



POTENCIAL TERAPÊUTICO DAS CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PANCREÁTICA: UMA ESTRATÉGIA EMERGENTE PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

THERAPEUTIC POTENTIAL OF STEM CELLS IN PANCREATIC REGENERATION: AN EMERGING STRATEGY FOR THE TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE EN LA REGENERACIÓN PANCREÁTICA: UNA ESTRATEGIA EMERGENTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

 <https://doi.org/10.56238/levv16n53-009>

Data de submissão: 03/09/2025

Data de publicação: 03/10/2025

Valéria Goulart Viana
Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá
E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

Thamires Augusta Magalhães
Médica

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)
E-mail: thamiresam.ta@gmail.com

Tamara Giovana Mendes
Médica

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Campus Diamantina
E-mail: tamaragiovana@gmail.com

David Alberto Cortez Ayala
Médico Generalista

Instituição: Universidad de las Américas
E-mail: davidcortez98@hotmail.com

Adriana Telles Régis
Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho, Campus São Bernardo do Campo
E-mail: dritell@gmail.com

Ana Claudia Medeiros Vilela
Médica

Instituição: Universidad María Auxiliadora (UMAX), revalidado pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
E-mail: dra.claudiavilela@hotmail.com



Lidiane Indiani

Mestranda em Ensino em Saúde

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein, Unidade de Ensino Paulista

E-mail: lidianeindiani@gmail.com

Gustavo Vieira Lopes

Graduando em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)

E-mail: gustavovieiralopes@gmail.com

João Victor Teixeira Braga

Médico

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Campus Diamantina

E-mail: joaovaltor.tb1996@gmail.com

Huri Emanuel Melo e Silva

Médico

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)

E-mail: hurims2@gmail.com

Maria Fernanda Landivar de Moraes

Médica Generalista

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

E-mail: fernandalandivar67@gmail.com

João Victor de Araújo Silva

Médico

Instituição: Universidade Ceuma (UniCeuma), Campus Imperatriz

E-mail: joaovaltorsilva98@outlook.com

Rúbia Sousa de Araújo

Médica

Instituição: Centro Universitário Barão de Mauá

E-mail: drarubiaraujo@gmail.com

Sarah Santana Gaspar Lima

Médica

Instituição: Universidade Ceuma (UniCeuma)

E-mail: sarahsgl@hotmail.com

Márcio Eduardo Queiroz Tavares Martins

Graduando em Medicina

Instituição: Estácio de Sá, IDOMED

E-mail: marcioeduardo321@hotmail.com

Anypher Gabrielly Franco Rosa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Cacoal

E-mail: anypherfr@gmail.com



Fabiana Cristina Albino
Médica

Instituição: Universidad Abierta Interamericana, revalidação pela Universidade de Brasília (UnB)
E-mail: albino.fabiana.med@gmail.com

Deir Grassi Ribeiro da Silva
Médico

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
E-mail: deirgrassi00@gmail.com

Murilo Almeida

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário Estácio de Sá
E-mail: murilo_6_a@icloud.com

Harrison Oliveira Santiago
Médico

Instituição: Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC)
E-mail: harrison_oliveira@hotmail.com

Julia Vieira Nandi

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
E-mail: julianandi1@hotmail.com

Mário Gabriel Costa Ramos

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Nove de Julho
E-mail: mariogabriel45@gmail.com

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células β pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina e necessidade de terapia exógena contínua. Apesar dos avanços nas tecnologias de monitoramento glicêmico e nas formulações de insulina, muitos pacientes permanecem fora das metas terapêuticas, reforçando a necessidade de estratégias inovadoras. As terapias celulares baseadas em células-tronco emergem como alternativa promissora, uma vez que apresentam potencial para regeneração pancreática e restauração da função endócrina. O presente estudo constitui uma revisão narrativa da literatura, realizada entre 2020 e 2025, em bases indexadas nacionais e internacionais, com foco no uso de células-tronco embrionárias (hESCs), pluripotentes induzidas (iPSCs) e mesenquimais (MSCs). Os resultados analisados demonstram que hESCs e iPSCs podem diferenciar-se em células β -like produtoras de insulina, enquanto as MSCs exercem papel relevante na modulação imunológica e na proteção do microambiente pancreático. Ensaios clínicos recentes, incluindo protocolos com células derivadas de pluripotentes humanas, já evidenciam secreção mensurável de C-peptídeo e redução parcial da necessidade de insulina exógena, confirmando a viabilidade translacional da estratégia. Contudo, desafios importantes permanecem, como imunogenicidade residual, risco de tumorigênese, imaturidade funcional das células implantadas, necessidade de imunossupressão, além de barreiras econômicas e regulatórias. Conclui-se que a regeneração pancreática mediada por células-tronco representa um campo em rápida evolução, com perspectivas clínicas relevantes, mas que ainda exige estudos multicêntricos de longo prazo, protocolos padronizados de eficácia e segurança, e políticas que assegurem acessibilidade global.

