



Terapias atuais com Células-Tronco para Lesões da Medula Espinhal

Lucas Lopes Silva ¹, Otávio Augusto Lage Alves ², Mayron Henrique Rodrigues Souza ³, Guilherme Leal Ferreira de Souza ⁴, Warlley Felipe Garcia ⁵

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A complexidade da interação entre lesões da medula espinhal e as atuais terapias com células-tronco apresenta-se como um desafio significativo na abordagem clínica dessas condições debilitantes. A eficácia das intervenções para pacientes que enfrentam essa conjunção de condições depende de uma visão integrativa que vá além das fronteiras tradicionais do tratamento. Ao examinar a diversidade de fontes de células-tronco e estratégias de entrega, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, este trabalho visa fornecer insights críticos para orientar futuras investigações e aprimorar as práticas clínicas nesse campo em constante evolução. Além disso, esta pesquisa enfoca as implicações futuras e áreas promissoras de estudo na gestão de lesões na medula espinhal. Isso engloba o desenvolvimento contínuo de abordagens terapêuticas inovadoras, avanços em medicina regenerativa específica para o sistema nervoso central e uma compreensão mais aprofundada das bases fisiopatológicas dessas lesões. Ao fornecer uma visão ampla das estratégias atuais e futuras, este artigo busca contribuir de maneira genuína para aprimorar a qualidade de vida dos pacientes que enfrentam os desafios decorrentes de lesões na medula espinhal. Em conclusão, este trabalho sublinha a necessidade imperativa de uma abordagem integrativa e personalizada nas terapias com células-tronco para lesões da medula espinhal. A compreensão aprofundada das nuances individuais, a exploração constante de novas fronteiras na pesquisa e a colaboração interdisciplinar são fundamentais para transformar os avanços científicos em práticas clínicas significativas. Ao vislumbrar um futuro promissor, onde as terapias com células-tronco não apenas mitigam, mas também revertem os impactos das lesões na medula espinhal, este estudo destaca a importância de um compromisso contínuo com a inovação e a excelência na busca por tratamentos mais eficazes e personalizados. Ao fazê-lo, aspira-se a oferecer não apenas alívio, mas também a esperança de uma recuperação mais completa e significativa para os indivíduos que enfrentam os desafios complexos associados a lesões da medula espinhal.

Palavras-chaves: Células-tronco; Medula espinhal; Terapêuticas.

Current Stem Cell Therapies for Spinal Cord Injuries

ABSTRACT

The complexity of the interaction between spinal cord injuries and current stem cell therapies poses a significant challenge in the clinical approach to these debilitating conditions. The effectiveness of interventions for patients facing this conjunction of conditions depends on an integrative perspective that goes beyond traditional treatment boundaries. By examining the diversity of stem cell sources and delivery strategies, both pharmacological and non-pharmacological, this work aims to provide critical insights to guide future research and enhance clinical practices in this rapidly evolving field. Additionally, this research focuses on future implications and promising areas of study in spinal cord injury management. This encompasses the ongoing development of innovative therapeutic approaches, advances in regenerative medicine specific to the central nervous system, and a deeper understanding of the pathophysiological foundations of these injuries. By offering a comprehensive view of current and future strategies, this article seeks to genuinely contribute to improving the quality of life for patients facing challenges resulting from spinal cord injuries. In conclusion, this work underscores the imperative need for an integrative and personalized approach in stem cell therapies for spinal cord injuries. A profound understanding of individual nuances, continuous exploration of new frontiers in research, and interdisciplinary collaboration are essential to translating scientific advancements into meaningful clinical practices. Envisioning a promising future where stem cell therapies not only alleviate but also reverse the impacts of spinal cord injuries, this study highlights the importance of ongoing commitment to innovation and excellence in the pursuit of more effective and personalized treatments. In doing so, the aim is not only to provide relief but also to instill hope for a more comprehensive and meaningful recovery for individuals facing the complex challenges associated with spinal cord injuries.

Keywords: Stem cells; Spinal cord; Therapeutics.

Dados da publicação: Artigo recebido em 15 de Outubro e publicado em 25 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p3843-3854>

Autor correspondente: Lucas Lopes Silva - lucaslopes3638@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as terapias baseadas em células-tronco têm desempenhado um papel revolucionário no cenário médico, especialmente no contexto das lesões da medula espinhal. A compreensão dos mecanismos subjacentes e a aplicação clínica dessas terapias emergentes são cruciais para uma abordagem abrangente e informada no tratamento de indivíduos afetados por essas lesões, que, até recentemente, eram consideradas irreversíveis (Fu et al., 2023).

