

Stéfani Kárita Lima da Silva

Faculdade Anhanguera de Brasília
stefanikarita@gmail.com

Paulo Roberto Queiroz Martins

Faculdade Anhanguera de Brasília
pqsilva@uol.com.br

FATORES DE TRANSCRIÇÃO RELACIONADOS À PLURIPOTÊNCIA

Reprogramação celular

RESUMO

Células-tronco (CT) são células com alta capacidade de proliferação e auto-renovação podendo originar linhagens celulares diferentes. O objetivo desse trabalho foi descrever, por meio de revisão bibliográfica, os principais fatores de transcrição envolvidos na diferenciação das células-tronco. A descoberta de algumas de suas características, como fatores de transcrição envolvidos no controle da diferenciação celular, geraram grandes expectativas para o tratamento de doenças redundando em uma nova linha de pesquisa voltando-se para a reprogramação celular. Com isso, foram relacionados neste trabalho os principais genes desencadeadores da reprogramação de células somáticas, tais como, a proteína *Oct4* e diversos outros fatores correlacionados. Estes estudos são importantes, pois estas células reprogramadas podem substituir o controverso uso de células-tronco embrionárias.

Palavras-Chave: célula-tronco; fatores de transcrição; reprogramação.

ABSTRACT

Stem cells (SC) are cells with high proliferative capacity and self-renewal, what may result in different cell lines. The aim of this study was to describe, through literature review, key transcription factors involved in the differentiation of stem cells. The discovery of some of its characteristics, such as transcription factors involved in cell differentiation control, has generated great expectations for the treatment of diseases resulting in a new line of research turned to cell reprogramming. Thus, in this study, key genes that triggers reprogramming of somatic cells, such as *Oct4* protein and other related factors were detailed. These studies are important because these reprogrammed cells can replace the controversial use of embryonic stem cells.

Keywords: stem cell; transcription factors; iPS; reprogramming.

Anhanguera Educacional Ltda.

Correspondência/Contato
Alameda Maria Tereza, 4266
Valinhos, São Paulo
CEP 13.278-181
rc.ipade@anhanguera.com

Coordenação
Instituto de Pesquisas Aplicadas e
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Revisão de Literatura
Recebido em: 27/09/2011
Avaliado em: 18/10/2011

Publicação: 2 de abril de 2013

1. INTRODUÇÃO

As células-tronco por possuírem características relevantes para a biomedicina regenerativa como, alta capacidade de diferenciação e proliferação celular, se tornaram alvo de diversas linhas de pesquisas voltadas para o tratamento de inúmeras doenças, proporcionando uma esperança para a possível cura de doenças com espectros diversificados de complexidade, sejam elas incuráveis ou de difícil tratamento (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001; RAFF, 2003).

Podendo ser encontradas em vários locais, as células-tronco são classificadas em dois grandes grupos: células-tronco de caráter embrionário (presentes apenas na massa interna do blastocisto, com a capacidade de se diferenciarem em quaisquer linhagens celulares) (EVANS; KAUFMAN, 1981; MARTIN, 1981; NIH, 2001) e células-tronco de caráter adulto (encontradas em órgãos e tecidos - córnea, sangue periférico, medula óssea - com a capacidade de originar todas as células especializadas, funcionais especificamente aquele tecido ou órgão) (NIH, 2001).

O interesse em novas linhas de pesquisa resultou no surgimento de novas técnicas experimentais, entretanto, é notória a preocupação ética e religiosa quanto à capacidade terapêutica das células-tronco (BARTH, 2006).

Sua alta capacidade de diferenciação denominada pluripotência é uma das características de maior valia para escopos terapêuticos (NIH, 2006; YU et al., 2007; SHI, 2009). A diferenciação celular é caracterizada pela série de etapas que uma célula imatura passa até que se torne funcional e específica para determinado tecido ou órgão. Quanto mais diferenciada for uma célula, mais específica e limitada ela se torna, se comprometendo apenas a atuar naquele tecido (ZATZ, 2004; KARP, 2005).

