REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

MONITORAMENTO EM TEMPO REAL DE CÉLULAS-TRONCO DE ALTA PONTENCIALIDADE COMO ELEMENTO BIOLÓGICO INOVADOR EM BIOSSENSORES

REAL-TIME MONITORING OF HIGH-POTENTIAL STEM CELLS AS AN INNOVATIVE BIOLOGICAL ELEMENT IN BIOSENSORS

MONITORIZACIÓN EN TIEMPO REAL DE CÉLULAS MADRE DE ALTO POTENCIAL COMO ELEMENTO BIOLÓGICO INNOVADOR EN BIOSENSORES

Enrico Jardim Clemente Santos

Doutor pelo Departamento de Biotecnologia da Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: enrico@celltrotec.com.br

Angela Mazzeo

Doutora pelo Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos da Escola Politécnica da Universidade São Paulo

E-mail: angela@celltrotec.com.br

Resumo

A convergência entre a biotecnologia de células-tronco e a tecnologia de biossensores representa um avanço significativo para a triagem de drogas e a medicina regenerativa. As células-tronco embrionárias (CTEs), caracterizadas por sua pluripotência e capacidade de auto-renovação, oferecem uma fonte celular renovável e fisiologicamente relevante para a construção de biossensores baseados em células (BBCs). Apesar dos desafios técnicos relacionados à manutenção da viabilidade celular e à padronização, a área avança em direção a sistemas integrados de *Lab-on-a-Chip* e biossensores de célula única, prometendo revolucionar a farmacologia de alto rendimento e a medicina personalizada. Neste artigo discutimos as plataformas de transdução compatíveis, como *Microelectrode Arrays* (MEAs) e *Light-Addressable Potentiometric Sensors* (LAPS), e o papel da nanoengenharia de superfície para otimizar a interface célula-transdutor. As principais aplicações incluem a triagem de cardiotoxicidade e neurotoxicidade de novos fármacos, o monitoramento em tempo real da diferenciação celular e a detecção de toxicidade ambiental. Este artigo explora os fundamentos dessa integração, destacando as CTEs (ou seus derivados diferenciados) como elementos de reconhecimento biológico que convertem respostas celulares a estímulos externos em sinais mensuráveis.

Palavras-chave: Biossensores; Células-tronco embrionárias; Biossensores de células; Monitoramento.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

Abstract

The convergence between stem cell biotechnology and biosensor technology represents a significant advance for drug screening and regenerative medicine. Embryonic stem cells (ESCs), characterized by their pluripotency and self-renewal capacity, offer a renewable and physiologically relevant cell source for the construction of cell-based biosensors (CBSs). Despite technical challenges related to maintaining cell viability and standardization, the field is advancing toward integrated Lab-on-a-Chip systems and single-cell biosensors, promising to revolutionize high-throughput pharmacology and personalized medicine. In this article, we discuss compatible transduction platforms, such as Microelectrode Arrays (MEAs) and Light-Addressable Potentiometric Sensors (LAPS), and the role of surface nanoengineering in optimizing the cell-transducer interface. Key applications include screening for cardiotoxicity and neurotoxicity of new drugs, real-time monitoring of cell differentiation, and detection of environmental toxicity. This article explores the fundamentals of this integration, highlighting ESCs (or their differentiated derivatives) as biological recognition elements that convert cellular responses to external stimuli into measurable signals.

Keywords: Biosensors; Embryonic stem cells; Cell-based biosensors; Real-time monitoring.

Resumen

La convergencia entre la biotecnología de células madre y la tecnología de biosensores representa un avance significativo para la selección de fármacos y la medicina regenerativa. Las células madre embrionarias (CME), caracterizadas por su pluripotencia y capacidad de autorrenovación, ofrecen una fuente celular renovable y fisiológicamente relevante para la construcción de biosensores basados en células (BBC). A pesar de los retos técnicos relacionados con el mantenimiento de la viabilidad celular y la estandarización, el campo avanza hacia sistemas integrados de laboratorio en chip y biosensores de célula única, lo que promete revolucionar la farmacología de alto rendimiento y la medicina personalizada. En este artículo discutimos las plataformas de transducción compatibles, como las matrices de microelectrodos (MEA) y los sensores potenciométricos direccionables por luz (LAPS), y el papel de la nanoingeniería de superficies para optimizar la interfaz célula-transductor. Las principales aplicaciones incluyen la detección de cardiotoxicidad y neurotoxicidad de nuevos fármacos, la monitorización en tiempo real de la diferenciación celular y la detección de toxicidad ambiental. Este artículo explora los fundamentos de esta integración, destacando las CME (o sus derivados diferenciados) como elementos de reconocimiento biológico que convierten las respuestas celulares a estímulos externos en señales medibles.

Palabras clave: Biosensores; Células madre embrionarias; Biosensores basados en células; Monitorización en tiempo real.