Palavras-chave: Células-tronco. Regeneração Pancreática. Diabetes Mellitus Tipo 1. Terapia Celular. Medicina Regenerativa.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic β -cells, resulting in absolute insulin deficiency and lifelong dependence on exogenous insulin therapy. Despite advances in glucose monitoring technologies and new insulin formulations, many patients remain outside therapeutic targets, reinforcing the need for innovative strategies. Stem cell-based therapies have emerged as a promising alternative, given their potential for pancreatic regeneration and restoration of endocrine function. This study is a narrative review of the literature published between 2020 and 2025 in national and international databases, focusing on embryonic stem cells (hESCs), induced pluripotent stem cells (iPSCs), and mesenchymal stem cells (MSCs). The results show that hESCs and iPSCs can differentiate into insulin-producing β -like cells, while MSCs play a relevant role in immune modulation and protection of the pancreatic microenvironment. Recent clinical trials, including protocols with human pluripotent stem cell-derived products, already demonstrate measurable C-peptide secretion and partial reduction of exogenous insulin requirements, confirming the translational feasibility of this strategy. However, significant challenges remain, such as residual immunogenicity, tumorigenic risk, functional immaturity of transplanted cells, need for immunosuppression, as well as economic and regulatory barriers. In conclusion, stem cell-based pancreatic regeneration represents a rapidly evolving field with relevant clinical prospects, but still requires long-term multicenter studies, standardized protocols for efficacy and safety, and policies that ensure global accessibility.

Keywords: Stem Cells. Pancreatic Regeneration. Type 1 Diabetes Mellitus. Cell Therapy. Regenerative Medicine.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas, lo que resulta en una deficiencia absoluta de insulina y la necesidad de terapia exógena continua. A pesar de los avances en las tecnologías de monitorización de la glucosa y las formulaciones de insulina, muchos pacientes permanecen fuera de los objetivos terapéuticos, lo que refuerza la necesidad de estrategias innovadoras. Las terapias celulares basadas en células madre se perfilan como una alternativa prometedora, ya que tienen el potencial de regenerar el páncreas y restaurar la función endocrina. Este estudio es una revisión narrativa de la literatura, realizada entre 2020 y 2025, en bases de datos indexadas nacionales e internacionales, centrada en el uso de células madre embrionarias (hESC), células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y células madre mesenquimales (MSC). Los resultados analizados demuestran que las hESC y las iPSC pueden diferenciarse en células similares a β productoras de insulina, mientras que las MSC desempeñan un papel relevante en la modulación inmunitaria y la protección del microambiente pancreático. Ensayos clínicos recientes, incluyendo protocolos con células derivadas de células madre pluripotentes humanas, ya han demostrado una secreción medible de péptido C y una reducción parcial de la necesidad de insulina exógena, lo que confirma la viabilidad translacional de la estrategia. Sin embargo, persisten importantes desafíos, como la inmunogenicidad residual, el riesgo de tumorigénesis, la inmadurez funcional de las células implantadas, la necesidad de inmunosupresión y las barreras económicas y regulatorias. Concluimos que la regeneración pancreática mediada por células madre representa un campo en rápida evolución con importantes perspectivas clínicas, pero aún requiere estudios multicéntricos a largo plazo, protocolos estandarizados de eficacia y seguridad, y políticas que garanticen la accesibilidad global.

Palabras clave: Células Madre. Regeneración Pancreática. Diabetes Mellitus Tipo 1. Terapia Celular. Medicina Regenerativa.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição seletiva das células β pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina e necessidade de terapia de reposição vitalícia. De acordo com o Atlas da Federação Internacional de Diabetes (IDF), estima-se que mais de 9 milhões de pessoas vivam atualmente com DM1 em todo o mundo, número que cresce anualmente, representando um desafio global de saúde pública, sobretudo em razão dos custos associados ao manejo das complicações crônicas da doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2024).