Associado a este comprometimento das células diferenciadas, estudos trataram de compreender como ocorreria este processo celular e o que estaria diretamente relacionado a ele. Logo, descobriu-se que diversos fatores de transcrição estariam diretamente envolvidos com este processo desde o desenvolvimento embrionário. Tal descoberta abriu portas para o surgimento da reprogramação celular (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

A reprogramação celular consiste na expressão exógena de genes com relevante atuação durante o período embrionário, a fim de recuperar a pluripotência das células que já se encontram diferenciadas. Este processo resultou nas denominadas IPS - Células Induzidas a Pluripotência. Tais células possuem características semelhantes às células-

tronco, tanto em morfologia quanto em plasticidade (THOMSON et al., 1998; TAKAHASHI et al., 2007).

Nesse sentido, este trabalho tratou de reunir as principais informações sobre alguns fatores de transcrição associados à reprogramação celular, sendo eles: *Oct4*, *Sox2*, *c-Myc* e *Klf4*. Estes genes estariam diretamente envolvidos com a manutenção da pluripotência das células-tronco, além de serem normalmente transcritos em células-tronco embrionárias (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi descrever, por meio de uma revisão bibliográfica, os principais fatores de transcrição envolvidos na diferenciação das células-tronco.

2. CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são células indiferenciadas caracterizadas pelo potencial de originar diversas linhagens celulares, além de se autorreplicar inúmeras vezes e reparar internamente os tecidos por meio de um sistema de reabastecimento ilimitado (MARTIN, 1981; NIH, 2001; KARP, 2005).

As células-tronco realizam uma divisão celular diferenciada das demais células somáticas. Estas podem resultar em novas células indiferenciadas semelhantes à célula original ou em células com funções mais específicas de acordo com o local de atuação de cada célula (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001).

Nos últimos dez anos, os estudos sobre células-tronco têm se aprofundado cada vez mais (GROTO; NORONHA, 2003). No entanto, discussões éticas e religiosas estão sempre presentes ao que diz respeito às utilizações terapêuticas das mesmas (PRANKE, 2004).

A descoberta de suas características diferenciais como auto-renovação e potencial de formação de linhagens celulares tem produzido grande expectativa para inúmeras pesquisas que as envolvam em terapias, tornando-as a esperança para o tratamento de diversas doenças (SHI, 2009).

2.1. Células-tronco Embrionárias e Células-tronco Adultas

Com alta capacidade de proliferação e diferenciação celular, as células-tronco classificam-se em dois grandes grupos podendo ser de caráter embrionário ou adulto. (PRANKE, 2004). As células-tronco embrionárias (CTE) são células derivadas da massa interna do

blastocisto na competência de originar os três folhetos embrionários (ectoderme, mesoderme e endoderme) todos os órgãos e tecidos humanos, exceto anexos embrionários. Sendo classificadas como pluripotentes, tais células possuem alta capacidade de renovação e, quando cultivadas *in vitro* demonstram um excelente potencial de diferenciação (EVANS E KAUFMAN, 1981; MARTIN, 1981; NIH, 2001).

As células-tronco adultas (CTA) são células presentes em diversos órgãos e tecidos possuindo a capacidade de originar todas as células especializadas funcionais especificamente àquele tecido ou órgão. As CTA's podem ser encontradas em diversos locais, como: polpa do dente, pâncreas, córnea, sangue periférico, medula óssea, dentre outros (NIH, 2001).

2.2. Plasticidade das Células-tronco

Sendo uma das principais características de uma célula-tronco, a plasticidade é caracterizada pela capacidade que a célula-tronco possui de diferenciar-se em linhagens celulares diversificadas (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001).

