



EDITORIAL

Terapia com células tronco em doenças vasculares

Stem cell therapy in vascular diseases

Tulio Pinho Navarro^{1,2,3,4,*} , Lara Lellis Navarro Minchillo Lopes², Alan Dardik^{2,5} ¹Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Vasculare, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.²Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.³Hospital das Clínicas, UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.⁴Hospital Risoleta Tolentino Neves, UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.⁵Programa de Biologia Vasculare e Terapêutica e Departamentos de Cirurgia e Fisiologia Celular e Molecular. Escola de Medicina da Universidade de Yale. New Haven, Connecticut, Estados Unidos da América.

Publicado em 20/12/2021

Apesar dos avanços científicos, as doenças vasculares são responsáveis por um terço dos óbitos. Entender a biologia das células tronco e a terapia celular pode significar importante avanço na redução desta mortalidade¹.

O termo "célula-tronco" foi proposto por Alexander Maksimov (1908) ao desenvolver "a teoria unitária da hematopoiese", imaginando um progenitor de célula-tronco comum para todos os elementos do sangue².

A menção às células troncos capturou a imaginação coletiva, com a ilusão de que se tratava de uma panaceia para cura da maioria das doenças. Embora alguns ofereçam terapia com células-tronco, a maioria ainda não é baseada em ciência sólida.

A forma de estudar células troncos no passado era por meio de embriões animais. Isto conteve o avanço científico, pois era eticamente impossível sacrificar um embrião humano para estudos¹.

Em 1962 John Gurdon³ substituiu o núcleo de um ovo embrionário de sapo pelo de uma célula intestinal adulta. O ovo se transformou em embrião e posteriormente em sapo. Isto provou que no núcleo de qualquer célula adulta havia informações para se gerar

um novo ser com todas suas células diferenciadas. O crescimento e a especialização de uma célula adulta não apagam genes responsáveis pelo desenvolvimento e diferenciação.

Os cientistas Shinya Yamanaka e Kazutoshi Takahashi em 2006 identificaram em camundongos quatro genes em células adultas que poderiam produzir células indiferenciadas capazes de se diferenciar em outras células. Novamente, demonstrou-se que células adultas poderiam ser reprogramadas para se diferenciarem. No ano seguinte, reproduziram os resultados em células humanas^{4,5}.

Em 2012 Yamanaka e Gurdon foram agraciados com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia. Esta descoberta inovadora mudou visão de desenvolvimento, proliferação e diferenciação celular⁶.

O objetivo da terapia celular não é a simples epitelização de uma ferida, mas reparar ou substituir a função tecidual e envolve restauração do fluxo sanguíneo, regeneração neural e de tecidos destruídos¹.

Células-troncos são uma população celular com capacidade de autorrenovação e de diferenciação¹. As células-tronco adultas capazes de se diferenciar em células de origem mesodérmica são denominadas

*Correspondência:

End.: R. Grao Mogol 1150/1102. Belo Horizonte, MG, Brasil | CEP: 30.315-600

E-mail: tulio.navarro@gmail.com (Navarro TP)<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i4.1247>

Como citar este artigo: Navarro TP, Lopes LLNM, Dardik A. Stem cell therapy in vascular diseases. Rev Cienc Saude.

2021;11(4):1-2. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i4.1247>

2236-3785/© 2021 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA.

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR

células-tronco mesenquimais estromais (*mesenchymal stromal cell*-MSC), que possuem também efeito parácrino e imunorregulatório. Produzem diversos fatores de crescimento, citocinas e quimocinas. Além de proliferação e diferenciação celular, há efeitos anti-apoptóticos, anti-fibróticos, imunomodulatórios, indutores de angiogênese, neuroregeneração e produção de matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos, elastina, fibronectina etc.)¹.

A imunomodulação ocorre por inibição de diferenciação de macrófagos tipo 1 e indução do tipo 2 (monócitos anti-inflamatórios) e na supressão da proliferação de linfócitos T desviando a produção dos linfócitos pró-inflamatórios Th1 para o subtipo anti-inflamatório Th2. Há também ativação do complemento (C3) e do sistema de coagulação (efeito pró-coagulante)¹.

As fontes mais comuns para a coleta destas células são a medula óssea, o tecido adiposo, o sangue periférico e o cordão umbilical. Ressalte-se que no adulto, ao contrário do embrião, estas células ocorrem em pequena quantidade e, portanto, há necessidade de procedimentos aumentar seu número. Ressalte-se que quanto mais velho e mais doente o paciente, menor a população de células estromais¹.

