

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

João Soares Junior

A IMUNOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E SEU TRATAMENTO COM
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Rio de Janeiro

2010

João Soares Junior

A IMUNOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E SEU TRATAMENTO COM
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Laboratório de Bodiagnóstico em Saúde.

Orientador: Flávia Coelho Ribeiro
Co-orientador: Flávio Paixão

Rio de Janeiro

2010

João Soares Junior

A IMUNOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E SEU TRATAMENTO COM
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Laboratório de
Biodiagnóstico em Saúde.

Aprovado em 15/12/2010

BANCA EXAMINADORA

(Flávio Henrique Marcolino da Paixão – LATEC/EPSJV/FIOCRUZ)

(Daniel Santos Souza – LATEC/EPSJV/FIOCRUZ)

(Marcos Antônio Pereira Marques – LATEC/EPSJV/FIOCRUZ)

Dedico este trabalho de conclusão de curso a todos politécnicos e futuros que politécnico, que sabem e saberão como é caminhar por esses corredores sob todas as formas de pressão.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família, que me deu o suporte necessário para que eu conseguisse conquistar tudo isso pelo qual lutei. Segundo aos meus queridos orientadores, Flávia Ribeiro e Flávio Paixão, por terem dado a maior contribuição que qualquer pessoa poderia dar, sendo eles a base de conhecimento e a imagem de garra para a realização e finalização desse trabalho. Por fim aos meus amigos e companheiros politécnicos, por terem sido eles os seres extraordinários que puderam me compreender, me apoiar, me trazer alegria e luz nas horas e nos momentos mais precisos.

*“Você tem que estar preparado para se
queimar em sua própria chama: como se
renovar sem primeiro se tornar cinzas?”*

(Zaratustra)

RESUMO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença auto-imune caracterizada por uma hipersensibilidade tipo Tardia. Sua imunopatologia é desencadeada por uma lesão no Sistema Nervoso Central, em que antígenos próprios presentes na bainha de mielina são reconhecidos pelo Sistema Imunológico, ocasionando na sua destruição. Essa lesão leva ao retardo na transmissão de impulsos nervosos na área afetada, havendo o comprometimento das atividades motoras e sensitivas de seus portadores. A EM ainda apresenta causa desconhecida, pois não se sabe, ao certo, que mecanismos estão envolvidos na perda da tolerância imunológica aos antígenos próprios e seu reconhecimento realizado pelos linfócitos T. O tratamento convencional da EM consiste na inibição do sistema imunológico, com o uso de drogas imunossupressoras para a amenização dos quadros sintomatológicos. Porém, em alguns casos analisados, a terapia medicamentosa não impede que haja controle das respostas auto-imunológicas da doença. Um tratamento alternativo a isso seria o Transplante de Células-tronco Hematopoéticas, das quais têm o potencial ilimitado de auto-renovação e capacidade de originar linhagens celulares com diferentes funções. Esse tratamento, empregando células-tronco, objetiva a reconstrução do sistema imunológico ou, em alguns casos a reversão do quadro desmielinizante pela diferenciação das células-tronco em células formadoras de mielina, o que possivelmente, seria capaz de restabelecer as atividades neurológicas normais. A terapia celular tem sido altamente desenvolvida durante décadas para diversas doenças infecciosas e auto-imunes. Porém ainda é necessário um longo caminho de pesquisa para a busca do sucesso terapêutico, principalmente no tratamento da EM.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla. Auto-Imunidade. Células-Tronco.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Exemplos de doenças auto-imunes desencadeadas por vírus e bactérias que realizam o mimetismo molecular.....	15
Quadro 2: Exemplos de doenças imunológicas ligadas ao HLA.....	16
Quadro 3: Alguns exemplos de doenças mediadas por anticorpos celulares ou teciduais específicos.....	19
Quadro 4: Exemplo de doenças humanas mediadas por complexos imunes.....	20
Quadro 5: Exemplos de doenças imunológicas mediadas por linfócitos T.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cenário imunológico do processo desmielinizante.....	24
Figura 2: Escala progressiva dos sintomas da doença.....	25
Figura 3: Imagem de Ressonância Magnética de pacientes com Esclerose Múltipla, mostrando as placas de desmielinização caracterizadas pelas manchas brancas apontadas pelas setas.....	26
Figura 4: Processo de hematopoiese.....	30
Figura 5: Principais etapas do transplante de células-trono hematopoiéticas.....	33

