

CTMs: Uma ferramenta promissora no tratamento de doenças hematológicas – Artigo de revisão

Karine Elice da Silva Lima¹, Flávio A. P. Naoum¹, Paulo César Naoum¹
E-mail: Karine-elicelima@outlook.com; a.c.t@terra.com.br

Academia de Ciências e Tecnologia- AC&T¹

RESUMO

Inicialmente, as células-tronco mesenquimais (CTMs) são caracterizadas pela capacidade de auto-renovação e diferenciação, reconhecidas como células tronco multipotentes. Por essa razão, CTMs têm sido amplamente estudadas pelo fácil cultivo celular e por não estar atrelada a questões éticas, uma vez que estas células podem ser obtidas por métodos pouco invasivos. Pertencentes ao nicho hematopoiético da medula óssea, tais células são reconhecidas por dar suporte as Células-tronco hematopoiéticas (CTH), promovendo a manutenção do equilíbrio dinâmico e propiciando a quiescência de tais células. Com o passar dos anos, a homeostase celular pode ser comprometida em função de células senescentes, que podem promover alterações no microambiente medular e favorecer o desenvolvimento de possíveis doenças hematológicas. Portanto, o presente trabalho visa enaltecer a importância de estudar a base da progressão de certas malignidades decorrentes da disfunção de CTMs presentes no microambiente medular.

Palavras-chave: Células-tronco mesenquimais, senescência celular, Síndrome Mielodisplásica, microambiente medular.

MSCs: A promising tool in the treatment of hematological diseases – Review article

ABSTRACT

Initially, mesenchymal stem cells (MSCs) are characterized by the capacity for self-renewal and differentiation, recognized as multipotent stem cells. For this reason, MSCs have been widely studied for their easy cell cultivation and for not being linked to ethical issues, since these cells can be obtained by less invasive methods. Belonging to the hematopoietic niche of the bone marrow, such cells are recognized for supporting Hematopoietic Stem Cells (HSC), promoting the maintenance of dynamic balance and providing the quiescence of such cells. Over the years, cell homeostasis can be compromised due to senescent cells, which can promote changes in the medullary microenvironment and favor the development of possible hematological diseases. Therefore, the present work aims to emphasize the importance of studying the basis of the progression of certain malignancies resulting from the dysfunction of MSCs present in the medullary microenvironment.

KEYWORDS: Mesenchymal stem cells, Cellular Senescence, Myelodysplastic syndrome, Medullary microenvironment.

1. INTRODUÇÃO

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

No início dos anos 70, células provenientes da medula óssea de porquinhos da Índia foram cultivadas pelo trabalho pioneiro de Friendenstein *et al.* (FRIEDENSTEIN; GORSKAJA; KULAGINA, 1976). Na época, Friendenstein observou que tais células eram morfológicamente semelhantes a células fibroblásticas, pela qual foram isoladas e caracterizadas como células progenitoras multipotentes, pela capacidade de proliferar-se rapidamente (FRIEDENSTEIN; GORSKAJA; KULAGINA, 1976; HAYNESWORTH *et al.*, 1992). No entanto, foi somente em meados dos anos 90, através de técnicas de microscopia e citometria de fluxo, foi comprovado que estas células seriam as células-tronco mesenquimais (CTMs), com a premissa que de serem células progenitoras de todos os tecidos conectivos de origem mesodérmica no estroma da medula óssea (CAPLAN, 1991).

Inicialmente, CTMs podem ser isoladas de diferentes tecidos, como medula óssea, polpa dentária, tecido adiposo, placenta, dentre outros (PITTENGER *et al.*, 1999). Além do potencial de diferenciação, são células auto-renováveis e dada sua capacidade multipotente, as CTMs têm sido células promissoras na aplicação de pesquisas clínicas e tratamentos terapêuticos (LAN; LUO; WEI, 2021). Nos dias atuais, sabe-se que as CTMs têm desenvolvido habilidades funcionais ao atuar em processos patológicos e fisiológicos, e devido a suas propriedades imunomoduladoras e regenerativas na homeostase celular, estas são células capazes de produzir substâncias bioativas, como por exemplo exossomos (SHEN; CHEN, 2021). Deste modo, considerando os avanços na biologia, esse trabalho pretende demonstrar uma ferramenta promissora no desenvolvimento de possíveis tratamentos hematológicos.