Esta capacidade de diferenciação celular recebe o nome de pluripotência. As células resultantes das células-tronco, podendo herdar a mesma plasticidade ou não, são classificadas como: Totipotentes quando capazes de originar os tecidos fetais (folhetos embrionários - ectoderme, mesoderme e endoderme); Pluripotentes quando possuem a capacidade de originar todos os tecidos de um indivíduo adulto, exceto as membranas embrionárias (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001; NIH, 2001; ZAGO; COVAS, 2006); Multipotentes quando capazes de originar poucas linhagens celulares, podendo ser células-tronco mesenquimais e células-tronco neurais; Por fim, as oligopotentes capazes de originar células restritas à apenas uma linhagem celular e as unipotentes à apenas uma linhagem diferenciada (NIH, 2001; WAGERS; WESSMAN, 2004).

3. A DIFERENCIAÇÃO CELULAR

As células originadas da divisão assimétrica das células-tronco, quando estimuladas a tornarem-se especializadas, passarão por todo um processo de especificidade denominado diferenciação celular. Por meio de sinais do ambiente extracelular, as células serão estimuladas à maturação com destino e funções específicos. Esta diferenciação ocorre devido à ativação ou inativação de genes que se expressam somente em alguns tecidos. Agora, as denominadas células-filhas, terão parte de sua capacidade de diferenciação restrita para o tecido destinado. Uma vez que ocorra a diferenciação celular

das células-progenitoras, essas estarão limitadas àquele tecido ou àquela função, perdendo parcialmente sua capacidade de originar quaisquer outros tecidos que não são de sua especificidade (ZATZ, 2004; KARP, 2005).

Dessa maneira, o estado indiferenciado das células-tronco tem sido altamente estudado. Dentre suas inúmeras características, uma das mais abordadas é a sua capacidade de manter-se indiferenciada por longos períodos, entretanto, sendo vulneráveis a estímulos externos específicos (ZAGO; COVAS, 2006).

Dentre tais estímulos, abre-se então um imenso leque de possibilidades aplicadas ao interesse de definir não só os fatores que exatamente haveriam de provocar respostas devido à vulnerabilidade das células-tronco como também, o que estaria diretamente relacionado a potencializar novamente uma célula que já tenha passado por todo o processo de diferenciação celular.

4. INDUÇÃO DE CÉLULAS À PLURIPOTÊNCIA

Células induzidas a pluripotência são células geneticamente modificadas por meio de estímulos, com resposta endógena, capazes de interferir na plasticidade da célula pela sua reprogramação. Tais células possuem características semelhantes às células-tronco no que se diz respeito à potência e morfologia (THOMSON et al., 1998; TAKAHASHI et al., 2007; DEL CARLO, 2009).

A reprogramação de células somáticas de camundongos e humanas tem se tornado possível a partir da utilização de quatro principais fatores de transcrição denominados: fatores de reprogramação (KIM et al., 2008).

Definidos a partir de um trabalho realizado por Takahashi em 2006, as células induzidas a pluripotência, segundo Chaparro e Beltrán (2009), têm aumentado as expectativas da comunidade científica a cada nova descoberta que envolva a similaridade entre as células pluripotentes induzidas e as células-tronco com relação à sua pluripotência.

Observando-se a potencialidade das células presentes no período embrionário, a atividade ou a inatividade de genes específicos permite o acontecimento de etapas fundamentais durante todo esse processo de desenvolvimento. Para tanto, o segredo da proliferação celular e/ou do controle do estado indiferenciado das células pluripotentes estaria diretamente associado ao silenciamento genético (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; ZAGO; COVAS, 2006).

Baseando-se em estudos científicos que procuram facilitar a compreensão de acontecimentos, como o funcionamento dos tecidos humanos e, até mesmo, como ocorre o processo denominado diferenciação celular, em 2006, foi realizado um dos primeiros estudos comprovando a relação existente entre os fatores de transcrição e a potência das células, independente do seu estado de diferenciação. Com esta finalidade, foram testados, utilizando-se fibroblastos de camundongos, 24 fatores de transcrição: *Oct3/4*, *Sox2*, *Nanog*, *GDF3*, *REX1*, *FGF4*, *ESG1*, *DPPA2*, *DPPA4*, *hTERT*, *DNMT3B*, *GABRB3*, *TDGF1*, *GAL*, *LEFTB*, *IFITM1*, *NODAL*, *UTF1*, *EBAF*, *GRB7*, *PODXL*, *CD9*, *BRIX*, *KLF4* e *c-Myc* (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

Essas são proteínas que desempenham um papel fundamental na inicialização do processo de síntese de RNA – já descritos em literatura como funcionais no período embrionário. Tais fibroblastos apresentaram uma surpreendente reação durante o experimento: A reversão de sua linhagem original a um estado mais pluripotente, caracterizada por mudanças morfológicas e potenciais semelhantes aos de uma célula-tronco (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; YU; THOMSON, 2008).