LISTA DE SIGLAS

ABEM	Associação Brasileira de Esclerose Múltipla
ATG	Globulina antitimocitária
CD	Cluster of differentiation
CT	Células-troco
CTH	Células-tronco hematopoiéticas
EBMT	Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
EBV	Epstein-Barr Vírus
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Progressiva primária
EMPS	Esclerose Múltipla Progressiva secundária
EMRS	Esclerose Múltipla Surta Remissiva
G-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Human Leukocyte Antigens
HTLV	Vírus T-linfotrófico humano
IL	Interleucina
INF- γ	Interferon gama
MBP	Proteína Básica da Mielina
MHC	Complexo de Histocompatibilidade
MOG	Glicoproteína dos Oligodendrócitos
NO	Óxido Nítrico
PLP	Proteína Poli lipídica
SI	Sistema Imunológico
SNC	Sistema nervoso Central
TCTH	Transplante de Células-tronco hematopoiéticas
Th	T helper
TNF	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 MECANISMOS DE DEFESA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO	13
2.1 TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA.....	13
2.1.1 Mimetismo Molecular.....	14
2.1.2 Falha na Imunorregulação.....	15
2.1.3 Susceptibilidade genética.....	16
3 AUTO-IMUNIDADE E DOENÇAS AUTO-IMUNES	17
3.1 DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS.....	18
3.1.1 Distúrbios de hipersensibilidade imediata tipo II.....	18
3.1.2 Distúrbios de Hipersensibilidade de tipo III.....	20
3.2 DOENÇAS MEDIADAS POR LINFÓCITOS T.....	20
4 ESCLEROSE MÚLTIPLA	22
4.1 PATOLOGIA.....	23
4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	25
4.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	26
5 CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA CELULAR	28
5.1 CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS.....	29
5.2 CÉLULAS-TRONCO MENSENQUIMAIS.....	29
5.3 CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	30
5.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	31
5.5 TERAPIA ALTERNATIVA PARA OS CASOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	31
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma enfermidade que é alvo de grandes avanços da pesquisa biomédica, principalmente, por continuar sendo até hoje um grande desafio, a investigação e a compreensão dos mecanismos imunológicos que promovem a sua patogenicidade. Durante longos períodos de pesquisa, ainda não foi aprimorado um determinado tratamento eficaz que possa levar a uma possível cura. Há somente terapias específicas para amenizar os sintomas clínicos. No entanto, um novo caminho da pesquisa biomédica avaliou tratamentos terapêuticos a partir de ensaios clínicos que demonstraram que a utilização de células-tronco pode reverter o quadro clínico dos pacientes e suprimir a atividade inflamatória no local afetado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2008).

A Esclerose Múltipla é caracterizada como uma doença crônica desmielinizante que afeta diretamente o Sistema Nervoso Central (SNC) (ABBAS; LICHTMAN, 2005). Sua imunopatogenicidade é induzida por um processo auto-imunológico, em que mecanismos de hipersensibilidade mediados por linfócitos T são direcionados, inapropriadamente, a antígenos próprios presentes na bainha de mielina (camada lipídica que recobre os neurônios e contribui para propagação dos impulsos nervosos), promovendo, assim, sua desmielinização (ROSEN; GEHA, 2002). Essa lesão provoca no indivíduo um retardo na transmissão ou até um bloqueio da condução dos impulsos nervosos na área afetada, resultando no comprometimento das atividades motoras e sensitivas de seus portadores, como paralisias (total ou parcial), dormência em alguns membros, cegueira temporária ou até a morte (OLIVEIRA, 2008).

Ela afeta não apenas um grupo social específico, mas está presente, aproximadamente, em 2,5 milhões de pessoas pelo mundo, tendo sua maior incidência entre mulheres (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2008). É vista como uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica crônica em adultos jovens. No desenvolvimento científico em pesquisas de tratamento de doenças auto-imunes, uma das mais importantes é a da esclerose múltipla, por ainda não se saber ao certo quais mecanismos, tanto ambientais quanto etiológicos, estão envolvidos na sua manifestação patológica, já que determinado evento prejudicial deve provocar a apresentação de antígenos do SNC para os linfócitos T (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2008; MACIEL, 2008).