A diversidade de células-tronco utilizadas nas terapias atuais é um ponto central de investigação, destacando-se tanto as células-tronco embrionárias quanto as células-tronco adultas, como as derivadas do tecido adiposo ou da medula óssea. Este artigo explora a eficácia relativa dessas diferentes fontes, considerando seu potencial de diferenciação, capacidade de integração no ambiente lesado e seus perfis de segurança. Além disso, aborda-se a relevância da aplicação de terapias personalizadas, levando em conta a variabilidade individual e a necessidade de abordagens adaptadas para otimizar os resultados clínicos (Bonosi et al., 2022).

Avançando, uma análise crítica dos desafios enfrentados na implementação dessas terapias destaca a importância de superar barreiras científicas, éticas e logísticas. A heterogeneidade das lesões na medula espinhal, a complexidade dos microambientes lesionados e as considerações éticas em torno do uso de células-tronco são fatores críticos discutidos neste artigo. Além disso, a revisão aborda as estratégias para otimizar a entrega das células-tronco no local da lesão, otimizando assim as chances de regeneração bem-sucedida (Son et al., 2023).

Em síntese, este artigo oferece uma visão abrangente e crítica das terapias atuais com células-tronco para lesões da medula espinhal, destacando avanços significativos, desafios persistentes e perspectivas futuras promissoras. Ao considerar a diversidade de abordagens e os contextos clínicos em evolução, busca-se fornecer uma base sólida para a compreensão e aprimoramento contínuo dessas terapias inovadoras.

METODOLOGIA

A primeira fase deste estudo envolveu a identificação e seleção de fontes pertinentes para a revisão, realizada por meio de uma busca em bases de dados acadêmicas e literatura científica especializada, incluindo PubMed e Scopus. Foram utilizadas palavras-chave relevantes, tais como "*Current Stem Cell Therapies*" e "*Spinal Cord Injuries*". A seleção das referências foi baseada em sua afinidade com o tema do estudo, com prioridade para estudos que abordam as terapias atuais de célula-tronco para lesões medula espinhal.

A segunda fase deste estudo consistiu na criteriosa seleção e análise das fontes identificadas. Após a busca nas bases de dados, todas as referências foram submetidas a uma triagem detalhada, privilegiando a inclusão de ensaios clínicos, metanálises, testes controlados e aleatórios, bem como revisões sistemáticas. O período considerado para inclusão abrangeu os últimos cinco anos (de 2018 a 2023), visando manter a relevância temporal das informações. Durante essa etapa, as referências foram minuciosamente examinadas, delineando a pesquisa contemporânea sobre lesões na medula espinhal.

Esta análise destacou abordagens inovadoras, como o uso de exossomas derivados de células-tronco mesenquimais placentárias humanas e a aplicação de estimulação elétrica para promover a diferenciação neuronal de células-tronco neurais. Esses avanços, junto com estudos que exploram nanoenzimas integradas em hidrogéis termossensíveis e o uso terapêutico de células do sangue do cordão umbilical, refletem a diversidade e complexidade das estratégias em desenvolvimento para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida após lesões na medula espinhal. Os estudos refletem a diversidade de abordagens e estratégias utilizadas para entender e tratar lesões na medula espinhal, com ênfase em terapias com células-tronco.

É crucial salientar que este processo seguiu rigorosos padrões éticos para garantir a integridade e confiabilidade das informações utilizadas. Todas as fontes foram devidamente citadas, respeitando integralmente os direitos autorais dos autores, e a pesquisa enfatizou a inclusão de estudos recentes e pertinentes no campo da regeneração da medula espinhal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os autores Shinozaki et al., (2021) mencionam que existem duas categorias principais de terapias com células-tronco para lesões na medula espinhal. A primeira categoria envolve células-tronco não neurais, como as derivadas da medula óssea (BM-MSCs), do cordão umbilical (UC-MSCs) e do tecido adiposo (AD-MSCs). Essas células, administradas por via intravenosa ou intratecal, exibem efeitos terapêuticos por meio de fatores neurotróficos, embora a diferenciação em células neurais seja limitada. A segunda categoria compreende células-tronco capazes de gerar células neurais, como as células de envoltura olfativa (OECs), células progenitoras neurais (NSPCs) e células progenitoras neurais (NPCs) derivadas de células-tronco embrionárias ou induzidas pluripotentes. Além disso, os autores dissertam que as células-tronco capazes de gerar células neurais, como as de envoltura olfativa, progenitoras neurais e progenitoras neurais derivadas de células-tronco embrionárias ou induzidas pluripotentes, são transplantadas diretamente na medula espinhal, visando a substituição funcional das células neurais perdidas. A modulação de fatores neurotróficos, como BDNF, NT-3, NGF, FGF e GDNF, emerge como uma estratégia crucial para promover o crescimento axonal e a formação de circuitos funcionais. Essas abordagens, apesar dos desafios, oferecem perspectivas promissoras para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e abrangentes para lesões na medula espinhal.