1. Introdução

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

A detecção e o monitoramento precisos de biomoléculas, toxinas e condições fisiológicas em tempo real são cruciais para o avanço da medicina, da farmacologia e da biotecnologia ambiental. Neste contexto, os biossensores emergiram como ferramentas analíticas poderosas, capazes de converter um evento de reconhecimento biológico em um sinal mensurável (Chalklen et al., 2020). A evolução desses dispositivos levou ao desenvolvimento dos Biossensores Baseados em Células (BBCs), que utilizam células vivas como o elemento de reconhecimento biológico. Estes BBCs oferecem uma plataforma fisiologicamente relevante para avaliar a toxicidade de compostos e a atividade biológica, uma vez que a resposta celular integrada serve como o sinal de detecção (Ziegler, 2000).

A eficácia dos BBCs, no entanto, depende criticamente da fonte celular utilizada. As Células-Tronco Embrionárias (CTEs) representam uma fonte celular de interesse singular. Definidas com base em seu potencial pluripotente, ou seja, a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares que constituem o organismo, e sua característica de auto-renovação ilimitada, as CTEs tendem a ser vistas como uma fonte celular renovável e consistente, superando as limitações de células primárias ou linhagens celulares finitas (Tian et al., 2023). A capacidade de diferenciar CTEs em tipos celulares específicos permite a criação de modelos celulares altamente específicos para modelagem de doenças e triagem de drogas (Ho et al., 2006; Kim et al., 2020).

O presente artigo visa revisar e discutir o estado da arte na integração das CTEs em plataformas de biossensores. Será explorado o potencial das CTEs, tanto em seu estado pluripotente quanto em seus derivados diferenciados, como elementos biológicos inovadores para a construção de BBCs de alta sensibilidade e relevância fisiológica.

2. Metodologia

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

A metodologia científica é importante para que os artigos tenham reprodutilidade nos resultados e, que tenham aceitação pela comunidade acadêmica e científica (Pereira et al., 2018). O presente estudo teve como base, a pesquisa bibliográfica de cunho exploratório, descritivo e de natureza qualitativa e do tipo revisão de literatura narrativa junto às bases de dados do Google Academico, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americanda do Carive em Ciencia da Saúde (LILACS) e Medical Litature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Para a busca, foi realizado o recorte temporal de publicações entre os anos de 2000 à 2025, utilizando as seguintes palavras-chaves: Biossensores, células-tronco embrionárias, biossensores baseados em células e monitoramento em tempo real.

3. Fundamentos da Integração CTEs-Biossensores

Células-tronco embrionárias (CTEs) são células pluripotentes e autorrenováveis derivadas da massa celular interna de embriões no estágio de blastocisto. Pluripotência é a capacidade de uma única célula de gerar todas as linhagens celulares do organismo em desenvolvimento e adulto. A autorrenovação é a capacidade de uma célula de proliferar no mesmo estado. As CTEs são pluripotentes, podendo ser *expandidas in vitro* infinitamente sem sofrer senescência replicativa ou envelhecimento. Além disso, de possuem um programa de expressão gênica que lhes permite se autorrenovarem e permanecem prontas para se diferenciarem em praticamente todos os tipos celulares em resposta a sinalizações específicas do processo de desenvolvimento. Com base em técnicas prolongadas de cultivo *in vitro*, os pesquisadores vêm caracterizando a dinâmica do desenvolvimento e as assinaturas moleculares das linhagens celulares (Zhang et al., 2025).

Biossensores são estruturados com componentes distintos, que compreendem o segmento sensível, o transdutor ou módulo detector e o processador de sinais. A parte sensível normalmente envolve um elemento biologicamente derivado responsável por interagir com o analito-alvo. Essa

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

interação dispara um sinal, que é então transduzido pelo componente do detector. O transdutor converte esse sinal em uma saída quantificável e interpretável, permitindo a medição da concentração ou presença do analito. Por fim, o processador refina e apresenta o sinal recebido em um formato compreensível e acessível ao usuário, facilitando análises e interpretações adicionais (Keusgen, 2002).

A sinergia entre CTEs e biossensores reside na utilização das CTEs como uma base de resposta celular a um evento biológico específico. Em um sistema de BBCs, a célula é imobilizada sobre um transdutor, e qualquer alteração no ambiente celular com a exposição a uma toxina ou fator de crescimento resulta em uma mudança que tende a ser detectada pelo transdutor. A principal vantagem das CTEs e seus derivados é a sua sensibilidade fisiológica. As CTEs, por serem células altamente responsivas, exibem alterações mensuráveis em resposta a estímulos externos, como mudanças na morfologia, metabolismo, adesão ou expressão gênica (Fathi et al., 2018). A natureza renovável das CTEs as torna uma fonte ideal para BBCs, garantindo a reprodutibilidade e a disponibilidade em larga escala dos dispositivos. Por meio da engenharia genética, é possível realizar a introdução de genes repórteres como a luciferase ou proteínas fluorescentes nas CTEs, transformando-as em biossensores intrínsecos que emitem um sinal óptico em resposta a um estímulo específico (Peng et al., 2018; Shi et al., 2023).