Este experimento acabou levando à descoberta do que foi reconhecido como reprogramação celular, ou seja, processo pelo qual células somáticas são induzidas à reversão de suas linhagens. Surgindo então, as denominadas *iPS*, do inglês, *Stem Pluripotet Induced Cells* – Células Pluripotentes Induzidas (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

Baseando-se nisso, a descoberta da relação entre diversos fatores de transcrição com a plasticidade das células-tronco, envolveriam possíveis informações sobre a manutenção da pluripotência e, também sobre o estado indiferenciado das mesmas, aumentando assim, o interesse em definir a verdadeira relação desses diversos fatores com a pluripotência das células (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; JIANG et al 2008). Estes fatores são inseridos no interior das células através da utilização de vírus modificados geneticamente que servem como vetores para a transferência dos genes de interesse.

Logo após, outros trabalhos seguindo a mesma ideia, conseguiram repetir o acontecido. Em 2007, estudos também realizados por Takahashi e colaboradores conseguiram reprogramar outras células, desta vez, fibroblastos de pele humana. Foram utilizados os mesmos indutores de reprogramação e metodologia similar ao trabalho anterior. O que acabou por comprovar a possibilidade de se reprogramar células do organismo humano (TAKAHASHI et al., 2007; YU et al., 2007).

A grande expectativa dessa novidade visa não só facilitar a produção de biofármacos específicos como também, terapias com transplantes para o tratamento de pacientes, de forma individual, além de proporcionar um estudo mais aprofundado das inúmeras doenças (NIH, 2006; YU et al., 2007; SHI, 2009).

4.1. Fatores de Transcrição Envolvidos no Controle da Diferenciação Celular

A fim de compreender melhor os diversos mecanismos associados ao controle da plasticidade das células-tronco e sua capacidade de se auto-renovar, estudos demonstraram que tudo isso poderia ser explicado por meio da ativação ou repressão dos níveis de expressão de determinados genes reguladores de transcrição (PESCE; SCHOLER, 2001; JIANG et al 2008).

Dos diversos fatores de transcrição testados e identificados como indutores à reprogramação celular (*Nanog*, *Oct3*, *Oct4*, *Sox 2*, *b-catenina*, *Klf4*, *c-Myc*, *Esrrb*, *Tcl1*, *Tbx3*), algumas combinações se destacaram das demais realizando funções essenciais no desenvolvimento embrionário, como alta capacidade de proliferação e diferenciação celular. Logo, a reprogramação de células somáticas para um estado pluripotente pode ser alcançada a partir da expressão exógena de quatro fatores de transcrição em duas possíveis combinações: 1) *Sox2*, *Oct4*, *Klf4* e *c-Myc*; 2) *Sox2*, *Oct4*, *Nanog* e *Lin-28* (KIM, 2008; TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; YU et al., 2007).

Codificado pelo gene *POU5f1*, o fator de transcrição *Oct4* presente em mamíferos pode se expressar tanto em células de embrião quanto em células germinativas, sendo essencial para a identificação de células com a capacidade de formar embriões. Neste sentido, a deficiência na produção de *Oct4* poderá comprometer um embrião, provocando a eliminação da pluripotência das células presentes no interior do blastocisto. No entanto, sua expressão em níveis ótimos está diretamente relacionada à manutenção da pluripotência (NICHOLS et al., 1998; SCHOLER et al., 1990; DE BARROS, 2008). O fator *Oct4* também pode atuar em conjunto com outras proteínas, como é o caso da *Sox2*. Esta interação torna os níveis de *Oct4* mais equilibrados (JAENISCH; YOUNG, 2008; DE BARROS, 2008).