O tratamento convencional que se realiza para pessoas portadoras de doenças auto-imunes consiste na inibição do sistema imunológico através de drogas imunossupressoras para

a amenização dos quadros sintomatológicos. Em pessoas portadoras da EM, além desse tratamento básico, são recomendados cuidados fisioterapêuticos e psicoterapêuticos (ABBAS; LICHTMAN, 2005; SOMENSI, 2002). Porém, em alguns casos já registrados, a resposta ao uso de imunossupressoras é desapontadora, pelo fato destas serem incapazes para o controle da doença (CALLEGARO et al, 2002). Um novo tratamento, ainda em pesquisa, utilizado como um meio alternativo é o transplante de células-tronco hematopoéticas, que seriam utilizadas para a reconstrução do Sistema Imunológico. Este procedimento é ainda recomendado apenas em estágios progressivos da doença ou quando não há uma resposta aos tratamentos com imunossupressores, por não ser uma terapia curativa, apenas com objetivo de evitar a progressão da doença (COVAS; ZAGO, 2006).

Esse tratamento, empregando células-tronco, objetiva a reconstrução do sistema imunológico do paciente após submetê-lo a um tratamento de quimioterapia, de forma a controlar a progressão da doença. Outra possibilidade ainda estudada e analisada pelos cientistas seria utilizar as células-tronco para se diferenciarem em células formadoras de mielina. Isso, possivelmente, poderia levar a uma reversão do quadro desmielinizante e o restabelecimento as atividades neurológicas normais (FARIAS, 2006; COVAS; ZAGO, 2006).

Porém, nesta última possibilidade, ainda é um grande desafio para a área biomédica fazer com que as células-tronco cheguem aos sítios lesionados por todo Sistema Nervoso, e também fazer com que essa técnica seja altamente eficaz e torná-la um tratamento comum em pacientes com EM (VOLTARELLI et al, 2004; CALLEGARO et al, 2002).

2 MECANISMOS DE DEFESA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O Sistema Imunológico (SI) tem como grande importância defender o ser vivo contra todos os tipos de agente infecciosos e substâncias estranhas que possuem o potencial de invadir sua superfície corporal e infectar seus tecidos e órgãos (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003). Nele, compreende-se uma diversidade de mecanismos imunológicos, induzidos por órgãos, tecidos, células e moléculas capacitadas a reconhecer e a induzir uma resposta para a eliminação de microorganismos - vírus, fungos, bactérias, protozoários – entre outros agentes responsáveis pelas inúmeras infecções e patologias no organismo (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Uma das principais características do Sistema Imunológico é ser extremamente sensível a uma grande variedade de antígenos, de forma a ter o potencial de produzir uma resposta imunológica a todos os tipos de microorganismos, possivelmente, patológicos (ABBAS; LICHTMAN, 2005). Porém, além desses agentes externos, em células e em tecidos humanos do próprio organismo, há a presença de componentes protéicos e outras estruturas denominadas auto-antígenos, que devido à alta sensibilidade do SI, possuem o potencial de induzi-lo e resultar em reações contra o próprio organismo. Tal fato só ocorre em casos, onde acontecem falhas em seu funcionamento e suas reações imunológicas são direcionadas inapropriadamente aos antígenos próprios, presentes nos tecidos e células do organismo, e assim, provocando uma lesão tecidual. Essa imunopatogenicidade é causada, principalmente, pela perda da tolerância imunológica ou auto-tolerância, propriedade fundamental para o funcionamento do sistema imune (ABBAS; LICHTMAN, 2005; ROITT; BROSLEFF; MALE, 2003).