Em uma análise comparativa entre os biossensores tradicionais e os BBCs, podemos detectar diferenças significativas no que se refere ao elemento de reconhecimento, relevância fisiológica, fonte, disponibilidade, versatilidade, complexidade de manutenção e desafios técnicos (Tabela 1).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

Tabela 1. Análise comparativa das principais diferenças entre os biossensores baseados em CTEs e os biossensores tradicionais/não celulares.

Característica	Biossensores Baseados em CTEs	Biossensores Tradicionais/Não Celulares
Elemento de Reconhecimento	Células-Tronco Embrionárias (ou seus derivados diferenciados).	Moléculas biológicas (enzimas, anticorpos, DNA) ou células primárias/imortalizadas.
Relevância Fisiológica	**Alta.** A resposta celular integrada serve como sinal de detecção, oferecendo modelos mais preditivos para toxicologia e farmacologia.	**Baixa a Média.** Focados na detecção de uma única molécula; não refletem a resposta biológica complexa de um organismo.
Fonte e Disponibilidade	**Renovável e Consistente.** Pluripotência e autorrenovação garantem suprimento ilimitado e reprodutibilidade em larga escala.	**Limitada/Finita.** Células primárias são finitas; moléculas biológicas requerem purificação e podem ter vida útil limitada.
Versatilidade	**Alta.** Podem ser diferenciadas em virtualmente qualquer tipo celular (cardiomiócitos, neurônios) para ensaios específicos (e.g., cardiotoxicidade).	**Específica.** Geralmente projetados para detectar um único analito ou classe de analitos.
Complexidade de Manutenção	**Alta.** Requerem microambiente otimizado, substratos biocompatíveis e controle rigoroso de cultura para manter viabilidade e funcionalidade.	**Baixa.** Mais estáveis e menos sensíveis às condições ambientais.
Desafios Técnicos	Padronização da diferenciação, manutenção da viabilidade e funcionalidade a longo prazo no dispositivo.	Estabilidade do elemento de reconhecimento, sensibilidade e seletividade em matrizes complexas.

Quando diferenciadas em tipos celulares específicos, como cardiomiócitos, as CTEs podem ser usadas para monitorar a cardiotoxicidade de novos fármacos, onde a alteração na frequência ou amplitude do batimento celular é o sinal detectado. Em estudo realizado por Qingjun Liu e colaboradores, corpos embrióide, obtidos a partir de CTEs de camundongo, foram cultivados na superfície de um sensor potenciométrico e diferenciados *in vitro* em cardiomiócitos e neurônios. Os potenciais extracelulares das células foram registrados por meio de sensores de forma a detectar potenciais aplicações das CTEs na triagem de medicamentos. Os resultados experimentais mostram que estimulantes cardíacos conhecidos (isoproterenol) e relaxantes (carbamicolina) exerceram efeitos sobre os

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

cardiomiócitos em termos das mudanças na frequência do batimento, amplitude e duração. Desta forma, as CTEs podem representar uma fonte celular renovável para os BBCs (Liu et al., 2007).

A integração bem-sucedida das CTEs requer que os transdutores sejam biocompatíveis e capazes de medir as respostas celulares com alta precisão como o transdutor eletroquímico que propicia a medição de alterações de potencial, corrente ou impedância na interface célula-eletrodo, propiciando o monitoramento da atividade elétrica de neurônios e cardiomiócitos derivados de CTEs além da detecção de alterações metabólicas; o transdutor óptico que tem por princípio a medição da emissão de luz (fluorescência, bioluminescência) ou absorção propiciando o uso de CTEs geneticamente modificadas com genes repórteres para triagem de drogas e monitoramento de diferenciação; e o transdutor potenciométrico que tem por princípio a medição de alterações de pH ou potencial de superfície propiciando o monitoramento da acidificação extracelular, um indicador do metabolismo celular por meio do LAPS (*Light-Addressable Potentiometric Sensor*). O LAPS é um exemplo notável, pois permite o monitoramento não invasivo e em tempo real da acidificação extracelular, que está intimamente ligada ao metabolismo celular e à toxicidade. Já os *Microelectrode Arrays* são de fundamental importância para o estudo de CTEs diferenciadas em tecidos eletricamente ativos, como o tecido cardíaco ou neural, permitindo a gravação da atividade eletrofisiológica em tempo real (Liu et al., 2007a e 2007b; Fathi et al., 2018).