Outro importante fator de transcrição presente na regulação da pluripotência celular é o gene *Nanog*. Conforme estudos realizados, este gene está associado ao estado indiferenciado das células-tronco embrionárias antes mesmo de originarem endoderma primitivo (DE BARROS, 2008). Alteração nos níveis de expressão deste fator de transcrição resulta na perda de pluripotência das células-tronco embrionárias (MITSUI et al., 2003).

Ainda não se sabe, exatamente, quantos são os fatores que controlam o estado indiferenciado das células. No entanto, a atuação dos fatores transcricionais presentes na embriogênese os torna cada vez mais indispensáveis para futuras descobertas, não descartando a idéia de que diversas moléculas também associadas a estes podem tornar processo de indução mais eficiente (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006; HUANGFU, et al., 2008; CHAPARRO; BELTRÁN, 2009).

Quanto aos fatores de transcrição que se destacam como melhores indutores à pluripotência: *c-Myc* e *Klf4*, estando relacionados à oncogênese, possuem características essenciais em potencial de proliferação, tornando-os aceleradores do processo (JAENISCH; YOUNG, 2008).

Nesse sentido, a possibilidade do aparecimento de tumores durante todo o processo, não pode ser descartada, visto que sua alta capacidade proliferativa proporcionou a formação de teratomas no experimento feito com camundongos (EVANS; KAUFMAN, 1981; TAKAHASHI, 2006; YAMANAKA, 2006).

Foi divulgado outro estudo, realizado por um grupo da Universidade de Harvard, utilizando-se o inibidor da histona desacetilase - HDAC, Ácido Valpróico (VPA), a fim de melhorar a eficiência da reprogramação primária de fibroblastos embrionários de camundongos juntamente aos quatro fatores de transcrição já potencialmente descritos nos experimentos de Yamanaka: *Sox2*, *Oct4*, *Klf4* e *c-Myc*. No entanto, em fibroblastos humanos, o Ácido Valpróico (VPA) foi capaz de alcançar a reprogramação de fibroblastos utilizando apenas dois dos fatores de transcrição associados à reprogramação de células: *Oct4*, *Sox2*. A independência desses fatores em relação aos fatores descritos como oncogenes, *c-Myc* e *Klf-4* reduzem as chances de formação de tumores, o que tornaria a utilização de células induzidas menos arriscada (HUANGFU et al., 2008).

Comprovando a real importância dos fatores de transcrição, recentemente, foi estudado que as células-tronco neurais de camundongos adultos expressam níveis mais elevados de *Sox2* e *c-Myc*, se comparadas às células-tronco embrionárias. A utilização de *Oct4* juntamente a *c-Myc* ou *Klf4* com células-tronco neurais resultou na formação de células induzidas à pluripotência. Para tanto, a utilização de *Oct4* e *Klf4* ou *c-Myc* demonstrou-se suficiente para a produção de iPS para este tipo de célula (KIM, 2008).

Observando que grande parte das pesquisas depende da utilização de células-tronco, a possível substituição de células-tronco por células induzidas cessaria com os mais diversos debates de aspectos éticos e religiosos que estão sempre presentes no que

diz respeito à utilização de células-tronco. A detalhada caracterização das células pluripotentes induzidas irá proporcionar imensos avanços biotecnológicos.

O avanço nas pesquisas direcionadas à reprogramação celular aperfeiçoa os conhecimentos que envolvem a biomedicina regenerativa, visando à produção de fármacos específicos para o tratamento de pacientes, de forma individual, além de proporcionar um estudo mais aprofundado das diversas doenças (SHI, 2009).

