

## **Células-tronco mesenquimais**

Vinícius Barbosa de Almeida  
Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto  
e-mail: [viniciusbarbosadealmeida@gmail.com](mailto:viniciusbarbosadealmeida@gmail.com)

### **Resumo**

Evidenciadas pela facilidade de obtenção, as células-tronco mesenquimais (CTM) apresentam cada vez mais aspectos positivos para utilização em pesquisas e inicialmente em alguns tratamentos.

Características de isolamento bem como as especificidades do meio de desenvolvimento confrontam-se diariamente com a prematuridade de algumas informações e a ausência de um padrão quanto à realização de testes, concentrações de insumos utilizados e formas de obtenção.

No entanto, avanços na área da medicina regenerativa utilizando as CTMs mostram que, cautelosamente, através de inúmeras pesquisas e correlacionando as informações já conhecidas é possível obter sucesso nos tratamentos ou mesmo redirecionar a forma de pensamento sobre sua utilização.

**Palavras-chave:** *células-tronco mesenquimais*

### **Abstract**

Evidenced by the ease of obtaining, mesenchymal stem cells (MTC) present increasingly positive aspects for use in research and initially in some treatments.

Isolation characteristics as well as the specificities of the development medium are confronted daily with the prematurity of some information and the absence of a standard regarding the performance of tests, concentrations of inputs used and ways of obtaining them.

However, advances in the area of regenerative medicine using MSCs show that, through careful research and correlating known information, it is possible to succeed in treatments or even redirect the way of thinking about their use.

**Key-words:** mesenchymal stem cells

### **Introdução**

As células multipotentes possuem o caráter de se diferenciar em alguns tipos celulares distintos de diferentes tecidos de origem não hematopoiética.

É importante ressaltar que estas células são fundamentais na formação do tecido conjuntivo por todo o corpo.

Na maioria dos casos devido à facilidade de obtenção são extraídas de tecido adulto, no caso o mesodérmico, que conforme evolução apresenta características fibroblastóides.

Devido ao fácil isolamento, cultivo, potencial de diferenciação e produção de fatores de crescimento juntamente com citocinas, as CTMs tornaram-se as candidatas ideais para os protocolos da medicina regenerativa.

### **Objetivo**

A proposta desta revisão é elucidar as principais características das células-tronco mesenquimais principalmente adotando o seu potencial de transformação e migração tendo como indicadores os marcadores celulares (CD) e assim identificar e direcionar seu desenvolvimento e aplicação na terapia de recuperação tecidual.

### **Materiais e métodos**

Este artigo foi elaborado baseando-se em manuais, teses de mestrado e revistas científicas.

Foram utilizados os seguintes portais eletrônicos: SCIELO, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde.

Os critérios utilizados para inclusão dos estudos utilizados foram a abordagem recente relacionada as células-tronco mesenquimais mais especificamente ao desenvolvimento direcionado pelo nicho celular bem como os marcadores específicos e inespecíficos para este acompanhamento e diferenciação.

### **Resultado**

Um critério importante a ser considerado é a facilidade de isolamento com base na adesão seletiva do material de cultivo (capacidade “plástico aderente”) e fácil expansão ex vivo.

Diferenciam-se células derivadas do mesoderma embrionário (adipócitos, condrócitos e osteoblastos) e recentemente considera-se a hipótese de diferenciar-se em linhagens não mesodérmicas como células neurais e hepatócitos através do processo de transdiferenciação (alteração de sua expressão gênica para uma linhagem totalmente diferente) influenciando também as demais células pelo mecanismo parácrino a se diferenciarem em linhagens distintas.

Estas células realizam o processo de expansão pela divisão do tipo assimétrica onde são geradas duas células, uma com características da mãe sendo assim indiferenciada e outra já mais restrita, dirigida a um determinado tipo de linhagem.

Outro fator importante é a ausência de expressão do complexo de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), desta forma não é ativado o sistema imunológico do hospedeiro, e assim, estas células não são reconhecidas como “não próprias” não havendo rejeições, podendo ser desta forma aplicadas em enxertos ou no tratamento de doenças do enxerto contra o hospedeiro.

O cultivo de CTM é realizado por expansão mitótica em meios de cultura, permitindo desta forma a manutenção e renovação dos tecidos mesenquimais adultos sendo considerada a fonte mais promissora por possuírem dentre outras uma alta capacidade de migração tecidual após infusão.

