

SER OU NÃO SER: EIS A QUESTÃO! A LONGA JORNADA DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS/ESTROMAIS

TESSMANN, Alaíse; REGNER, Adrea Pereira; MARSON, Renan Fava MEIRELLES, Lindolfo da Silva
Universidade Luterana do Brasil

Introdução

Células-tronco adultas são células indiferenciadas que permanecem no corpo por toda a vida, caracterizando-se como células multipotentes promissoras para terapias teciduais. Atualmente, células-tronco mesenquimais/estromais (CTMs) estão entre as células mais utilizadas em ensaios clínicos por seu alto potencial terapêutico na medicina regenerativa. Embora as pesquisas sobre essas células tenham se estendido por algumas décadas, sua natureza intrínseca no organismo ainda é motivo de debate. Evidências indicam que CTMs estão associadas aos vasos sanguíneos como células perivasculares. Consequentemente, diversos grupos de pesquisa adotaram a hipótese de que células perivasculares denominadas pericitos, ou subpopulações deles, poderiam representar células tronco ou progenitoras mesenquimais in vivo e dar origem a culturas de CTMs.

Objetivos

O presente estudo de levantamento bibliográfico teve como objetivo analisar a literatura em busca de artigos que trouxessem informações sobre uma possível localização de CTMs no organismo, averiguando artigos que relacionam os nichos perivasculares das células, além do histórico de publicações sobre essas células para entender a evolução do conhecimento sobre elas.

Resultados

Publicações referentes a CTMs foram buscadas no banco de dados PubMed usando a expressão de busca ["mesenchymal stem cells" OR "mesenchymal stromal cells"] desde 1991, quando foi proposto que CTMs existem em organismos adultos (Caplan et al., 1991), até 2019. Observou-se que o número de publicações sobre essas células cresceram consideravelmente desde então, atingindo o número total de 52.515 trabalhos publicados, um número que continua a crescer (Figura 1). Quanto a expressão de busca ["mesenchymal stem cells" OR "mesenchymal stromal cells"] AND (perivascular OR pericytes) foi usada para buscar trabalhos publicados entre 1991 e 2019, encontramos um total de 843 publicações, sendo que o primeiro ano em com resultados foi 2000. Essas publicações cresceram em número até 2011, quando permaneceram em número relativamente constante (Figura 2). Destas, 215 publicações eram revisões bibliográficas. Dentre todos os trabalhos acessados, foram selecionados 131 artigos para compor uma revisão bibliográfica. Ao analisar os estudos de pesquisa original que avaliaram a hipótese de que células perivasculares podem se comportar como CTMs no organismo, constatamos que 16 deles traziam evidências sugestivas de que esta hipótese é plausível, enquanto apenas um encontrou evidências de que essa hipótese não é (Tabela 1). Dentre os trabalhos incluídos na revisão bibliográfica, também foram identificados trabalhos que indicavam que a molécula CD271 pode constituir um marcador de uma subpopulação de células perivasculares que poderiam agir como CTMs no organismo e interagir com células imunes durante o reparo de lesões teciduais.

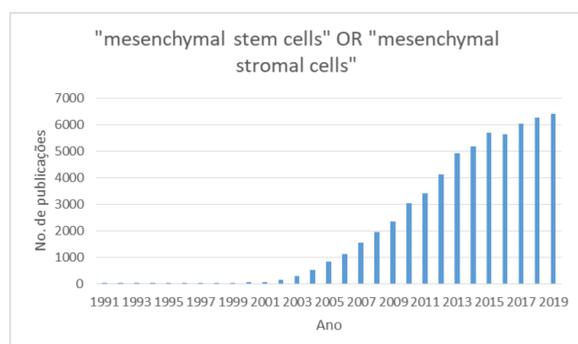


Figura 1 – Gráfico demonstrativo do número de publicações abordando células-tronco mesenquimais ou células mesenquimais estromais entre 1991 e 2019.