A partir da descoberta de alguns dos fatores de transcrição envolvidos nesse processo, pesquisadores identificaram a possibilidade de se obter células somáticas com características semelhantes às células-tronco (TAKAHASHI et al., 2007), objetivando compreender o controle da diferenciação celular a fim de recuperar sua pluripotência inicial. As células induzidas à pluripotência proporcionam uma grande oportunidade futura de estudar fisiopatologia de doenças, identificar novos alvos terapêuticos, compreender a biologia celular de uma célula-tronco analisando também, a idéia de transplantes sem rejeição por parte do indivíduo (NIH, 2006).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente trabalho foi possível reunir as informações gerais sobre pesquisas relacionadas à indução de células à pluripotência e o potencial de utilizá-las para futuros tratamentos de doenças. Demonstrou-se, ainda, que os avanços biotecnológicos têm se desenvolvido cada vez mais, proporcionando descobertas essenciais para o manuseio dos fatores de transcrição envolvidos neste processo. O desenvolvimento dessa técnica resultaria na conclusão de inúmeros estudos que dependem da potência dessas células.

A utilização das Células Pluripotentes Induzidas não requer o manuseio de células-tronco embrionárias, o que as torna passíveis de aceitação evitando-se as intervenções éticas e religiosas. Além do mais, sua propensão à aceitação do organismo do paciente é excelente, ou seja, a probabilidade de sua rejeição é mínima, visto que as células somáticas são retiradas do próprio indivíduo (SHI, 2009).

REFERÊNCIAS

- BARTH, W.L. **Células-tronco e bioética**: o progresso biomédico e os desafios éticos. 1. ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2006.
- CHAPARRO, O.; BELTRÁN, O. Reprogramación nuclear y células pluripotentes inducidas. **Rev. fac. med**, v. 17, n. 2, p. 252-263, dez. 2009.

- DE BARROS, F.R.O. **Identificação de marcadores de pluripotência em células-tronco embrionárias e embriões suínos**. 2008. 86 f. Dissertação (Mestrado em medicina veterinária) – Universidade de São Paulo, SP, 2008.
- DEL CARLO, R.J.; MONTEIRO, B.S.; NETO, N.M.A. Avanços no estudo de células-tronco no Brasil e suas implicações. **Ceres**, v. 56, n. 4, p. 446-450, jul./ago. 2009.
- EVANS, M.J.; KAUFMAN, M.H. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. **Nature**, v. 292, p.154–156, jul. 1981.
- GROTO, H.Z.W.; NORONHA, J.F.A. Identificação de células-tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo versus contador hematológico automatizado. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 25, n. 3, 2003.
- HUANGFU, D.; MAEHR, R.; WENJUN, G.; EIJKELNBOOM, A.; SNITOW, M.; CHEN, A.E.; MELTON, D.A. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. **Nature Biotechnology**, v. 26, n. 7, p. 795-797, jul. 2008.
- HUANGFU, D.; OSAFUNE, K.; MAEHR, R.; WENJUN, G.; EIJKELNBOOM, A.; SHUIBING, C.; MUHLESTEIN, W.; MELTON, D.A. Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2. **Nature Biotechnology**, v. 26, p. 1269-1276, 2008.
- JAENISCH, R. and YOUNG, R. Stem Cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. **Cell**, v. 132, p. 567-582, feb. 2008.
- JIANG, J.; CHAN, Y.S.; LOH, Y.H.; CAI, J.; TONG, G. Q.; LIM, C. A.; ROBSON, P.; ZHONG, S.; NG, H. H. A core Klf circuitry regulates self-renewal of embryonic stem cells. **Nature cell biology**, v.10, n.3, p. 353-360, mar. 2008.
- KARP, G. **Biologia celular e molecular**: conceitos e experimentos/ Gerald Karp; (tradução de Maria Dalva Cesario et al). São Paulo: 1.ed. brasileira, 2005, 784 p.
- KIM, J.B.; ZAEHRES, H.; WU, G.; GENTILE, L.; KO, K.; SEBASTIANO, V.; ARAÚZO-BRAVO, M.J.; RUAU, D.; HAN, D.W.; ZENKE, M.; SCHÖLER, H.R. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. **Nature**, v. 454, p. 646-650, jul. 2008.
- KIRSCHSTEIN, R.; SKIRBOLL, L. **The stem cells**: Scientific Progress and Future Research Directions. National Institutes of Health, cap. 1, p. 1-3, 2001.
- MARTIN, G.R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 78, n. 12, p. 7634-7638, dez. 1981.
- MITSUMI, K.; TOKUZAWA, Y.; ITOH, H.; SEGAWA, K.; MURAKAMI, M.; TAKAHASHI, K.; MARUYAMA, M.; MAEDA, M.; TAMANAKA, S. The homeoprotein nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. **Cell**, v. 113, p. 631-642, 2003.
- NICHOLS, J.; ZEVNIK, B.; ANASTASSIADIS, K.; NIWA, H.; KLEWE-NEBENIUS, D.; CHAMBERS, I.; SCHOLER, H.; SMITH, A. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor *Oct4*. **Cell**, v. 95, p. 379-391, out. 1998.
- NIH – National Institutes of Health. **Stem Cell**: Scientific progress and future research directions. Bethesda: Department of Health and Human Services, jun. 2001. 106 p. Disponível em: <<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1>>. Acesso em: 25 maio 2011.
- NIH – National Institutes of Health. **Stem Cell Information**. Regenerative medicine. Department of Health and Human Services, 2006. Disponível em: <<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1>>. Acesso em: 12 abr. 2011.
- PESCE, M.; SCHOLER, H.R. *Oct-4*: Gatekeeper in the beginnings of mammalian development. **Stem cells**, v. 19, p. 51-56, 1990.
- PRANKE, P. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. **Ciência Cultura**, v. 56, n. 3, p. 33-38, 2004.
- RAFF, M. Adult stem cell plasticity: Fact or artifact? **Annual review of cell and developmental biology**, v. 19, n. 1, p. 1-22, jun. 2003.

