
Stem Cell *Review*

V Edição - Junho 2008 - CordVida - www.cordvida.com.br

Caro Colega,

A indicação médica do uso das células-tronco para novas doenças, além das atuais indicações hematológicas, somente ocorrerá após os ensaios clínicos em andamento indicarem a segurança e a eficácia destas células quando comparadas ao melhor tratamento disponível até o momento. Os resultados obtidos nos ensaios clínicos podem, no entanto, ser suficientes para que um tratamento seja adotado pela comunidade médica, mesmo que os mecanismos biológicos deste tratamento não estejam ainda plenamente compreendidos.

Ao analisarmos os ensaios clínicos envolvendo células-tronco listados tanto no NIH - National Institutes of Health, EUA, como no resto mundo, encontramos 2063 estudos atualmente em andamento. Esta diversidade de estudos envolve desde o aprimoramento do uso das células-tronco hematopoéticas até o emprego de diferentes tipos de células-tronco em doenças cardíacas, neurológicas, diabetes melito, entre outras.

Entre as potenciais novas indicações, ressaltamos o estudo das células-tronco do sangue do cordão umbilical (CTSCUP) em Encefalopatia Hipóxica Isquêmica Neonatal (EHIN) que está sendo conduzido por dois centros de referência internacional – a Universidade de Duke e a Universidade de Johns Hopkins, EUA. A EHIN é uma condição clínica com poucos recursos terapêuticos e que também está relacionada à paralisia cerebral. Recentemente, o

tratamento da paralisia cerebral ganhou maior visibilidade nos EUA com a divulgação dos resultados positivos obtidos em um garoto de dois anos submetido a esta terapia na Universidade de Duke (um vídeo legendado sobre o caso está disponível em www.cordvida.com.br).

Os ensaios clínicos em andamento ainda precisam responder várias questões sobre o uso das CTSCUP's para o tratamento de doenças neurológicas, tais como: a sua incorporação nos tecidos lesados, a plasticidade destas células no cérebro ou mesmo a ação parácrina destas células. Neste sentido, o ensaio clínico da Universidade de Duke, programado com 40 crianças a serem tratadas em um período de 02 anos será significativo e motivo de comemoração se apresentar resultados de melhora clínica das crianças com hipóxia neonatal e paralisia cerebral.

Nesta 5ª edição do Stem Cell Review, apresentamos o trabalho de pesquisadores da Universidade de Leipzig, Alemanha, que estuda o mecanismo de ação das CTSCUP's na hipóxia cerebral, relacionando o seu uso a uma diminuição nas taxas de morte dos neurônios por apoptose.

Dr. Isolmar Schetttert
Diretor Médico CordVida



CordVida

“Evidência de Propriedades Neuroprotetoras das Células-Tronco do Sangue do Cordão Umbilical após Hipóxia Neuronal In-Vitro”.

Introdução e Objetivo: Uma das mais promissoras opções para o tratamento de acidentes vasculares cerebrais (AVC) utilizando células-tronco é o uso das CTSCUP's, cuja eficácia terapêutica para diversas doenças já foi comprovada. Contudo, a complexidade dos modelos animais utilizados limitam o claro entendimento dos mecanismos celulares benéficos ao tecido neuronal humano. Para analisar a influência das CTSCUPs no tecido neuronal após um AVC, foi estabelecido e empregado um modelo humano in-vitro de hipóxia neuronal utilizando uma linhagem de células neuronais diferenciadas (células SH-SY5Y).

Métodos: As células neuronais foram incubadas sob condições de hipóxia ($O_2 < 1\%$) por um período de 48 horas. Em seguida, células mononucleares obtidas do sangue do cordão umbilical e placentário foram adicionadas às culturas neuronais após a hipóxia. Durante um período de três dias, estas culturas foram caracterizadas considerando-se o desenvolvimento de apoptose e necrose. Com base nestes dados, a influência terapêutica das células mononucleares do sangue do cordão umbilical e placentário (SCUP) foi investigada na progressão da morte celular induzida pela apoptose. O impacto da hipóxia e da presença das CTSCUP's na secreção de citocinas inflamatórias ou neuroprotetoras e na expressão de moléculas de adesão celular também foi testado nas culturas de células neuronais.

Resultados: O cultivo dos neurônios sob condições hipóxicas inicialmente induziu uma taxa de $26\% \pm 13\%$ de apoptose. A hipóxia também aumentou a expressão da enzima Caspase-3 e a

clivagem da proteína poli (ADP-ribose) polimerase (PARP). A necrose foi detectada somente em baixas quantidades. No período de três dias, a taxa de apoptose na cultura hipóxica não-tratada elevou-se para $85\% \pm 11\%$ ($p = 0,001$). O padrão das citocinas detectadas (principalmente *Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF) sugere que as células neuronais adotam estratégias anti-apoptóticas. Notavelmente, a administração das células mononucleares do SCUP apresentou uma redução significativa nas taxas de apoptose para níveis semelhantes àqueles encontrados em culturas neuronais não submetidas às condições de hipóxia ($7\% \pm 3\%$; $p = 0,001$). Concomitantemente, aglomerados de células mononucleares do SCUP próximos aos axônios e ao somata (corpo) neuronal foram observados. Além disso, as células mononucleares do SCUP causaram um pronunciado aumento de citocinas quimiotáticas (CCL5; CCL3; CCL e CXCL10).

Conclusões: O presente trabalho estabelece um modelo in-vitro de hipóxia neuronal que possibilita investigar a morte celular neuronal apoptótica e possíveis terapias neuroprotetoras. Utilizou-se este modelo para estudar as propriedades neuroprotetoras das células do SCUP. Nossa hipótese é de que as células mononucleares do SCUP têm propriedades e efeitos neuroprotetoras. O contato direto entre estas células-tronco e as células neuronais lesadas demonstrou alterações nas citocinas neuroprotetores e inflamatórias bem como na super-regulação de citocinas quimiotáticas dentro das co-culturas.

*“Evidence for neuroprotective properties of human umbilical cord blood cells after neuronal hypoxia in vitro”
BMC Neuroscience 2008, 9:30
Susann Hau, Doreen M., Markus Scholz, Wilfried Naumann,
Frank Emmrich, Manja Kamprad, Johannes Boltz*