Outra característica importante é a grande quantidade de quimiocinas e fatores de crescimento que estas células secretam permitindo estímulo das células do nicho residente, desta forma observa-se que quanto mais agudo for o processo patológico (maior quantidade de células envolvidas) ou mais vascularizado for a região afetada (maior capacidade de transporte) mais intensa é a sinalização do nicho e maior será a resposta.

Possuem a capacidade de manter a homeostasia do tecido, desta forma podem ser reguladas por dois mecanismos distintos:

O primeiro é a própria característica física do nicho celular onde a estrutura física deste ambiente e a quantidade de fatores secretados determina a quantidade de células existentes bem como a taxa de proliferação/regeneração.

Outro método é o tipo de divisão celular envolvido, no caso a divisão assimétrica onde são geradas duas células, porém apenas uma com as mesmas características da mãe e, portanto, ainda não diferenciada e a outra já com determinadas características pré-definidas mantendo as características do tecido (no caso de injúrias).

Possui a descendência de uma célula pluripotente e também possivelmente de uma célula multipotente presente durante a vida fetal, porém, esta última em maior quantidade.

No ser humano a fonte mais comum é a medula óssea, no entanto, podem ser encontradas em outros órgãos e tecidos adultos.

Outra fonte de obtenção de células-tronco mesenquimais é provinda das culturas realizadas, onde periodicamente são substituídos os meios de cultura de modo a homogeneizar a população existente excluindo as células do perfil não aderentes, no entanto, é uma fonte limitada devido à restrição ao número possível de expansões deste cultivo.

Observa-se que há diferentes marcadores para identificação de CTM originárias de humanos e de camundongos, desta forma, é considerada a expressão de antígenos de superfície do tipo CD105 (marcadores de células tronco mesenquimais), CD73 e CD90 apresentados comumente em diversos estudos retratando CTM juntamente com a ausência de marcadores de células tronco hematopoiéticas.

O marcador STRO-1 se mostra fidedigno a este tipo de célula, no entanto, sua expressão diminui com o passar do tempo tornando-se assim inviável a sua utilização em pesquisas de células a muito desenvolvidas.

Como exemplo de inespecificidade o marcador CD 105 pode ser encontrado em locais como a placenta, e o cordão umbilical de humanos apresentam altas concentrações de CD 105 onde não especificamente existem apenas CTM.

Há grupos que no intuito de padronizar individualmente as características imunofenotípicas propuseram o seguinte painel para humanos:

| <b>Antígeno</b>    | <b>Expressão Celular</b>                                      | <b>Expressão em CTM</b> |
|--------------------|---|-------------------------|
| CD 73              | Linfócitos B e T, células epiteliais.                         | +++                     |
| CD 90 (Thy -1)     | Progenitores hematopoiéticos e neurônios.                     | +++                     |
| CD 105 (endoglina) | Células endoteliais, células de medula e macrófagos ativados. | +++                     |
| CD 34              | Progenitores hematopoiéticos                                  | -                       |
| CD 45              | Células hematopoiéticas                                       | -                       |

**Tabela 1 Antígenos Marcadores de CTM.**

Períodos demasiados de cultivo onde é realizada a expansão celular podem acarretar no surgimento de transformações genéticas de caráter deletério devido às células terem atingido a senescência.

Situações de “stress” sofridas durante o cultivo a exemplo de variações nas concentrações de O<sub>2</sub> no meio podem também induzir a senescência e/ou apoptose.

Doadores com idade mais avançada proporcionam células que em cultivo possuem reduzido poder de diferenciação e proliferação.

Apesar dos estudos há uma ausência de marcadores únicos e específicos para CTM, de modo que se avalia a presença de marcadores CD105, CD73 e CD90, a ausência de marcadores de origem hematopoiética acompanhado da observação microscópica constante da evolução da cultura em células de origem não hematopoiética sendo estes os métodos válidos e utilizados para caracterização das CTM.

Outro quesito a ser abordado é que para sua expansão em cultura é necessária uma grande quantidade de soro bovino fetal, podendo assim haver alterações devido à utilização de vários lotes no decorrer do processo além de eventualmente promover a transmissão de alguma patologia bovina.

Diversos estudos comprovam que a senescência é um fator que ocorre logo nas primeiras etapas de expansão celular das CTMs sendo este um fator a ser considerado uma vez que pode abranger possíveis alterações decorrentes de tal estado e diminuição da capacidade de expansão quando dirigida a aplicações terapêuticas.