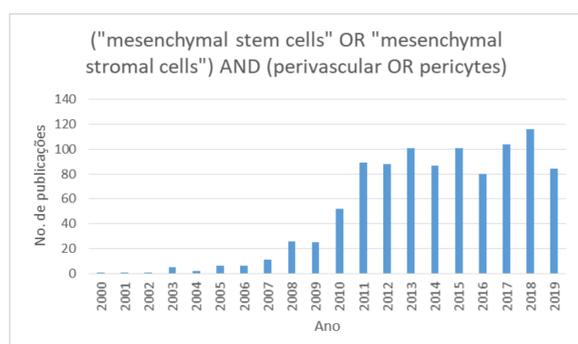


Figura 2 – Gráfico demonstrativo do número de publicações que relacionaram células-tronco mesenquimais ou células mesenquimais estromais com células perivasculares ou pericitos entre 1991 e 2019.

Metodologia

Buscas em bancos de dados como PubMed e Scopus foram realizadas utilizando-se termos de busca como "mesenchymal stromal cells", "perivascular" e "mesenchymal stem cells". A partir dos resultados encontrados, selecionaram-se artigos que abordavam o comportamento de CTMs em vivo em busca de informações sobre a natureza das células mesenquimais no organismo. Ao todo, 131 artigos foram utilizados para compor a base deste estudo.

Tabela 1 – Trabalhos que buscaram evidências a favor ou contra a hipótese de que células perivasculares podem agir como células-tronco mesenquimais ou células estromais mesenquimais no organismo

Referência	Órgão/tecido	Tipo de abordagem	Indicativa de que pericitos podem agir como CTMs in vivo?
Richardson, 1982	Tecido adiposo	Análises histológicas	Sim
Díaz-Flores et al., 1991	Cartilagem	Análises histológicas	Sim
Díaz-Flores et al., 1992	Osso	Análises histológicas	Sim
Brighton e Hunt, 1997	Osso	Análises histológicas	Sim
Dore-Duffy et al., 2000	Cérebro	Análises histológicas	Sim
Davidoff et al., 2004	Testículos	Análises imunohistológicas	Sim
Dellavalle et al., 2007	Músculo esquelético	Análises imunohistológicas e isolamento de células	Sim
Crisan et al., 2008	Diversos	Análises imunohistológicas e isolamento de células	Sim
Tang et al., 2008	Tecido adiposo	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim
Maes et al., 2008	Osso	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim
Mendez-Ferrer et al., 2010	Medula óssea	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim
Feng et al., 2011	Dente	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim
Dellavalle et al., 2011	Músculo esquelético	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim
Zhou et al., 2014	Medula óssea	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim
da Silva Meirelles et al., 2016	Tecido adiposo	Análise da expressão gênica de pericitos recém-isolados	Sim
Guimarães-Camboa et al., 2017	Diversos	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Não
Supakul et al., 2019	Osso	Acompanhamento de células perivasculares geneticamente marcadas	Sim

Conclusões

Os resultados dos trabalhos analisados indicaram que há células tronco ou progenitoras mesenquimais no corpo. Em contrapartida, um único artigo, que utilizou camundongos engenheirados geneticamente para seguir células perivasculares no organismo, disse que pericitos não são CTMs no organismo. Por fim, as evidências sugerem que uma subpopulação de pericitos positivos para o marcador CD271, tenham uma contribuição muito importante para o reparo tecidual ao darem origem a células estromais que secretam de moléculas que modulam o comportamento de células inflamatórias em situações de dano tecidual. A perspectiva que emerge desses achados é a de que a interação entre CTMs e células inflamatórias no organismo é uma importante frente de pesquisa para a obtenção de informações que possam ser usadas para ampliar as possíveis aplicações terapêuticas dessas células.