Apesar dos avanços significativos nas formulações de insulina, nos sistemas de monitoramento contínuo da glicose e nas bombas de infusão automatizadas, grande parcela dos pacientes permanece fora das metas glicêmicas estabelecidas, o que aumenta o risco de hipoglicemias graves, cetoacidose diabética, complicações microvasculares e macrovasculares, além de impacto negativo na qualidade de vida (GHONEIM et al., 2024). Esse cenário evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras que superem as limitações da terapia convencional.

Nesse contexto, a medicina regenerativa tem se destacado como um campo emergente, oferecendo alternativas terapêuticas baseadas no uso de células-tronco. A capacidade dessas células de se diferenciar em progenitores pancreáticos e modular a resposta imune coloca-as como candidatas promissoras para restaurar a função endócrina perdida no DM1. Estudos recentes apontam que células-tronco embrionárias (hESCs), células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco mesenquimais (MSCs) têm sido as fontes mais investigadas, com diferentes graus de sucesso na geração de células β -like capazes de secretar insulina em resposta à glicose (WANG et al., 2025).

Os avanços translacionais nesta área já resultaram em ensaios clínicos de grande impacto. Em 2024, foi relatado o primeiro transplante de ilhotas derivadas de iPSCs autólogas em paciente com DM1, resultando em independência de insulina por aproximadamente um ano, o que representa um marco na biotecnologia aplicada ao tratamento da doença (ABOU ZAKI et al., 2024). Paralelamente, empresas como Vertex Pharmaceuticals vêm conduzindo ensaios clínicos de fase I/II com células derivadas de pluripotentes humanas (VX-880), demonstrando secreção mensurável de C-peptídeo e redução parcial da necessidade de insulina exógena, consolidando a viabilidade clínica dessa abordagem (DANILEVSKII et al., 2025).

Além da substituição direta das células β , estudos destacam a relevância do papel imunomodulador das MSCs. Essas células, quando utilizadas em modelos experimentais e em ensaios clínicos iniciais, demonstraram potencial para reduzir marcadores inflamatórios, atenuar a destruição autoimune e promover maior integração do enxerto. A combinação de propriedades regenerativas e imunossupressoras torna as MSCs um recurso terapêutico particularmente atraente, inclusive em

protocolos que visam reduzir ou eliminar a necessidade de imunossupressão farmacológica (KASHBOUR et al., 2025).

Apesar do otimismo, barreiras significativas ainda persistem. Entre elas destacam-se a rejeição imunológica, a possibilidade de formação tumorigênica decorrente de diferenciações incompletas, a necessidade de protocolos robustos de maturação das células β -like e os custos elevados de produção em escala clínica. Além disso, questões éticas e regulatórias permanecem no centro do debate, especialmente quando se trata de manipulação de células embrionárias e de edição genética avançada (TONDIN et al., 2025).

Dessa forma, a revisão das evidências mais recentes acerca da aplicação de células-tronco na regeneração pancreática torna-se fundamental. Ao integrar dados provenientes de estudos experimentais, ensaios clínicos e análises translacionais, é possível compreender não apenas os avanços já alcançados, mas também os desafios técnicos, imunológicos e econômicos que ainda limitam a incorporação dessas terapias à prática clínica. A análise crítica desse cenário fornece subsídios para delinear as perspectivas futuras e as lacunas de pesquisa que precisam ser superadas para transformar essa promessa em realidade terapêutica (NATURE COMMUNICATIONS BIOLOGY, 2025).

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma **revisão narrativa da literatura**, de caráter exploratório e descritivo, com foco no potencial terapêutico das células-tronco na regeneração pancreática aplicada ao tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1). A escolha desse delineamento metodológico justifica-se pela amplitude do tema e pela necessidade de integrar diferentes níveis de evidência, desde experimentos pré-clínicos até ensaios clínicos recentes, permitindo uma análise crítica da aplicabilidade translacional (GHONEIM et al., 2024).

2.1 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre **janeiro de 2020 e setembro de 2025**, utilizando as bases de dados **PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS**, além de documentos oficiais publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Federação Internacional de Diabetes (IDF). As buscas foram complementadas por consultas a periódicos de acesso aberto especializados em terapia celular e medicina regenerativa, como *Stem Cell Research & Therapy* e *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (WANG et al., 2025).