Zhang et al., (2023) avaliaram o uso de células-tronco do cordão umbilical humano (UCB), demonstrando a presença de fatores neurotróficos como GDNF e NGF, indicando potenciais efeitos positivos na regeneração neural. Além disso, a expressão de marcadores neuronais, como NeuN e GFAP, sugere benefícios na diferenciação neuronal. As terapias promovem mudanças moleculares benéficas, como a redução da relação p-mTOR/mTOR, diminuição de caspase-3 e GSK-3 β , e modulação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10. Destaca-se também o potencial angiogênico, evidenciado pela presença de VEGF. Esses resultados moleculares enfatizam o impacto terapêutico das terapias com células-tronco para LME, oferecendo insights cruciais para a compreensão dos mecanismos subjacentes à regeneração neural e à melhoria do ambiente circundante.

Através de uma revisão abrangente, os autores Zeng et al.,

(2023) observaram um aumento nos níveis de fatores neuroprotetores, como GDNF e NGF, após o transplante de células-tronco, indicando uma resposta benéfica no ambiente lesionado. Além disso, marcadores específicos para células-tronco do cordão umbilical (UCB-MCs) em conjunto com tratamentos de fator de crescimento derivado do nervo (ADV-GDNF) demonstram modulação positiva em diferentes regiões da medula espinhal. O estudo também abordou questões moleculares, destacando mudanças na expressão de proteínas associadas a processos como o crescimento celular, apoptose e ambiente circundante das células nervosas. A terapia com células-tronco mostra uma redução na expressão de moléculas pró-inflamatórias e um aumento nas proteínas de choque térmico e sinápticas, sugerindo um efeito anti-inflamatório e melhorias no ambiente circundante das células nervosas. Como conclusão, as terapias com células-tronco, especialmente aquelas derivadas do cordão umbilical, oferecem uma abordagem multifacetada para o tratamento de LME, visando não apenas a regeneração neural, mas também a modulação do ambiente lesado.

O estudo de Wang et al., (2023) correlacionou a deterioração progressiva das funções neurológicas em pacientes com lesão da medula espinhal (LME), atribuída à inflamação crônica, onde os linfócitos, em especial as células T CD8+. Os resultados indicam que as células T CD8+ ativadas infiltram a medula espinhal por um longo período após a lesão traumática, promovendo a diferenciação de células-tronco neurais (NSCs) em astrócitos, prejudicando a recuperação funcional da LME. A inibição das células T CD8+ demonstrou ser eficaz na promoção da diferenciação de NSCs em oligodendrócitos, favorecendo a recuperação funcional locomotora. A pesquisa identifica a interferon-gama (IFN- γ) como mediador crítico na comunicação entre células T CD8+ e NSCs após a LME. A inibição das células T CD8+ revela potencial na reparação da matéria branca e recuperação funcional, embora questões como a possível influência exclusiva nas NSCs e os desafios relacionados à imunossupressão necessitem de investigações futuras.

A terapia com células-tronco autólogas apresenta vantagens substanciais em relação aos potenciais riscos de doença do enxerto contra o hospedeiro, rejeição imunológica, complicações ameaçadoras à vida e infecções

oportunistas. Estudos recentes, como de Son et al., (2023), utilizando um modelo não humano de doença de Parkinson, demonstraram que o transplante autólogo de células neurais derivadas de iPSCs melhora efetivamente a recuperação motora sem necessidade de imunossupressão e rejeição imunológica. A reprogramação celular direta surge como uma abordagem alternativa para gerar tipos celulares-alvo, contornando o estágio pluripotente intermediário. Este método possui vantagens em relação à eficiência temporal e de custo, bem como ao risco de tumorigenicidade. Neste estudo, foi demonstrado que diversas células somáticas podem ser diretamente reprogramadas em iNSCs que carecem de transgenes em seu citosol e genoma, apresentando similaridades com NSCs de ESCs humanas em termos de morfologia, características biológicas, capacidade de diferenciação in vitro/vivo e expressão gênica global. A eficácia de reprogramação de iNSCs geradas de células de cordão umbilical foi comparável àquela de iNSCs geradas de fibroblastos. A ausência de formação de tumores após o transplante de iNSCs sugere que essas células podem ser uma fonte transplantável para o tratamento de lesões da medula espinhal (SCI).