2. OBJETIVO

O objetivo do trabalho é destacar a importância de estudar CTMs presentes em ambientes medulares que podem favorecer o avanço de células proliferativas anormais, visto que as CTMs são células promissoras no desenvolvimento de tratamentos em doenças hematológicas.

3. METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão de literatura de células que compõe o microambiente medular, referidas como CTMs. Foi utilizada a base de dados PubMed, Scielo e Periódicos CAPES. A pesquisa abrange trabalhos publicados entre os anos 2019 e 2023, utilizando como descritores: “Células-tronco mesenquimais”, “Síndrome Mielodisplásica “Microambiente medular”.

4. REVISÃO DE LITERATURA

MICROAMBIENTE MEDULAR

Em condições patológicas e homeostáticas, o microambiente da medula óssea é capaz de regular o destino das células-tronco hematopoiéticas (CTH), visto que estas células são capazes a longo prazo de reconstituir todas as células do sistema sanguíneo. Embora as CTMs não possuam habilidades de diferenciação em CTH, estas células são aptas a dar suporte ao nicho medular (*homing*) decorrente da manutenção do equilíbrio dinâmico, levando a propiciar a quiescência da CTH bem como reduzindo a mobilidade das mesmas, uma vez que a maioria das doenças hematológicas estão atreladas a proliferação celular anormal (GOULARD; DOSQUET; BONNET, 2018).

De fato, o desenvolvimento e progressão de células anormais é relativo a um amplo espectro de vias de sinalização, pelas quais podem influenciar na melhora ou piora do paciente. Sabendo que as CTMs são células que respondem a vias de sinalização parácrina a

partir da secreção de fatores tróficos, estudos sugerem que tais células estejam relacionadas a atividades imunomoduladora em determinadas doenças (LAN; LUO; WEI, 2021).

Um dos fatores para o desenvolvimento de algumas doenças neoplásicas é o acúmulo de células estromais senescentes, visto que em ambientes patológicos estas células são capazes de secretar fatores que favoreçam a senescência celular, incluindo a secreção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento (PLAKHOVA et al., 2023).

Portanto, a liberação de determinados secretomas no microambiente medular pode favorecer a proliferação de células anormais ocasionando na progressão evolutiva de certas doenças.

SENESCÊNCIA CELULAR EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

Doenças hematológicas como Mieloma Múltiplo (MM), Leucemia linfocítica crônica (LLC) e Leucemia Mielóide aguda (LMA) com estado precursor para Síndrome Mielodisplásica, (SMD), são doenças que estão relacionadas com o avançar da idade. Deste modo, o envelhecimento é uma marca registrada para o desenvolvimento de senescência celular, caracterizada pela parada do ciclo celular de forma irreversível, tanto que estas células perdem a capacidade de divisão e diferenciação, porém são mantidas metabolicamente ativas (PLAKHOVA et al., 2023).

Entretanto, a sobrevivência de células senescentes tornam-as resistentes ao processo de apoptose, e em virtude da liberação de certos secretomas, tais células são capazes de promover uma toxicidade no microambiente medular, em especial para células vizinhas, o que tem proporcionado no aumento adicional de células senescentes assim como na disfunção tecidual (FARR et al., 2016). Assim sendo, estudos têm demonstrado que ambientes com anormalidades estromais tem contribuído para progressão de determinadas patologias, como a Síndrome Mielodisplásica (SMD) (TENNANT et al., 2000). A SDM é uma doença caracterizada pelo distúrbio maligno de CTH decorrente de uma hematopoiese irregular, resultando em citopenias sanguíneas e evolução clonal para Leucemia Mielóide Aguda (LMA) (BALDERMAN et al., 2016). O desenvolvimento da SMD em estágios iniciais é decorrente da expansão da CTH

mutada, originando células anormais, referidas como células hematopoiéticas clonais (HASSERJIAN et al., 2023).