Para sua utilização em transplantes com maior eficiência as CTM devem ter quantidade suficiente para que seja realmente efetiva, necessitando assim de prévias expansões.

### **Conclusão**

Estudos visam aperfeiçoar os conhecimentos para a utilização na terapia celular onde CTM serão utilizadas para substituir células doentes ou disfuncionais por sadias considerando o fato de produzirem diversos fatores de crescimento e citocinas que promovem a modulação da resposta inflamatória, restabelecimento do suprimento vascular e reparação adequada do tecido.

CTM quando estimuladas podem se diferenciar nas origens osteogênica, condrogênica e adipogênica.

Como uma de suas características é a capacidade de modulação imunogênica, em casos de lesões, na resposta inflamatória ocorre a migração de células de defesa, estímulo e produção de fatores e como consequência da própria injúria há a perda da homeostasia celular, este fator este contribui para a ativação das células mesenquimais que atuarão no reparo do dano.

Pode-se também realizar a utilização em processos de danos teciduais pela administração de células tronco in situ (aplicação direta no tecido), de modo que a cada lesão será administrada uma determinada quantidade de células (podendo ser previamente expandidas).

Estudos realizados referem que tecidos lesionados podem apresentar maior quantidade de ligantes ou receptores específicos que auxiliarão neste caso ao processo de sinalização, migração, adesão e infiltração das CTM nos tecidos injuriados, no entanto é importante ressaltar que estes fatores podem estar suprimidos pouco tempo após a injúria tecidual.

As vias de aplicação devem ser criteriosamente avaliadas de modo que são distintas características como concentração a ser administrada, velocidade na obtenção dos resultados e também efeitos e possíveis resultados negativos.

## Referências

REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. A Telomerase em células tronco hematopoiéticas. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000100012](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100012)>. Acesso em 10 jun. 2019.

HER2 é uma forma agressiva de câncer de mama. Disponível em <[http://www.hospitalar.com/arquivo\\_not/not1123.html](http://www.hospitalar.com/arquivo_not/not1123.html)>. Acesso em 05 de set. 2018.

INFINITAS POSSIBILIDADES. Disponível em <<http://cienciahoje.uol.com.br/colunas/por-dentro-das-celulas/infinitas-possibilidades>>. Acesso em 17 de set. 2018.

A propósito da utilização de células – tronco embrionárias. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v18n51/a17v1851.pdf>>. Acesso em 16 de dez. 2018.

REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. Características biológicas das células tronco mesenquimais. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S1516-84842009000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1516-84842009000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em 02 de fev. 2019.

FISIOPATOLOGIA DOS TECIDOS. Disponível em <[http://www.webbiblioteca.com/modulos/fisiopatologia/livros/fisiopatologia\\_dos\\_tecidos.pdf](http://www.webbiblioteca.com/modulos/fisiopatologia/livros/fisiopatologia_dos_tecidos.pdf)>. Acesso em 10 de mar. 2019.

REVISTA BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA INVASIVA. Células - tronco mesenquimais para reparo cardíaco. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S2179-83972008000100018&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S2179-83972008000100018&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em 05 de mai. 2019.

AMORIN B. et. al. Células-tronco mesenquimais – caracterização, cultivo, propriedades imunológicas e aplicações clínicas. Brasil: HCPA, 2012, ed. 32.

AFONSO A. F. et. al. Prospective identification and isolation of murine bone marrow derived multipotent mesenchymal progenitor cells. *Clinical Haematology*. vol. 24, p. 13-24, 2012.

BITTENCOURT C. A. R. et. al. Isolamento de células-tronco mesenquimais da medula óssea. Brasil: *Acta ortopédica brasileira*, 2006, ed. 14.

MEIRELLES L. Caracterização de células-tronco mesenquimais de camundongos normais e do modelo murino de MPS I. 2003. 43 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2003.

MARIUSZ Z. R. et. al. Hunt for Pluripotent Stem Cell – Regenerative Medicine Search for Almighty Cell. *National Institutes of Health*. vol. 30, p. 151-162, 2008.

SAÚDE E BELEZA. Células tronco hematopoéticas na cura do diabetes mellitus tipo I. Disponível em <<http://www.webartigos.com/artigos/celulas-tronco-hematopoeticas-na-cura-do-diabetesmellitus-tipo-i/26938/>>. Acesso em 01 de nov. 2019.