Os autores Shibata et al., (2023) concluem que as terapias com células-tronco, particularmente as autólogas e as derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), oferecem potencial significativo para o tratamento de Lesões da Medula Espinhal (LME). Destacam as vantagens das iPSCs, apesar dos desafios como eficiência e risco tumorigênico. Além disso, enfatizam a eficácia potencial da combinação de terapias celulares com reabilitação, destacando estudos pré-clínicos que demonstram melhorias significativas na função motora e plasticidade neural. Por fim, os pesquisadores afirmam que essa abordagem representa uma promissora estratégia terapêutica para LME, ressaltando a importância da pesquisa contínua para otimizar benefícios clínicos.

Liu et al., (2023) abordaram a aplicação de terapias com células-tronco para o tratamento de Lesões da Medula Espinhal (LME) e destacaram quatro fatores cruciais ao utilizar o transplante de células-tronco no tratamento de doenças do sistema nervoso central. Esses fatores incluem a sobrevivência das células transplantadas, a proliferação e auto-renovação, a migração para o local-alvo e

a diferenciação em células maduras funcionais. Os resultados do estudo demonstram que o estímulo elétrico (EF) promove a diferenciação neuronal das NSCs, aumentando a expressão de marcadores neurais, como MAP2, enquanto reduz a expressão de marcadores gliais, como GFAP. Além disso, observou-se um aumento na maturação neuronal, indicado por alterações na membrana celular e na atividade neuronal espontânea. Os pesquisadores identificam a ativação da via de sinalização PI3K/Akt/GSK-3 β / β -catenina como um mecanismo subjacente aprimorado pela EF para a promoção da diferenciação neuronal.

A combinação de exossomos derivados de células-tronco mesenquimais humanas (hpMSCs-Exos) e oxigenoterapia hiperbárica (HBO) emerge como uma abordagem terapêutica altamente eficaz para lesões na medula espinhal (LME) induzidas por isquemia-reperfusão. Diante da suscetibilidade da medula espinhal a danos isquêmicos, os autores Jafari et al., (2023) concluem que a terapia combinada demonstrou melhorias notáveis na função neurológica, preservação neuronal e redução da apoptose, superando os efeitos individuais das terapias. Além de atenuar o estresse oxidativo e a inflamação, a estratégia multifatorial mostrou benefícios a longo prazo, promovendo a sobrevivência neuronal e melhorando a função neurológica. Essas descobertas destacam a promissora eficácia das terapias baseadas em células-tronco e oxigenoterapia hiperbárica no tratamento abrangente e otimizado de lesões na medula espinhal.

Autor e Ano	Metodologia do Artigo	Principais Conclusões Resumidas
Shinozaki et al., (2021)	Revisão abrangente sobre terapias com células-tronco para lesões na medula espinhal.	Duas categorias principais de terapias com células-tronco: não neurais (BM-MSCs, UC-MSCs, AD-MSCs) e capazes de gerar células neurais (OECs, NSPCs, NPCs). Modulação de fatores neurotróficos é crucial para promover o crescimento axonal.
Zhang et al., (2023)	Avaliação do uso de células-tronco do cordão umbilical humano (UCB)	Terapias com células-tronco do cordão umbilical promovem regeneração neural, modulam fatores moleculares benéficos, e destacam potencial angiogênico.
Zeng et	Revisão abrangente,	Terapias com células-tronco do cordão