2.1 TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

Como visto anteriormente, o sistema imunológico tem a capacidade de identificar diversos tipos de microorganismos patológicos e agir contra eles, de forma a manter o organismo seguro contra qualquer tipo de infecção. Entretanto, no corpo há diversos tipos de antígenos em circulação, além dos que estão presentes nos tecidos e órgãos. Tais estruturas são denominadas auto-antígenos, e podem, ao acaso, ser reconhecidas por células auto-reativas (células que possuem afinidades por antígenos próprios) do sistema imunológico. Assim, para que haja um estado de equilíbrio no corpo, uma regulação imunológica é induzida para o controle das respostas dos linfócitos T e B auto-reativos. Este mecanismo é

denominado Tolerância Imunológica, o qual se divide em mecanismos de tolerância central e mecanismos de tolerância periférica (PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Na tolerância central, os linfócitos que reconhecem antígenos próprios, ainda em diferenciação nos linfonodos, são inativados (anergia clonal), em outras palavras, os clones de linfócitos auto-reativos perdem a capacidade de reconhecer os antígenos. E também podem ser eliminados por apoptose¹ (deleção clonal). No caso dos linfócitos T, o local em que será induzido o mecanismo de tolerância será no timo, onde ocorre a diferenciação desses linfócitos. Assim, as células T com afinidade muito alta para antígenos próprios serão deletadas ou inativadas. No caso dos linfócitos B, as mortes apoptóticas acontecem na medula óssea com ação da Tolerância (FARIAS, 2006; PEAKMAN; VERGANI, 1999).

A ação da tolerância imunológica também pode alcançar linfócitos auto-reativos maduros, que foram selecionados positivamente nos linfonodos devido sua baixa afinidade para antígenos próprios. Assim, estes se tornam altamente potentes ao terem o contato com grandes quantidades de auto-antígenos, o que induz um processo de tolerância periférica que regula as respostas indesejáveis dos linfócitos. Nesse caso, o processo de tolerância depende dos grupos de linfócitos T imunorreguladores que inativariam ou eliminariam as células auto-reativas (FARIAS, 2006; PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Porém, diferentes mecanismos imunológicos podem ocasionar uma falência das atividades reguladoras da tolerância imunológica e levar ao surgimento de processos auto-imunológicos. Diversos fatores genéticos e ambientais estão relacionados às doenças auto-imunes, contribuindo para a quebra da auto-tolerância e da ativação de linfócitos auto-reativos. Dentre as possíveis causas que podem acarretar este desequilíbrio imunológico estão, o Mimetismo Molecular, a falha na imunorregulação e susceptibilidade genética (SOMENSI, 2002).

2.1.1 Mimetismo Molecular

Essa expressão é utilizada para retratar os microorganismos que provocam uma infecção persistente no organismo humano por apresentarem antígenos que se parecem com os próprios do hospedeiro, de modo a evitar o reconhecimento imunológico. Porém, em muitos casos de doenças auto-imunes, esses microorganismos acabam sendo reconhecidos, e devido a este mimetismo estrutural entre epítopos² presente em uma partícula viral ou

¹ “Morte celular programada” (MILLER, 2003).

² Áreas restritas do antígeno onde anticorpos e receptores de antígenos se ligam (ROITT; BROSLEFF; MALE, 2003).

bacteriana, e em proteínas do hospedeiro, é induzida uma reação cruzada³, ou seja, a proliferação de linfócitos T e B contra o microorganismo e contra os próprios antígenos (SOMENSI, 2002; PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

DOENÇA	AGENTE
Artrite reumática	EBV, HTLV-1
LES	HTLV-1, HIV-1
Síndrome de Slogren	HTLV-1
Diabetes tipo 1	Vírus da rubéola, vírus do sarampo, coxsackie
Esclerose múltipla	HTLV-1, Paramixovírus
Febre reumática	Estreptococo
Espondilite anquilosante	Yersinia, Klebsiella

Quadro 1: Exemplos de doenças auto-imunes desencadeadas por vírus e bactérias que realizam o mimetismo molecular.

Fonte: SOMENSI, 2002.

2.1.2 Falha na Imunorregulação

O conceito de imunorregulação aborda a pressuposição de que populações de linfócitos T controlam a atividade de células auto-reativas, inativando-as ou eliminando-as. Isso garante o funcionamento da tolerância imunológica e, em consequência, impedir que ocorram respostas imunológicas contra o próprio organismo. Esta suposição é muito bem explicada em pessoas afetadas por um algum tipo de comprometimento imunológico como a imunodeficiência, a qual poderia ser um grande fator que interferisse na ação imunorreguladora dos linfócitos T, evidenciando o surgimento de sintomas típicos das doenças auto-imunológicas (PEAKMAN; VERGANI, 1999).