3.1 Engenharia de Superfície e Imobilização

Para manter a viabilidade, a pluripotência e a autorrenovação das CTEs no dispositivo, a interface entre a célula e o transdutor deve ser cuidadosamente projetada, sendo a imobilização celular realizada em substratos revestidos com matriz extracelular (MEC) ou materiais sintéticos biocompatíveis. Neste sentido, a nanotecnologia tem desempenhado um papel fundamental por meio da utilização de nanomateriais como nanotubos de carbono e grafeno. Estes materiais não

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

apenas fornecem uma superfície de adesão otimizada, mas também podem melhorar a sensibilidade do transdutor, facilitando a transferência de sinal entre a célula e o eletrodo (Ono et al., 2024). Portanto, a engenharia de superfície é essencial para garantir que o microambiente do biossensor imite as condições fisiológicas necessárias para a sobrevivência e resposta funcional das CTEs (Aydin et al., 2018).

4. Aplicações de Biossensores Baseados em CTEs

A versatilidade das CTEs, especialmente sua capacidade de diferenciação controlada, impulsiona uma série de aplicações inovadoras para os BBCs, transcendendo o simples monitoramento de toxicidade e alcançando a triagem de drogas em larga escala e a modelagem de doenças.

4.1. Triagem de Drogas e Farmacologia

Uma das aplicações mais promissoras é a utilização de CTEs diferenciadas para a triagem de novos compostos farmacêuticos. O uso de células derivadas das CTEs humanas (hCTEs) em biossensores oferece um modelo mais preditivo do que os modelos animais ou linhagens celulares imortalizadas. Dentre os testes realizados, temos: o de cardiotoxicidade, no qual as CTEs diferenciadas em cardiomiócitos (hCTEs-CMs) são eletricamente ativadas exibindo batimentos espontâneos. Os biossensores baseados em *Microelectrode Arrays* podem monitorar em tempo real as alterações eletrofisiológicas e contráteis induzidas por drogas. Esta abordagem permite a detecção precoce de efeitos cardiotóxicos, um fator crítico no desenvolvimento de medicamentos; e o de neurotoxicidade, onde os biossensores com neurônios derivados de CTEs são empregados para avaliar o impacto de neurotoxinas ou o efeito de drogas no desenvolvimento e função neural. A medição da atividade sináptica e da formação de redes neurais, por meio de biossensores de impedância ou *Microelectrode Arrays*, fornece dados funcionais robustos (Liu et al., 2007a; Kang et al., 2023).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

4.2. Monitoramento da Diferenciação Celular

A otimização dos protocolos de diferenciação de CTEs é um gargalo na medicina regenerativa. Os biossensores oferecem uma solução para o monitoramento não invasivo e em tempo real desse processo. Os biossensores sem rótulo (*label-free*), como os baseados em impedância, são particularmente úteis uma vez que monitoram as mudanças na morfologia, adesão e proliferação celular que ocorrem durante a transição do estado pluripotente para o de um tipo celular específico. Além disso, biossensores eletroquímicos podem ser projetados para detectar biomarcadores secretados como proteínas e microRNAs que sinalizam o estágio de diferenciação, permitindo o controle de qualidade e a otimização do meio de cultura (Fathi et al., 2018).

4.3. Detecção de Toxicidade Ambiental e Teratogenicidade

As CTEs, por representarem o estágio inicial do desenvolvimento, são extremamente sensíveis a agentes teratogênicos que tendem a causar defeitos congênitos. Biossensores baseados em CTEs podem servir como sistemas de alerta precoce para a presença de contaminantes ambientais com potencial de afetar o desenvolvimento embrionário. A resposta celular, como a diminuição da viabilidade ou a alteração na expressão de genes de pluripotência, é rapidamente detectada pelo transdutor, oferecendo uma ferramenta de toxicologia de alto rendimento (Liu et al., 2007b).

4.4. Cenário de Patentes e Inovação Tecnológica

O potencial comercial e a relevância tecnológica da integração entre CTEs e biossensores são evidenciados pelo crescente número de pedidos e concessões de patentes na área. A inovação não se restringe apenas ao uso das CTEs, mas também às plataformas de biossensores otimizadas para o ambiente celular. Um

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

exemplo notável é o desenvolvimento de arrays de biossensores baseados em células (como o descrito na patente US10067117), que fornecem a infraestrutura para o cultivo e monitoramento de células em larga escala. Embora a patente se refira a BBCs em geral, a aplicação mais avançada envolve o uso de células derivadas de CTEs, como cardiomiócitos e neurônios, para triagem de drogas de alto rendimento.

Outras inovações patenteadas focam em aplicações específicas, como o monitoramento da diferenciação celular. Pesquisas recentes descrevem biossensores baseados em células cujo objetivo é detectar biomarcadores específicos como a Hipocalcina (proteína de ligação ao cálcio específica para neurônios que detecta alterações intracelulares no cálcio e regula várias funções celulares por meio de um mecanismo reversível de translocação de membrana) que sinalizam a diferenciação de células-tronco neurais (Lee et al., 2024). Tais patentes reforçam a tendência de desenvolver ferramentas de controle de qualidade e otimização de protocolos de cultura celular, essenciais para a medicina regenerativa.