- REHEN, S. **Laboratório Nacional de Células-tronco do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<http://www.lance-ufRJ.org/ceacutelulas-tronco.html>>. Acesso em: 18 maio 2011.
- SCHOLER, H.R.; DRESSLER, G.J.; BAILING, R.; ROHDEWOHL, H.; GRUSS, P. *Oct-4* germiline-specific transcription factor mapping to the mouse t-complex. **EMBO**, v. 9, p. 2185-2195, 1990.
- SHI, Y. Induced pluripotent stem cells, new tools for drug discovery and new hope for stem cell therapies. **Curr Mol Pharmacol**, v. 2, n. 1, p. 15-18, jan. 2009.
- TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**, v. 126, p. 663-676, 25 ago. 2006.
- TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMADA, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. **Cell**, v. 131, p. 861-872, nov. 2007.
- THOMSON, J.A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S.S.; WAKNITZ, M.A.; SWIERGIEL, J.J.; MARSHALL, V.S.; JONES, J.M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**, v.282, n. 5391, p. 1145-1147, 1998.
- WAGERS, A.J. and WEISSMAN I.L. Plasticity of adult stem cells. **Cell**, v. 116, p. 639-648, mar. 2004.
- YU, J.; VODYANIK, M.A.; SMUGA-OTTO, K.; ANTOSIEWICZ-BOURGET, J.; FRANE, J.L.; TIAN, S.; NIE, J.; JONSDOTTIR, G.A.; RUOTTI, V.; STEWART, R.; SLUKVIN, I.I.; THOMSON, J.A. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. **Science**, v. 318, n. 5858, p. 1917-1920, nov. 2007.
- YU, J.; THOMSON, J.A. Pluripotent stem cell lines. **Genes & Development**, v. 22, p. 1987-1997, 2008.
- ZAGO, M.A.; COVAS, D.T. **Células-tronco, a nova fronteira da medicina**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006, 268 p.
- ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. **Estudos avançados**, v. 18, n. 51, p. 247-256, 2004.

Stéfani Kárita Lima da Silva

Curso de Biomedicina da Faculdade Anhanguera de Brasília.

Paulo Roberto Queiroz Martins

Professor do curso de biomedicina da Faculdade Anhanguera de Brasília.