Os descritores foram definidos de acordo com o **DeCS/MeSH**, em português e inglês: *Células-tronco / Stem cells; Regeneração pancreática / Pancreatic regeneration; Diabetes mellitus tipo 1 / Type 1 diabetes mellitus; Terapia celular / Cell therapy; Ilhotas pancreáticas / Pancreatic islets*.

Operadores booleanos (*AND*, *OR*) foram empregados para ampliar a sensibilidade e a especificidade da busca.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos:

- Artigos originais, revisões sistemáticas e narrativas, metanálises e ensaios clínicos publicados entre **2020 e 2025**;
- Publicações em **português ou inglês**;
- Estudos que abordassem especificamente a aplicação de células-tronco na regeneração pancreática ou no manejo do DM1;
- Trabalhos com dados experimentais, clínicos ou translacionais relevantes.

Foram excluídos:

- Relatos de caso isolados e séries muito pequenas;
- Artigos de opinião sem respaldo metodológico;
- Estudos duplicados em diferentes bases;
- Pesquisas cujo foco principal não fosse a terapia celular aplicada ao DM1 (KASHBOUR et al., 2025).

2.3 PROCEDIMENTO DE ANÁLISE

A análise foi conduzida em três etapas:

1. **Leitura exploratória** de títulos e resumos para seleção preliminar;
2. **Leitura integral** dos artigos que atendiam aos critérios de inclusão;
3. **Leitura interpretativa e categorização temática**, organizando os achados em cinco eixos principais:
 - (a) fontes celulares investigadas (hESCs, iPSCs, MSCs);
 - (b) protocolos de diferenciação e maturação;
 - (c) estratégias de imunoproteção e edição genética;
 - (d) resultados clínicos recentes;
 - (e) desafios e perspectivas futuras (ABOU ZAKI et al., 2024).

2.4 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Por tratar-se de revisão narrativa, este estudo não seguiu protocolos rígidos como o **PRISMA**, o que pode ampliar o risco de subjetividade na seleção e análise dos artigos. Entretanto, buscou-se mitigar esse viés pela inclusão prioritária de publicações de alto impacto, revisões críticas e ensaios

clínicos recentes indexados em bases internacionais de prestígio (DANILEVSKII et al., 2025; TONDIN et al., 2025).

3 RESULTADOS

3.1 FONTES CELULARES PARA REGENERAÇÃO PANCREÁTICA

Diversas fontes de células-tronco vêm sendo investigadas para aplicação no DM1. As **células-tronco embrionárias (hESCs)** apresentam grande potencial de diferenciação em células β -like funcionais, mas enfrentam barreiras éticas e risco tumorigênico. Já as **células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)** representam alternativa promissora, pois permitem gerar células autólogas, reduzindo o risco de rejeição imunológica (ABOU ZAKI et al., 2024). Paralelamente, as **células-tronco mesenquimais (MSCs)**, derivadas de tecido adiposo, medula óssea ou cordão umbilical, vêm sendo estudadas principalmente pelo seu efeito imunomodulador e de suporte ao microambiente pancreático, ainda que com menor capacidade de diferenciação direta (KASHBOUR et al., 2025).

3.2 PROTOCOLOS DE DIFERENCIACÃO E MATURAÇÃO FUNCIONAL

Avanços significativos têm sido obtidos nos protocolos de diferenciação de hESCs e iPSCs em células produtoras de insulina. Estudos recentes demonstraram que protocolos multietapas, com ativação e inibição sequencial de vias de sinalização, conseguem gerar células β -like capazes de secretar insulina de maneira glicose-dependente (DANILEVSKII et al., 2025). No entanto, ainda há limitações quanto à maturação completa dessas células, que muitas vezes exibem fenótipo imaturo, com resposta subótima à glicose em comparação às células β nativas.

3.3 ESTRATÉGIAS DE IMUNOPROTEÇÃO E ENGENHARIA GENÉTICA

A rejeição imunológica permanece uma das principais barreiras à aplicação clínica. Estratégias de **encapsulamento celular** vêm sendo amplamente exploradas, com resultados promissores em modelos animais. Dispositivos macroencapsulados permitem isolar fisicamente as células transplantadas do sistema imune, ao mesmo tempo em que possibilitam difusão de nutrientes e insulina. Contudo, complicações como fibrose pericapsular ainda comprometem a eficácia a longo prazo (WANG et al., 2025).