Embora seja uma doença incurável, pesquisas laboratoriais têm usado técnicas de cultivo *in vitro*, mimetizando um possível microambiente medular ao usar CTMs como “ferramentas” para o entendimento de processos celulares e moleculares anormais. Por exemplo, em uma revisão mais detalhada utilizando CTMs senescentes da medula óssea de pacientes com SMD, foi demonstrado um aumento na capacidade de sobrevivência das células leucêmicas e uma diminuição da capacidade do suporte da hematopoiese normal. Este resultado denota a habilidade proliferativa de CTMs, e quando senescentes (Figura 1) podem favorecer a proliferação de células anormais e a progressão de malignidades hematológicas (PLAKHOVA et al., 2023).

Em visto disso, uma das possibilidades de avaliar as modificações do microambiente medular é usando técnica de cultivo *in vitro* que favoreçam o isolamento de células que compõe esses nichos medulares, como as CTMs. No entanto, muitos estudos têm relatado que a funcionalidade de CTMs na medula óssea estão atreladas com o curso histórico natural de cada doença (GOULARD; DOSQUET; BONNET, 2018).

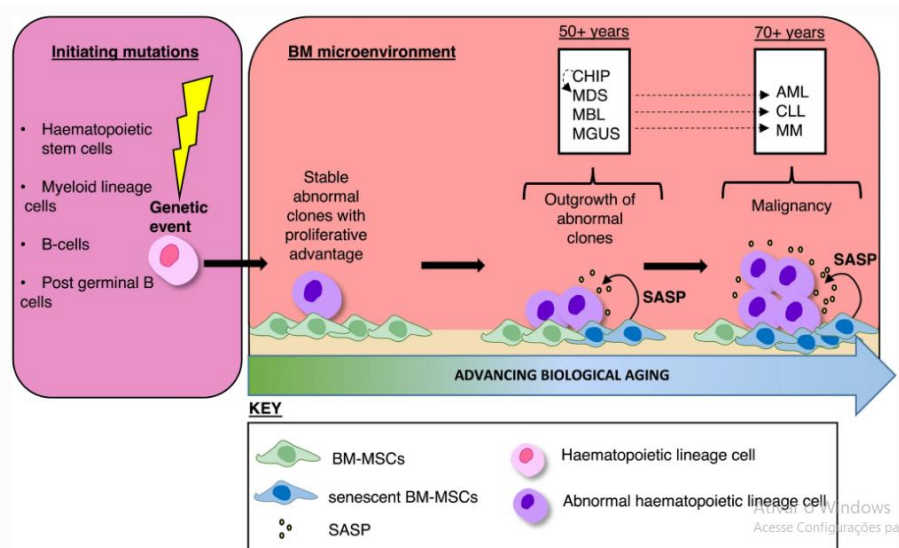


Figura 1. Progressão de células anormais no microambiente medular. Retirada e adaptada de PLAKHOVA et al., 2023

A imagem ilustrativa mimetiza um microambiente medular contendo células-tronco mesenquimais normais (BM-MSCs) e células-tronco mesenquimais senescentes (senescent BM-MCs). Como observado, células senescentes são capazes de se acumularem no microambiente medular e promover a liberação de fatores relacionados a senescência celular (SASP), visto que ao longo dos anos, o clone de células anormais pode progredir para o desenvolvimento crônico de malignidades hematológicas, tais como LMA, LLC e MM.

Em suma, as malignidades hematológicas podem favorecer possíveis modificações morfológicas no microambiente medular, que pode ser decorrente do aumento da angiogênese promovida por determinadas doenças, enaltecendo a importância de se estudar os nichos hematológicos independente da ocorrência de senescência celular.

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS x IDADE AVANÇADA

Evolutivamente, a maioria das espécies desenvolvem patologias degenerativas decorrentes do envelhecimento (CAMPISI, 2013). No organismo, o envelhecimento pode ser a chave do desenvolvimento de células senescentes marcadas pelo declínio progressivo da função celular (CAMPISI, 2013).

Existem dois fatores principais que podem contribuir para o desenvolvimento de células disfuncionais, tais como o acúmulo de mutações somáticas relacionadas a alterações genômicas, incluindo fenótipos de proliferação celular descontrolada e sobrevivência das mesmas, bem como ambientes teciduais permissivos ao desenvolvimento de tumorigênese malignas, como por exemplo o aumento da senescência celular decorrente da idade avançada (CAMPISI et al., 2011).