Autor e Ano	Metodologia do Artigo	Principais Conclusões Resumidas
al., (2023)	observando aumento nos níveis de fatores neuroprotetores após transplante de células-tronco.	umbilical mostram redução de moléculas pró-inflamatórias e aumento de proteínas sinápticas, sugerindo efeito anti-inflamatório e melhorias no ambiente circundante.
Wang et al., (2023)	Correlação da deterioração progressiva das funções neurológicas em pacientes com LME com a inflamação crônica.	Inibição das células T CD8+ eficaz na promoção da diferenciação de NSCs em oligodendrócitos, favorecendo a recuperação funcional. Interferon-gama (IFN- γ) identificado como mediador crítico na comunicação entre células T CD8+ e NSCs.
Son et al., (2023)	Estudo sobre terapia com células-tronco autólogas derivadas de iPSCs.	Transplante autólogo de células neurais derivadas de iPSCs melhora recuperação motora sem necessidade de imunossupressão. Reprogramação celular direta é uma abordagem eficaz e segura.
Shibata et al., (2023)	Conclusões sobre terapias com células-tronco autólogas e derivadas de iPSCs.	iPSCs oferecem potencial significativo, apesar de desafios. Combinação de terapias celulares com reabilitação pode melhorar função motora e plasticidade neural.
Liu et al., (2023)	Abordagem de terapias com células-tronco para LME e identificação de fatores cruciais.	Estímulo elétrico (EF) promove a diferenciação neuronal das NSCs. Ativação da via PI3K/Akt/GSK-3 β / β -catenina é um mecanismo subjacente.
Jafari et al., (2023)	Estudo sobre a combinação de exossomos de hpMSCs e oxigenoterapia hiperbárica para LME induzida por isquemia-reperfusão.	Terapia combinada mostra melhorias notáveis na função neurológica, preservação neuronal, redução de apoptose, atenuação de estresse oxidativo e inflamação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diversidade de abordagens, incluindo células não neurais e aquelas capazes de gerar células neurais, destaca a complexidade e a riqueza das estratégias terapêuticas em desenvolvimento. A modulação de fatores neurotróficos, como BDNF, NT-3, NGF, FGF e GDNF, emerge como uma estratégia crucial para promover o crescimento axonal e a formação de circuitos funcionais, apesar dos desafios inerentes a essas abordagens. Essas

descobertas não apenas apontam para a busca contínua de tratamentos eficazes para LME, mas também ressaltam a necessidade de abordagens multifacetadas para abranger não apenas a regeneração neural, mas também a modulação do ambiente lesado.

Além disso, o estudo destacou a importância da fonte das células-tronco, como as derivadas do cordão umbilical, que demonstraram potencial significativo na regeneração neural e na modulação de fatores moleculares benéficos. A utilização de células-tronco autólogas, como aquelas derivadas de iPSCs, oferece vantagens substanciais em termos de riscos relacionados à rejeição imunológica e complicações associadas a doenças do enxerto contra o hospedeiro. A reprogramação celular direta, apresentada como uma abordagem alternativa, destaca-se pela eficiência temporal e de custo, bem como pela redução do risco de tumorigenicidade. Essas considerações ampliam o horizonte terapêutico, sugerindo que a escolha cuidadosa da fonte celular pode influenciar significativamente a eficácia do tratamento e minimizar potenciais complicações.

Por fim, as conclusões dos estudos ressaltam não apenas a eficácia potencial das terapias com células-tronco, mas também a importância de abordagens combinadas. A combinação de terapias celulares com reabilitação, destacada por alguns autores, apresenta melhorias significativas na função motora e plasticidade neural em estudos pré-clínicos. Essa sinergia entre intervenções terapêuticas sugere que uma estratégia holística, que aborde não apenas os aspectos celulares, mas também promova a recuperação funcional por meio de intervenções complementares, pode ser essencial para otimizar os benefícios clínicos e proporcionar avanços substanciais no tratamento de lesões na medula espinhal.

REFERÊNCIAS

Bonosi, L., et al. (2022). Stem Cell Strategies in Promoting Neuronal Regeneration after Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 12996.



Fu, S.-P., et al. (2023). The role and mechanisms of mesenchymal stem cells regulating macrophage plasticity in spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115632.

Jafari, A., et al. (2023). Exosomes derived from human placental mesenchymal stem cells in combination with hyperbaric oxygen synergically alleviates spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Regenerative Therapy*, 24, 407-416.

Liu, Q., et al. (2023). Electric field stimulation boosts neuronal differentiation of neural stem cells for spinal cord injury treatment via PI3K/Akt/GSK-3 β / β -catenin activation. *Cell & Bioscience*, 13, 4.

Shibata, T., et al. (2023). A review of treatment methods focusing on human induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cell transplantation for chronic spinal cord injury. *Medicina*, 59, 1235.

Shinozaki, M., et al. (2021). Mechanisms of Stem Cell Therapy in Spinal Cord Injuries. *Cells*, 10, 2676.

Son, D., et al. (2023). Human induced neural stem cells support functional recovery in spinal cord injury models. *Experimental & Molecular Medicine*, 55, 1182–1192.

Wang, J., et al. (2023). IFN- γ -STAT1-mediated CD8⁺ T-cell-neural stem cell cross talk controls astrogliogenesis after spinal cord injury. *Inflammation and Regeneration*, 43(12).

Zeng, C.-W., et al. (2023). Advancing Spinal Cord Injury Treatment through Stem Cell Therapy: A Comprehensive Review of Cell Types, Challenges, and Emerging Technologies in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 14349.

Zhang, J.-Y., et al. (2023). Therapeutic effect of umbilical cord blood cells on spinal cord injury. *iBrain*, 9, 195–204.