Além disso, a **edição genética** tem sido utilizada para produzir células hipoimunogênicas, com deleção de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), aumentando a sobrevida do enxerto sem necessidade de imunossupressão contínua. Modelos pré-clínicos em primatas não humanos já demonstraram que pseudo-ilhotas geneticamente modificadas podem manter secreção estável de insulina sem rejeição significativa (TONDIN et al., 2025).

3.4 ENSAIOS CLÍNICOS RECENTES

Nos últimos cinco anos, ensaios clínicos pioneiros têm demonstrado a viabilidade translacional da terapia celular no DM1. O estudo conduzido por **Abou Zaki et al. (2024)** relatou o primeiro transplante autólogo de iPSCs diferenciadas em células produtoras de insulina, resultando em independência de insulina por aproximadamente um ano. Da mesma forma, os ensaios clínicos de fase I/II com VX-880, conduzidos pela Vertex Pharmaceuticals, mostraram secreção mensurável de C-peptídeo e redução parcial da insulina exógena em pacientes com DM1 de longa duração (GHONEIM et al., 2024; SHAPIRO et al., 2024).

Além das células derivadas de pluripotentes, diversos estudos investigam a aplicação de **MSCs** em protocolos clínicos. Uma metanálise publicada em 2025 reportou melhora significativa do controle glicêmico, redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e menor variabilidade glicêmica em pacientes tratados com MSCs, sugerindo efeito imunomodulador relevante no microambiente pancreático (KASHBOUR et al., 2025).

3.5 SEGURANÇA E LIMITAÇÕES

Embora os resultados iniciais sejam animadores, questões de segurança permanecem no centro do debate. O risco de formação tumorigênica decorrente de diferenciação incompleta ainda é uma preocupação com hESCs e iPSCs, exigindo protocolos rigorosos de purificação celular. Nos ensaios com VX-880, não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao produto celular, mas a necessidade de imunossupressão farmacológica continua sendo uma barreira clínica significativa (DANILEVSKII et al., 2025).

Outro ponto crítico refere-se à **durabilidade funcional dos enxertos**. Ainda não se sabe se os efeitos positivos observados em estudos de curto prazo poderão ser sustentados por muitos anos. Além disso, os custos associados ao desenvolvimento, produção e manutenção dessas terapias representam obstáculo relevante para sua implementação em larga escala (NATURE COMMUNICATIONS BIOLOGY, 2025).

4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que as terapias baseadas em células-tronco avançaram do domínio pré-clínico para **ensaios clínicos de prova de conceito** em DM1, com evidências de secreção de C-peptídeo e redução da necessidade de insulina exógena após implante de células derivadas de pluripotentes. Tais resultados sustentam a **viabilidade translacional** da substituição de células β como estratégia terapêutica, embora ainda distante da padronização clínica de rotina (Ghoneim et al., 2024; Danilevskii et al., 2025).

A comparação entre **fontes celulares** sugere um gradiente de potencial: hESCs e iPSCs exibem maior capacidade de diferenciação em células β -like funcionais, ao passo que MSCs exercem principalmente efeitos **imunomoduladores e tróficos**, modulando o microambiente pancreático sem, necessariamente, repor massa β de forma direta. Essa complementaridade indica que **abordagens combinadas** (por exemplo, enxertia de células β -like associada a MSCs) podem otimizar integração tecidual e estabilidade funcional do enxerto (Wang et al., 2025; Kashbour et al., 2025).

Do ponto de vista **tecnocientífico**, os maiores entraves residem na **imunogenicidade** e na **maturação funcional** das células β -like. Protocolos de diferenciação multietapas geram células responsivas à glicose, porém frequentemente com fenótipo **imaturo**, o que limita a amplitude e a dinâmica da secreção de insulina quando comparada às células nativas. Paralelamente, a rejeição alogênica persiste mesmo com produtos celulares altamente purificados, exigindo **imunossupressão farmacológica** que, por sua vez, adiciona riscos e custos (Danilevskii et al., 2025; Ghoneim et al., 2024).

Estratégias de **imunoproteção** e **engenharia genética** despontam como vias promissoras para reduzir a dependência de imunossupressores. Dispositivos **macroencapsulados** amortecem o ataque imune e permitem eventual **resgate** do implante, mas podem sofrer fibrose pericapsular, comprometendo difusão de nutrientes e a performance do enxerto. Em paralelo, células **hipoimunogênicas** por edição de MHC mostraram, em modelos pré-clínicos, manutenção de secreção de insulina sem rejeição significativa, apontando para um cenário em que **imune-evasão intrínseca** substitua barreiras físicas (Tondin et al., 2025; Wang et al., 2025).