A medula óssea tem sido a fonte mais frequente para coleta destas células. É necessário aspiração do conteúdo intraósseo da crista ilíaca, porém este aspirado possui uma população celular heterogênea, contaminada por outras células sem efeitos regenerativos. Há necessidade de se realizar lavagem, centrifugação e ocasionalmente cultura de células¹.

Outra fonte é o sangue periférico pela fácil disponibilidade (punção). Porém a concentração de células estromais é baixíssima e necessita uso de fatores indutores como fator estimulador de colônias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor*/G-CSF) antes da coleta e de culturas de células, o que torna o método caro¹.

O cordão umbilical vem perdendo espaço para o tecido adiposo, pois este é autólogo, de fácil disponibilidade em adultos e de fácil aquisição por lipoaspiração. Entretanto, o lipoaspirado possui população de células heterogêneas, a maioria sem efeito regenerativo, sendo necessário isolar a fração estromal vascular (*stromal vascular fraction*/SVF), que possui células tronco derivadas do tecido adiposo, pericitos, células endoteliais, pré-adipócitos e células imunológicas. O isolamento da SVF se dá por lavagem,

agitação, centrifugação e até digestão por collagenase. Há no mercado dispositivos semi-automatizados capazes de agilizar o isolamento da SVF, porém devido a falta de protocolo eficaz, não há boa reprodutibilidade¹.

Os resultados clínicos da terapia celular em humanos com doenças vasculares têm sido encorajadores, porém há ainda um longo caminho a ser percorrido⁷. Demonstrou-se que esta terapia é segura e sem riscos significativos, e ajuda na cicatrização de úlceras vasculares, principalmente nos diabéticos. Entretanto, ainda não está claro qual o melhor tipo de fonte de células tronco e qual a melhor via de administração (se sistêmica por via intravascular ou loco-regional). Há risco de oncogênese e de complicações trombóticas⁷.

Atualmente, a maior parte dos estudos humanos utiliza a medula óssea como fonte (> 50%), porém há uma tendência a se utilizar tecido adiposo pela sua facilidade de coleta e maior disponibilidade⁸. A maioria utiliza a administração por punção direta, ao invés da via sistêmica que pode levar a embolia (se via intra-arterial) ou perder efeito pelo aprisionamento nos pulmões se pela via endovenosa⁸. Cerca de 90% dos estudos utilizam células autólogas devido a imunocompatibilidade, ausência de transmissão de doenças infecciosas e de problemas éticos⁸. Demonstrou-se que o uso da terapia celular como adjuvante a revascularização levou a melhor sobrevida livre de amputação e menor recorrência⁸.

Ressalte-se que existem poucos estudos clínicos e que são heterogêneos nos quesitos tipos de doença e de pacientes, origem das células tronco, método de isolamento, vias de administração, protocolos de tratamento e desfechos clínicos⁸.

Em resumo, a terapia de células tronco compreende espectro de estratégias regenerativas que dependem:

- 1) Das propriedades intrínsecas das células, como origem, tipo e métodos de isolamento;
- 2) Do protocolo de tratamento, como dose, via de administração e uso de adjuvantes; e
- 3) Das especificidades do paciente, como a doença-base, comorbidades e imunocompetência.

Entender e controlar as interações entre essas variáveis e seus efeitos é a chave para o progresso da terapia celular. A eficácia e a segurança para sua ampla aplicação ainda está por ser determinada¹.

REFERÊNCIAS

1. Navarro TP, Lopes LMN, Dardik A. Chapter 1. Introduction to Stem Cell Therapy and Its Application in Vascular Diseases. In Stem Cell Therapy for Vascular Diseases. 1 Ed. Springer. Switzerland. 425 p. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56954-9_1
2. Konstantinov IE. In search of Alexander A. Maximow: the man behind the unitarian theory of hematopoiesis. *Perspect Biol Med.* 2000;43(2):269-76. <https://doi.org/10.1353/pbm.2000.0006> PMID:10804590
3. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelial cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol.* 1962;10:622-40. <https://doi.org/10.1242/dev.10.4.622>
4. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
5. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131(5):861-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019> PMID:18035408
6. NobelPrize.org. The Nobel prize in physiology or medicine 2012. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/press-release>
7. Guo J, Dardik A, Fang K, Huang R, Gu Y. Meta-analysis on the treatment of diabetic foot ulcers with autologous stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0683-2>
8. Lopes L, Setia O, Aurshina A, Liu S, Hu H, Isaji T, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):188. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0938-6>