevereiro de 2024 [citado 2 de Junho de 2024];12(2):8735. Disponível em: [/pmc/articles/PMC11005706/](#)
72. Kumar A, Yun H, Funderburgh ML, Du Y. Regenerative Therapy for the Cornea. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 1 de Março de 2022 [citado 2 de Junho de 2024];87:101011. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8918435/](#)

73. Holoclar | European Medicines Agency [Internet]. [citado 2 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>
74. Tilkin C, DuChesne B, CamBy, Pellegrini. mots-Clés : Brûlure oculaire-Cornée-Holoclar ®-Cellules souches limbiques. Rev Med Liege. 2021;76:11–776.
75. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? Cancers (Basel) [Internet]. 1 de Fevereiro de 2023 [citado 6 de Junho de 2024];15(3). Disponível em: </pmc/articles/PMC9913679/>
76. ALLOCORD (HPC Cord Blood) | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/allocord-hpc-cord-blood>
77. AMTAGVI | FDA [Internet]. [citado 6 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/amtagvi>
78. CLEVECORD (HPC Cord Blood) | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/clevecord-hpc-cord-blood>
79. DUCORD (HPC Cord Blood) | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/ducord-hpc-cord-blood>
80. GINTUIT (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen) | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/gintuit-allogeneic-cultured-keratinocytes-and-fibroblasts-bovine-collagen>
81. HEMACORD (HPC, cord blood) | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/hemacord-hpc-cord-blood>
82. HPC, Cord Blood | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/hpc-cord-blood>
83. HPC, Cord Blood - MD Anderson Cord Blood Bank | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/hpc-cord-blood-md-anderson-cord-blood-bank>

84. HPC, Cord Blood - LifeSouth | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/hpc-cord-blood-lifesouth>
85. HPC, Cord Blood - Bloodworks | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/hpc-cord-blood-bloodworks>
86. LANTIDRA | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lantidra>
87. LAVIV | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/laviv>
88. MACI (Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane) | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/maci-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane>
89. OMISIRGE | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/omisirge>
90. RETHYMIC | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/rethymic>
91. STRATAGRAFT | FDA [Internet]. [citado 7 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/stratagraft>
92. Alofisel | European Medicines Agency [Internet]. [citado 8 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel>
93. Strimvelis | European Medicines Agency [Internet]. [citado 9 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
94. Wang LLW, Janes ME, Kumbhojkar N, Kapate N, Clegg JR, Prakash S, et al. Cell therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 14 de Junho de 2024];6(2):e10214. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/btm2.10214>

95. Cell and gene therapy: how to overcome manufacturing challenges [Internet]. [citado 14 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.pwc.be/en/news-publications/2023/how-to-overcome-manufacturing-challenges.html>
96. Embryonic Stem Cell Research: An Ethical Dilemma [Internet]. [citado 15 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.eurostemcell.org/embryonic-stem-cell-research-ethical-dilemma>
97. Cell therapy ethics [Internet]. [citado 15 de Junho de 2024]. Disponível em: <https://www.novonordisk.com/science-and-technology/bioethics/stem-cell-ethics.html>
98. Moradi S, Mahdizadeh H, Šarić T, Kim J, Harati J, Shahsavarani H, et al. Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSCs): social, legal, and ethical considerations. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 21 de Novembro de 2019 [citado 15 de Junho de 2024];10(1). Disponível em: [/pmc/articles/PMC6873767/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269990/)
99. Luca M De, Cossu G. Cost and availability of novel cell and gene therapies: Can we avoid a catastrophic second valley of death? *EMBO Rep* [Internet]. 6 de Fevereiro de 2023 [citado 15 de Junho de 2024];24(2). Disponível em: [/pmc/articles/PMC9900339/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269990/)
100. Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park HS, Liakath Ali FB, Al-Hendy A. Stem Cell Therapy: From Idea to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de Março de 2022 [citado 15 de Junho de 2024];23(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269990/>