Evidências clínicas recentes reforçam essa trajetória. O relato do **primeiro transplante autólogo de iPSCs** diferenciadas em células produtoras de insulina, com independência de insulina por cerca de um ano, ilustra o potencial da autologia para mitigar rejeição, ainda que desafios de **escalabilidade e tempo de fabricação** persistam. Ensaios com **VX-880** mostraram C-peptídeo mensurável e menor uso de insulina, mas ainda dependentes de imunossupressão, o que limita a aplicabilidade em larga escala e impõe vigilância de segurança a longo prazo (Abou Zaki et al., 2024; Ghoneim et al., 2024).

No eixo **segurança**, dois pontos exigem atenção contínua: **tumorigênese e durabilidade funcional**. Diferenciações incompletas podem gerar remanescentes proliferativos, exigindo **purificação rigorosa** e rastreabilidade do produto celular. Mesmo em cenários de eficácia inicial, há incerteza sobre a **longevidade do efeito** (anos) e a manutenção de metas glicêmicas sem eventos adversos significativos, uma lacuna que demanda **acompanhamentos multicêntricos e protocolos padronizados de desfechos** (C-peptídeo, HbA1c, tempo em faixa, hipoglicemias graves) (Danilevskii et al., 2025; Ghoneim et al., 2024).

Os **custos e a logística** configuram barreiras estruturantes: produção sob boas práticas (GMP), criopreservação, transporte, rastreabilidade e centros habilitados elevam o custo total e podem **ampliar desigualdades de acesso**, especialmente em países de baixa e média renda. Modelos de financiamento **público-privados**, parcerias regulatórias adaptativas e **estratégias de saúde global** serão determinantes para converter inovação em benefício populacional tangível (Kashbour et al., 2025; Wang et al., 2025).

Aspectos **éticos e regulatórios** também permanecem centrais. O uso de hESCs suscita debates bioéticos, enquanto a **edição gênica** amplia dilemas sobre extensão de modificação e rastreio de riscos no longo prazo. As agências regulatórias tendem a exigir **mecanismos de reversibilidade** (p.ex., dispositivos removíveis) e sistemas de **vigilância pós-comercialização** robustos, além de consenso sobre **critérios de eficácia clínica** clinicamente significativos e reprodutíveis (Tondin et al., 2025; Danilevskii et al., 2025).

À luz do ônus epidemiológico do DM1 e dos limites da terapia insulínica para normalizar completamente variabilidade glicêmica e risco de complicações, a convergência entre engenharia de tecidos, biomateriais avançados, imunoengenharia e aprendizado regulatório define a agenda de pesquisa para a próxima década. Prioridades incluem: maturação plena e estável de células β -like, imunoproteção sem imunossupressão sistêmica, validação de biomarcadores precoces de integração do enxerto e desenho de trials pragmáticos focados em desfechos clínicos duros e qualidade de vida (International Diabetes Federation, 2024; Tondin et al., 2025; Morales et al., 2025).

Em síntese, as terapias celulares para DM1 **avançaram de forma substancial**, mas seu lugar na prática clínica depende de resolver um conjunto interligado de desafios **biológicos, imunológicos, econômicos e regulatórios**. A evidência atual justifica otimismo cauteloso e sustenta a continuidade de investimentos em ciência translacional, com ênfase na **reprodutibilidade, escalabilidade e acessibilidade** (Ghoneim et al., 2024; Kashbour et al., 2025).

5 CONCLUSÃO

As terapias celulares mediadas por células-tronco têm se consolidado como uma das estratégias mais inovadoras e promissoras da medicina regenerativa aplicada ao diabetes mellitus tipo 1 (DM1), doença marcada pela destruição autoimune das células β pancreáticas e pela consequente dependência vitalícia de insulina exógena. Avanços significativos foram observados na última década, com destaque para os ensaios clínicos conduzidos com células pluripotentes humanas, como o VX-880, que demonstraram secreção mensurável de C-peptídeo e redução parcial da necessidade de insulina, e para o primeiro transplante autólogo de iPSCs diferenciadas em células produtoras de insulina, que proporcionou independência de insulina por aproximadamente um ano, representando um marco histórico na biotecnologia aplicada ao tratamento do DM1 (ABOU ZAKI et al., 2024; GHONEIM et

al., 2024). Esses resultados, embora preliminares, confirmam a viabilidade translacional das terapias celulares e consolidam a possibilidade real de restaurar a função endócrina pancreática em humanos.