A intersecção com a inteligência artificial também é evidente em patentes, como a US11531844B2, que utilizam aprendizado de máquina (*Machine learning*) para analisar dados de biossensores e prever características celulares de forma não invasiva (Singh et al., 2022; Farouk et al., 2025). Esta abordagem visa validar e otimizar o uso de células-tronco pluripotentes em ensaios de toxicidade e eficácia, consolidando as CTEs como um componente-chave na próxima geração de dispositivos de diagnóstico e triagem farmacológica.

4.5. Desafios e Perspectivas Futuras

Apesar do imenso potencial, a integração de CTEs em biossensores enfrenta desafios significativos que precisam ser superados para sua aplicação clínica e comercial. O principal desafio técnico reside na manutenção da funcionalidade e viabilidade das CTEs e seus derivados por longos períodos dentro

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

do dispositivo. Para tal, a imobilização celular e o microambiente do biossensor devem ser otimizados de forma a mimetizar as condições *in vivo*. Dentre os desafios técnicos a serem superados, temos a viabilidade e longevidade celular, padronização da diferenciação celular, a integração e miniaturização, além do ruído no sinal emitido. Visando superar estes desafios estratégias vem sendo desenvolvidas e implementadas dentre as quais temos: 1 - Desenvolvimento de substratos de hidrogel e microfluídica para fornecimento contínuo de nutrientes e remoção de resíduos que visam otimizar a viabilidade e longevidade celular; 2 - Uso de biossensores para monitorar *in situ* e em tempo real os marcadores de diferenciação, permitindo o ajuste automatizado dos protocolos objetivando a padronização do processo de diferenciação celular; 3 - Uso de tecnologias de *Lab-on-a-Chip* e integração com nanossensores como os transistores de grafeno, para aumentar a sensibilidade e reduzir o tamanho do dispositivo visando estabelecer a integração e miniaturização do sistema; e 4 - Otimização da interface célula-transdutor, utilizando nanomateriais condutores para melhorar a transferência de sinal e reduzir o ruído de fundo.

Com o objetivo de superar desafios relacionados à padronização da diferenciação e à viabilidade dos biossensores baseados em CTEs a longo prazo, diferentes linhas de pesquisas relacionadas a bioengenharia, biologia de células-tronco, microfluídica, nanotecnologia e inteligência artificial para a translação efetiva dos biossensores baseados em CTEs vêm sendo desenvolvidas (Liu et al., 2007b; Stanley et al., 2012; Zhou et al., 2016; Nosrati et al., 2023). Dentre estas, temos a engenharia de microambientes dinâmicos e sistemas de *feedback* em *Lab-on-a-Chip*, biossensores de *feedback* para diferenciação celular automatizada e a otimização de interface célula-transdutor com nanomateriais funcionalizados (Chithrani, 2011; Wang et al., 2015; Sano et al., 2022; Sabrin et al., 2023).

A linha de pesquisa relacionada a engenharia de microambientes dinâmicos e sistemas de *feedback* em *Lab-on-a-Chip* visa aprimorar a viabilidade e longevidade celular, focando na criação de microambientes que imitem as condições fisiológicas *in vivo* de forma dinâmica (Wang et al., 2015; Sano et al.,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

2022). O foco é desenvolver sistemas microfluídicos de circuito fechado (*close-loop*) que integrem biossensores de monitoramento de pH, oxigênio e glicose (*in situ*), com o objetivo de permitir o ajuste automatizado e em tempo real da perfusão de nutrientes e a remoção de resíduos. A utilização de hidrogéis bioativos com rigidez e composição ajustáveis pode ser explorada para fornecer suporte mecânico e bioquímico ideais, prolongando a funcionalidade das CTEs diferenciadas por meses (Gill et al., 2012; Dienemann et al., 2025).

Os biossensores de *feedback* para diferenciação celular automatizada têm por objetivo superar o desafio da padronização da diferenciação. Esta linha propõe o uso de biossensores como ferramentas de controle de qualidade e otimização de processo. O foco é criar arrays de biossensores sem rótulo (*label-free*), como os baseados em impedância ou MEAs, combinados com algoritmos de Inteligência Artificial (IA) e Aprendizado de Máquina (Li et al., 2024). Para tal, o objetivo é o contínuo monitoramento dos marcadores de transição celular (morfologia, adesão, atividade elétrica) durante a diferenciação. A IA seria usada para analisar esses dados em tempo real e acionar automaticamente a adição ou remoção de fatores de crescimento no meio de cultura, garantindo uma diferenciação celular mais rápida, eficiente e, crucialmente, reprodutível entre diferentes lotes e laboratórios (Garcia-Junior et al., 2025).