Referências bibliográficas

- Caplan AI (1991) Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 9 (5):641-650
- Richardson RL, Hausman GJ, Campion DR (1982) Response of pericytes to thermal lesion in the inguinal fat pad of 10-day-old rats. *Acta Anat (Basel)* 114 (1):41-57
- Díaz-Flores L, Gutierrez R, Gonzalez P, Varela H (1991) Inducible perivascular cells contribute to the neochondrogenesis in grafted perichondrium. *Anat Rec* 229 (1):1-8
- Díaz-Flores L, Gutierrez R, Lopez-Alonso A, Gonzalez P, Varela H (1992) Pericytes as a supplementary source of osteoblasts in periosteal osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res* (275):280-286
- Brighton CT, Hunt RM (1997) Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus. *J Orthop Trauma* 11 (4):244-253
- Dore-Duffy P, Owen C, Balabanov R, Murphy S, Beaumont T, Rafols JA (2000) Pericyte migration from the vascular wall in response to traumatic brain injury. *Microvasc Res* 60 (1):55-69
- Davidoff MS, Middendorff R, Enkolopov G, Riethmacher D, Holstein AF, Muller D (2004) Progenitor cells of the testosterone-producing Leydig cells revealed. *J Cell Biol* 167 (5):935-944
- Brighton CT, Lorch DG, Kupcha R, Reilly TM, Jones AR, Woodbury RA, 2nd (1992) The pericyte as a possible osteoblast progenitor cell. *Clin Orthop Relat Res* (275):287-299
- Dellavalle A, Sampaollesi M, Tonlorenzi R, Tagliafico E, Sacchetti B, Perani L, Innocenzi A, Galvez BG, Messina G, Morosetti R, Li S, Belicchi M, Peretti G, Chamberlain JS, Wright WE, Torrente Y, Ferrari S, Bianco P, Cossu G (2007) Pericytes of human skeletal muscle are myogenic precursors distinct from satellite cells. *Nat Cell Biol* 9 (3):255-267
- Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badiyal S, Bhurung HJ, Giacchino JP, Lazzari L, Huard J, Peault B (2008) A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 3 (3):301-313
- Tang W, Zeve D, Suh JM, Bosnakovski D, Kyba M, Hammer RE, Tallquist MD, Graff JM (2008) White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 322 (5901):583-586
- Maes C, Kobayashi T, Selig MK, Torrens S, Roth SI, Mackem S, Carmeliet G, Kronenberg HM (2010) Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. *Dev Cell* 19 (2):329-344
- Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, MacArthur BD, Lira SA, Scadden DT, Ma'ayan A, Enkolopov GN, Frenette PS (2010) Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 466 (7308):829-834
- Feng J, Mantesso A, De Bari C, Nishiyama A, Sharpe PT (2011) Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (16):6503-6508
- Dellavalle A, Maroli G, Covarello D, Azzoni E, Innocenzi A, Perani L, Antonini S, Sambasivan R, Brunelli S, Tajbakhsh S, Cossu G (2011) Pericytes resident in postnatal skeletal muscle differentiate into muscle fibres and generate satellite cells. *Nat Commun* 2:499
- Zhou BO, Yue R, Murphy MM, Peyer JG, Morrison SJ (2014) Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. *Cell Stem Cell* 15 (2):154-168
- da Silva Meirelles L, de Deus Wagatsuma VM, Malta TM, Bonini Palma PV, Araujo AG, Panepucci RA, Silva WA, Kashima S, Covas DT (2016) The gene expression profile of non-cultured, highly purified human adipose tissue pericytes: Transcriptomic evidence that pericytes are stem cells in human adipose tissue. *Exp Cell Res* 349 (2):239-254
- Guimaraes-Camboa N, Cattaneo P, Sun Y, Moore-Morris T, Gu Y, Dalton ND, Rockenstein E, Masliah E, Peterson KL, Stallcup WB, Chen J, Evans SM (2017) Pericytes of Multiple Organs Do Not Behave as Mesenchymal Stem Cells In Vivo. *Cell Stem Cell* 20 (3):345-359 e345
- Supakul S, Yao K, Ochi H, Shimada T, Hashimoto K, Sunamura S, Mabuchi Y, Tanaka M, Akazawa C, Nakamura T, Okawa A, Takeda S, Sato S (2019) Pericytes as a Source of Osteogenic Cells in Bone Fracture Healing. *Int J Mol Sci* 20 (5):1079