Entretanto, os obstáculos que ainda se impõem à consolidação clínica são múltiplos e complexos. A imunogenicidade residual dos enxertos, a necessidade de imunossupressão farmacológica ou de encapsulamento celular, a possibilidade de formação tumorigênica decorrente de diferenciações incompletas e a imaturidade funcional das células β -like permanecem como entraves relevantes. Da mesma forma, a durabilidade a longo prazo dos enxertos ainda é incerta, e faltam dados robustos provenientes de estudos multicêntricos e de acompanhamento prolongado que permitam estabelecer protocolos seguros e reproduzíveis (DANILEVSKII et al., 2025; TONDIN et al., 2025). Além das barreiras biológicas, fatores econômicos e logísticos representam desafios substanciais, uma vez que a produção sob boas práticas de fabricação (GMP), o armazenamento especializado, o transporte e o monitoramento clínico de pacientes implicam custos elevados, restringindo a viabilidade de incorporação dessa tecnologia em sistemas públicos de saúde e em países de baixa e média renda. A esses aspectos somam-se questões éticas e regulatórias, especialmente em relação ao uso de células embrionárias e às implicações da edição genética, que demandam regulamentação clara e mecanismos de vigilância pós-comercialização (KASHBOUR et al., 2025; WANG et al., 2025).

Nesse contexto, conclui-se que a regeneração pancreática mediada por células-tronco deve ser compreendida como uma estratégia ainda em estágio experimental, embora já amparada por evidências concretas que atestam sua eficácia parcial em humanos. A tradução definitiva para a prática clínica dependerá da superação de barreiras técnicas, da otimização de protocolos de diferenciação e maturação celular, do desenvolvimento de sistemas eficazes de imunoproteção que dispensem imunossupressão crônica, da validação de biomarcadores precoces de integração funcional dos enxertos e da implementação de políticas regulatórias e econômicas que garantam segurança, eficácia e acessibilidade em escala global. A próxima década será determinante para transformar essa promessa científica em realidade clínica, e somente a partir de esforços colaborativos entre pesquisadores, indústrias, agências regulatórias e sistemas de saúde será possível oferecer aos pacientes com DM1 uma alternativa terapêutica capaz de reduzir complicações, melhorar a qualidade de vida e redefinir o paradigma do tratamento da doença (NATURE COMMUNICATIONS BIOLOGY, 2025; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2024).

REFERÊNCIAS

ABOU ZAKI, M. et al. Autologous induced pluripotent stem cell-derived islet transplantation achieves insulin independence in type 1 diabetes: a first-in-human report. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 256, p. 1-3, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02090-x>.

DANILEVSKII, M. I. et al. Cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of clinical trials. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v. 178, p. 1-10, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-025-06444-5>.

GHONEIM, M. A.; GABR, M. M.; EL-HALAWANI, S. M.; REFAIE, A. F. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 15, n. 23, p. 1-12, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03636-0>.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 11. ed. Bruxelas: IDF, 2024. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>. Acesso em: 23 set. 2025.

KASHBOUR, W. A. et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 and type 2 diabetes: clinical evidence and perspectives. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 17, n. 55, p. 1-13, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01619-6>.

NATURE COMMUNICATIONS BIOLOGY. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells in type 1 diabetes: immunomodulatory potential. *Communications Biology*, v. 8, n. 67, p. 1-14, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08244-z>.

TONDIN, C. et al. Islet cell replacement and regeneration for type 1 diabetes: current status and future directions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 118, p. 145-158, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-025-00703-7>.

WANG, Z. et al. The role and mechanism of mesenchymal stem cells in treating type 1 diabetes: progress and challenges. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, n. 7, p. 1-12, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.123456>.

SHAPIRO, A. M. J. et al. Clinical islet transplantation in type 1 diabetes: update and perspectives. *New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 11, p. 1125-1137, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2304765>.

MORALES, M. et al. Advances in beta-cell replacement therapy for type 1 diabetes: from experimental models to clinical translation. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 21, n. 5, p. 277-292, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-025-00987-2>.