A otimização da interface célula-transdutor com nanomateriais funcionalizados aborda a necessidade de melhorar a transferência de sinal e a biocompatibilidade na interface entre a célula e o dispositivo eletrônico. O foco é investigar a funcionalização de nanomateriais, como os nanotubos de carbono e grafeno, com moléculas de matriz extracelular (MEC) ou peptídeos específicos. O objetivo desta linha de pesquisa é a de otimizar a adesão, a sinalização e a comunicação elétrica entre as CTEs (ou seus derivados) e o transdutor. O uso de nanossensores integrados diretamente na membrana celular pode aumentar drasticamente a sensibilidade e a relação sinal-ruído, permitindo a detecção de eventos moleculares em nível de célula única, o que é essencial para a próxima

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

geração de biossensores de alto desempenho (Dormeyer et al., 2008; Varvařovská et al., 2024).

O futuro da área de BBCs aponta para a criação de sistemas mais complexos e integrados. A combinação de BBCs baseados em CTEs com a microfluídica permitirá a criação de "órgãos-em-um-chip" (*Organ-on-a-Chip*) que simulam a fisiologia de órgãos humanos com maior fidelidade. Estes sistemas, equipados com biossensores integrados, serão ferramentas inestimáveis para a medicina personalizada, permitindo a triagem de drogas em células derivadas de pacientes específicos (Wnorowski et al., 2019). Outra fronteira é o desenvolvimento de biossensores de célula única (*single-cell biosensors*), que podem monitorar as variações de resposta entre células individuais, fornecendo *insights* cruciais sobre a heterogeneidade celular e a dinâmica de diferenciação (Zhou et al., 2016).

5. Considerações Finais

A convergência entre as Células-Tronco Embrionárias e a Tecnologia de Biossensores representa um avanço paradigmático na bioengenharia. As CTEs fornecem o elemento biológico ideal – renovável, responsivo e diferenciável – para a construção de BBCs de próxima geração. Tais dispositivos têm o potencial de revolucionar a triagem de drogas, a toxicologia e a modelagem de doenças, acelerando o desenvolvimento de terapias mais seguras e eficazes. Superando os desafios técnicos de imobilização e padronização, esta área está pronta para se tornar uma pedra angular da medicina personalizada e da farmacologia de alto rendimento.

6. Referências

AI, Z.; NIU. B.; YIN, Y.; XIANG, L.; SHI, G.; DUAN, K.; WANG, S.; HU, Y.; ZHANG, C.; ZHANG, C.; RONG, L.; KONG, R.; CHEN, T.; GUO, Y.; LIU, W.; LI, N.; ZHAO, S.; ZHU, X.; MAI, X.; LI, Y.; WU, Z.; ZHENG, Y.; FU, J.; JI, W.; LI, T. **Dissecting**

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

peri-implantation development using cultured human embryos and embryo-like assembloids. Cell Research, v. 33, n.9, p. 661-678, 2023. doi: 10.1038/s41422-023-00846-8.

AYDIN, T.; GURCAN, C.; TAHERI, H.; YILMAZER, A. **Graphene Based Materials in Neural Tissue Regeneration.** Adv Exp Med Biology, v.1107, p.129-142, 2018. doi: 10.1007/5584_2018_221.

CHALKLEN, T.; JING, Q.; KAR-NARAYAN, S. **Biosensors Based on Mechanical and Electrical Detection Techniques.** Sensors (Basel), v.20, n.19, p.5605, 2020. doi: 10.3390/s20195605.

CHITHRANI, D. B. **Optimization of Bio-Nano Interface Using Gold Nanostructures as a Model Nanoparticle System.** Insciences Journal, v.1, n.3, 115-135, 2011. doi:10.5640/insc.0103115

DIENEMANN, S.; WOHLENBERG, O. J.; GERSTENBERGER, J.G.; LAVRENTIEVA, A.; PEPELANOVA, I. **3D culture of neural progenitor cells in gelatin norbornene (GelNB) hydrogels: mechanical tuning and hypoxia characterization.** Front Bioeng Biotechnology, v.13, p.1579580, 2025. doi: 10.3389/fbioe.2025.1579580.

DORMEYER, W.; VAN, HOOF D.; BRAAM, S.R.; HECK, A.J.; MUMMERY, C.L.; KRIJGSVELD, J. **Plasma membrane proteomics of human embryonic stem cells and human embryonal carcinoma cells.** J Proteome Research, v.7, n.7, p.2936-51, 2008. doi: 10.1021/pr800056j.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

FAROUK, M.; EL-HAMEED, A.S.A.; ELDAMAK, A.R.; ELSHEAKH, D.N. **Noninvasive blood glucose monitoring using a dual band microwave sensor with machine learning.** Scientific Reports, v.15, n.1, p.16271, 2025. doi: 10.1038/s41598-025-94367-6.

FATHI, F.; RAHBARGHAZI, R.; RASHIDI, M.R. **Label-free biosensors in the field of stem cell biology.** Biosens Bioelectron. 2018 Mar 15;101:188-198. doi: 10.1016/j.bios.2017.10.028.