De fato, algumas doenças hematológicas podem desencadear certas patologias decorrentes da idade avançada. Por exemplo, a LMA é uma doença mieloproliferativa caracterizada por acometer adultos mais velhos, em especial do sexo masculino, a qual é reconhecida pelo difícil diagnóstico, com uma idade média de acometimento aos 68 anos (SALVARO et al., 2021). Adicionalmente, o MM é uma doença que também está relacionada à senilidade, caracterizada pela proliferação anormal de plasmócitos e com uma maior prevalência em pacientes do sexo masculino, cuja incidência da doença aumenta com o avanço da idade, visto que 63% dos casos são diagnosticados em idades próximas a 65 anos (MASCARENHAS et al., 2020). Além do mais, existem outras doenças hematológicas que são favorecidas pela chegada da idade sênior, tais como cancro, anemias, doenças linfoproliferativas, dentre outras (WICK et al., 2000). Deste modo, sabe-se que o envelhecimento e a senescência celular são decorrentes de processos multifatoriais, que

embora sejam regidos paralelos a idade cronológica pode acometer o funcionamento biológico em ritmos diferentes (WICK et al., 2000).

5. CONCLUSÃO

É bem estabelecido que o aumento de CTMs senescentes no microambiente medular tem contribuído para o desenvolvimento de várias doenças hematológicas e muitas das vezes em detrimento da liberação de certos secretomas. De fato, sabe-se que as CTMs são reguladoras essenciais na manutenção de CTH, sendo capazes de influenciar o destino destas células.

Portanto, CTMs podem sim se tornar células promissoras no desenvolvimento de possíveis tratamentos em doenças hematológicas, visto que estas células são essenciais no suporte do nicho hematopoiético, pela qual vem sendo destacado a sua importância celular.

REFERÊNCIAS

1. BALDERMAN, S. R. et al. Targeting of the bone marrow microenvironment improves outcome in a murine model of myelodysplastic syndrome. **Blood**, v. 127, n. 5, p. 616–625, 4 fev. 2016.
2. CAMPISI, J. et al. Cellular senescence: A link between cancer and age-related degenerative disease? **Seminars in Cancer Biology**, set. 2011.
3. CAMPISI, J. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. **Annual Review of Physiology**, v. 75, n. 1, p. 685–705, 10 fev. 2013.
4. CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 9, n. 5, p. 641–650, set. 1991.
5. FARR, J. N. et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 11, p. 1920–1929, nov. 2016.
6. FRIEDENSTEIN, A. J.; GORSKAJA, J. F.; KULAGINA, N. N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. **Experimental hematology**, v. 4, n. 5, p. 267–74, set. 1976.
7. GOULARD, M.; DOSQUET, C.; BONNET, D. Role of the microenvironment in myeloid malignancies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 8, p. 1377–1391, 8 abr. 2018.
8. HASSERJIAN, R. P. et al. The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities. **Virchows Archiv**, v. 482, n. 1, p. 39–51, 26 jan. 2023.
9. HAYNESWORTH, S. E. et al. Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. **Bone**, v. 13, n. 1, p. 81–88, 1992.
10. LAN, T.; LUO, M.; WEI, X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 14, n. 1, p. 195, 17 nov. 2021.
11. MASCARENHAS, C. F. et al. UM PONTO FORA DA CURVA: MIELOMA MÚLTIPLO AOS 22 ANOS - RELATO DE CASO. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 279, nov. 2020.
12. PITTENGER, M. F. et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 143–147, 2 abr. 1999.
13. PLAKHOVA, N. et al. Mesenchymal stromal cell senescence in haematological malignancies. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 42, n. 1, p. 277–296, 9 mar. 2023.
14. SALVARO, M. et al. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO NO BRASIL ENTRE 2009 E 2019. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S505–S506, out. 2021.
15. SHEN, M.; CHEN, T. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Their Potential Agents in Hematological Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1–13, 28 set. 2021.

16. TENNANT, G. B. et al. Abnormalities of adherent layers grown from bone marrow of patients with myelodysplasia. **British journal of haematology**, v. 111, n. 3, p. 853–62, dez. 2000.
17. WICK, G. et al. Diseases of aging. **Vaccine**, v. 18, n. 16, p. 1567–1583, fev. 2000.