GARCIA-JUNIOR, M.A.; ANDRADE, B.S.; LIMA, A.P.; SOARES, I.P.; NOTÁRIO, A.F.O.; BERNARDINO, S.S.; GUEVARA-VEJA, M.F.; HONÓRIO-SILVA, G.; MUNOZ, R.A.A.; JARDIM, A.C.G.; MARTINS, M.M.; GOULART, L.R.; CUNHA, T.M.; CARNEIRO, M.G.; SABINO-SILVA, R. **Artificial-Intelligence Bio-Inspired Peptide for Salivary Detection of SARS-CoV-2 in Electrochemical Biosensor Integrated with Machine Learning Algorithms.** Biosensors (Basel), v.15, n.2, p.75, 2025. doi: 10.3390/bios15020075.

GILL, B.J.; GIBBONS, D.L.; ROUDSARI, L.C.; SAIK, J.E.; RIZVI, Z.H.; ROYBAL, J.D.; KURIE, J.M.; WEST, J.L. **A synthetic matrix with independently tunable biochemistry and mechanical properties to study epithelial morphogenesis and EMT in a lung adenocarcinoma model.** Cancer Research, v.72, n.22, p.6013-23, 2012. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0895.

HO, H.Y.; LI, M. **Potential application of embryonic stem cells in Parkinson's disease: drug screening and cell therapy.** Regenerative Medicine, v.1, n.2, p.175-82, 2006. doi: 10.2217/17460751.1.2.175.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

KIM, D.; KIM, S.B.; RYU, J.L.; HONG, H.; CHANG, J.H.; YOO, T.J.; JIN, X.; PARK, H.J.; HAN, C.; LEE, B.H.; CHOI, J.H.; YOO, H.W.; KIM, J.H.; WOO, D.H. **Human Embryonic Stem Cell-Derived Wilson's Disease Model for Screening Drug Efficacy.** Cells, v.9, n.4, p.872, 2020. doi: 10.3390/cells9040872.

KANG, M.J.; CHO, Y.W.; KIM, T.H. **Progress in Nano-Biosensors for Non-Invasive Monitoring of Stem Cell Differentiation.** Biosensors (Basel), v.13, n.5, p.501, 2023. doi: 10.3390/bios13050501.

KEUSGEN, M. **Biosensors: new approaches in drug discovery.** Naturwissenschaften, v.89, n.10, p.433-44, 2002. doi: 10.1007/s00114-002-0358-3.

LEE, E.; CHOI, H.K.; KWON, Y.; LEE, K.B. **Real-Time, Non-Invasive Monitoring of Neuronal Differentiation Using Intein-Enabled Fluorescence Signal Translocation in Genetically Encoded Stem Cell-Based Biosensors.** Advanced Functional Materials, v.34, n.29, p.2400394, 2024. doi: 10.1002/adfm.202400394.

LI. K.; HUNTWORK, R.H.C.; HORN, G.Q.; ALAM, S.M.; TOMARAS, G.D.; DENNISON, S.M. ***TitrationAnalysis*: a tool for high throughput binding kinetics data analysis for multiple label-free platforms.** Gates Open Research, v.7, p.107, 2024. doi: 10.12688/gatesopenres.14743.2.

LIU, Q.; CA, H.; XIAO, L.; LI, R.; YANG, M.; WANG, P. **Embryonic Stem Cells Biosensor and Its Application in Drug Analysis and Toxin Detection.** in *IEEE Sensors Journal*, vol. 7, no. 12, pp. 1625-1631, 2007a. doi: 10.1109/JSEN.2007.908439.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

LIU, Q.; HUANG, H.; CAI, H.; XU, Y.; LI, Y.; LI, R.; WANG, P. **Embryonic stem cells as a novel cell source of cell-based biosensors.** Biosens Bioelectron, v.22, n.6, p.810-5, 2007b. doi: 10.1016/j.bios.2006.03.006.

MOLÈ, M.A.; COORENS, T.H.H.; SHAHBAZI, M.N.; WEBERLING, A.; WEATHERBEE, B.A.T.; GANTNER, C.W.; SANCHO-SERRA, C.; RICHARDSON, L.; DRINKWATER, A.; SYED, N.; ENGLEY, S.; SNELL, P.; CHRISTIE, L.; ELDER, K.; CAMPBELL, A.; FISHEL, S.; BEHJATI, S.; VENTO-TORMO, R.; ZERNICKA-GOETZ, M. **A single cell characterisation of human embryogenesis identifies pluripotency transitions and putative anterior hypoblast centre.** Nat Communications, v.12, n.1, p.3679, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-23758-w.

NOSRATI, H.; NOSRATI, M. **Artificial Intelligence in Regenerative Medicine: Applications and Implications.** Biomimetics (Basel), v.8, n.5, p.442, 2023. doi: 10.3390/biomimetics8050442.

ONO, T.; OKUDA, S.; USHIBA, S.; KANAI, Y.; MATSUMOTO, K. **Challenges for Field-Effect-Transistor-Based Graphene Biosensors.** Materials (Basel), v.17, n.2, p.333, 2024. doi: 10.3390/ma17020333.

PENG, Y.; XIE, M.; DUAN, X.; HU, L.; YU, J.; ZENG, S.; WANG, Y.; OUYANG, Q.; LU, G.; LIN, G.; SUN, Y. **Generation of a luciferase-expressing human embryonic stem cell line: NERCe002-A-2.** Stem Cell Research, v.28, p.172-176, 2018. doi: 10.1016/j.scr.2018.02.010.

PEREIRA, A. S.; SHITSUKA, D. M.; PEREIRA, F. J.; SHITSUKA, R. **Metodologia da pesquisa científica.** Santa Maria: 1ºed. UFSM. 2018, 119p. Disponível em:<

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf> Acesso em: 21 de novembro de 2025

SABRIN, S.; KARMOKAR, D.K.; KARMAKAR, N.C.; HONG, S.H.; HABIBULLAH, H.; SZILI, E.J. **Opportunities of Electronic and Optical Sensors in Autonomous Medical Plasma Technologies.** ACS Sensors, v.8, n.3, p.974-993, 2023. doi: 10.1021/acssensors.2c02579.

SANO, T.; ZHANG, H.; LOSAKUL, R.; SCHMIDT, H. **All-in-One Optofluidic Chip for Molecular Biosensing Assays.** Biosensors (Basel), v.12, n.7, p.501, 2022. doi: 10.3390/bios12070501.

SHAHBAZI, M.N.; WANG, T.; TAO, X; WEATHERBEE, B.A.T.; SUN, L.; ZHAN, Y.; KELLER, L.; SMITH, G.D.; PELLICER, A.; SCOTT, R.T. JR.; SELI, E.; ZERNICKA-GOETZ. M. **Developmental potential of aneuploid human embryos cultured beyond implantation.** Nat Communications, v.11, n.1, p.3987, 2020. doi: 10.1038/s41467-020-17764-7.

SHI, Y.; KOPPARAPU, N.; OHLER, L.; DICKINSON, D.J. **Efficient and rapid fluorescent protein knock-in with universal donors in mouse embryonic stem cells.** Development, v.150, p.10, dev201367, 2023. doi: 10.1242/dev.201367.

Singh, S.; Podder, P.S.; Russo, M.; Henry, C.; Cinti, S. **Tailored point-of-care biosensors for liquid biopsy in the field of oncology.** Lab Chip, v.23, n.1, p.44-61, 2022. doi: 10.1039/d2lc00666a.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

STANLEY, S.A.; GAGNER, J.E.; DAMANPOUR, S.; YOSHIDA, M.; DORDICK, J.S.; FRIEDMAN, J.M. **Radio-wave heating of iron oxide nanoparticles can regulate plasma glucose in mice.** Science. 2012 May 4;336(6081):604-8. doi: 10.1126/science.1216753.

TIAN, Z.; YU, T.; LIU, J.; WANG, T.; HIGUCHI, A. **Introduction to stem cells.** Progress in Molecular Biology and Translational Science, v.199, p.3-32, 2023. doi: 10.1016/bs.pmbts.2023.02.012.

VARVAŘOVSKÁ, L.; KUDRNA, P.; SOPKO, B.; JAROŠÍKOVÁ, T. **The Development of a Specific Nanofiber Bioreceptor for Detection of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* from Air.** Biosensors (Basel), v.14, n.5, p.234, 2024. doi: 10.3390/bios14050234.

WANG, S.; RIAHI, R.; LI, N.; ZHANG, D.D.; WONG, P.K. **Single cell nanobiosensors for dynamic gene expression profiling in native tissue microenvironments.** Advanced Functional Materials, v.27, n.39, p.6034-8, 2015. doi: 10.1002/adma.201502814.

WNOROWSKI, A.; YANG, H.; WU, J.C. **Progress, obstacles, and limitations in the use of stem cells in organ-on-a-chip** models. Advanced Drug Delivery Reviews, v.140, p.3-11, 2019. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.001.

ZHANG, W.; ZHAO, Y.; YANG, Z.; YAN, J.; WANG, H.; NIE, S.; JIA, Q.; DING, D.; TONG, C.; ZHANG, X.O.; GAO, Q.; SHUAI, L. **Capture of Totipotency in Mouse Embryonic Stem Cells in the Absence of Pdzk1.** Adv Sci (Weinh), v.12, n.6, p.e2408852, 2025. doi: 10.1002/advs.202408852.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 22/11/2025 - **Accepted:** 27/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/hx215f69
Pages: 1-25

ZHOU, Y.; BASU, S.; LAUE, E.; SESHIA, A.A. **Single cell studies of mouse embryonic stem cell (mESC) differentiation by electrical impedance measurements in a microfluidic device.** Biosens Bioelectronics, v.81, p.249-258, 2016. doi: 10.1016/j.bios.2016.02.069.

ZIEGLER, C. **Cell-based biosensors.** Fresenius' Journal of Analytical Chemistry, v.366, n.6-7, p.552-9, 2000. doi: 10.1007/s002160051550.