2.1.3 Susceptibilidade genética

³ Quando dois antígenos distintos, mas que devido a estruturas semelhantes, induzem a produção de um anticorpo específico para apenas um deles, mas com a capacidade de reconhecer ambos.

Fatores genéticos também são importantes precursores para o surgimento de distúrbios auto-imunológicos. Acredita-se que múltiplos polimorfismos genéticos em indivíduos afetados possam ser responsáveis por induzirem falhas na imunorregulação e na auto-tolerância. Tais genes poder ser herdados por seus descendentes, justificando o aparecimento de doenças auto-imunes em linhagens familiares (PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Dentre os genes associados a auto-imunidade, pode-se destacar o alelo HLA (Human Leukocyte Antigens), gene responsável por codificar o Complexo de Histocompatibilidade (MHC), sendo este uma estrutura molecular responsável pela apresentação antigênica às células de defesa. Após diversas observações, foi evidenciado que as pessoas que apresentavam alguns subtipos do alelo HLA com maior frequência eram mais susceptíveis às doenças auto-imunológicas do que indivíduos normais (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

No cenário descrito pela auto-imunidade, este fato pode ser explicado pelo polimorfismo genético associado codificação de uma linguagem de MHCs que possuem o potencial de apresentar, ao Sistema Imunológico, microorganismos que mimetizam estruturas do organismo, levando a uma reação cruzada; ou simplesmente, a apresentação de antígenos próprios (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Isso reforça o papel das moléculas de MHC como precursoras no desenvolvimento das doenças auto-imunológicas, por induzirem a seleção e a ativação de linfócitos auto-reativos.

Doença	Alelo HLA	Risco relativo⁴
Artrite reumatóide	DR4	4
Diabetes melito tipo 1	DR3; DR4; HETEROZIGOTO	5; 5-6; 25
Esclerose Múltipla	DR2	4
Lúpus eritematoso sistêmico	DR2/DR3	5
Pênfigo vulgar	DR4	14
Espondilite anquilosante	B27	90-100

Quadro 2: Exemplos de doenças imunológicas ligadas ao HLA
Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008.

3 AUTO-IMUNIDADE E DOENÇAS AUTO-IMUNES

⁴ Relação entre a incidência dos expostos e a incidência dos não expostos.

Os processos auto-imunológicos são, como dito anteriormente, caracterizados por mecanismos de hipersensibilidade à antígenos próprios, que impulsionam o surgimento de respostas direcionadas, inapropriadamente, aos tecidos do organismo, persistindo por tempo indeterminado (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Esta é uma ocorrência que pode ser considerada comum, afetando entre 1 a 5 por cento dos indivíduos em algum momento de suas vidas. Sua imunopatogenicidade é provocada pela falha do mecanismo de equilíbrio estabelecido pela tolerância imunológica, descrito anteriormente. A perda da auto-tolerância resulta na proliferação dos linfócitos T e B auto – reativos, que reconhecem auto-antígenos, tanto os fixos nas superfícies teciduais, quando os expressos pelas moléculas de MHC (PEAKMAN; VERGANI, 1999). Assim, a ativação dessas células induz uma resposta contra estas estruturas antigênicas, lesionando células e tecidos do corpo devido ao processo inflamatório local. Dificilmente há um controle ou a eliminação das inflamações teciduais após seu surgimento, uma vez que as patogenias provocadas são consideradas crônicas e de grande desafio terapêutico. Este fato é o que justifica a grande importância da pesquisa médica para uma possível cura dessas doenças, além de não se restringirem a um grupo social específico, estando presentes e distribuídas por toda sociedade e em todo o mundo (SOMENSI, 2002; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

As reações imunológicas são normalmente direcionadas a um ou mais componentes celulares específicos, os quais irão determinar a natureza patológica da doença. Esta auto-imunidade é denominada órgão-específica. Um exemplo de doença órgão - específica é a Esclerose Múltipla, uma doença que atua exclusivamente no sistema nervoso central, onde componentes protéicos da bainha de mielina são reconhecidos e destruídos pelo sistema imune (PEAKMAN; VERGANI, 1999).

No entanto, determinados antígenos podem ser comuns em muitos tecidos do corpo, podendo caracterizar, assim, uma doença sistêmica. Neste cenário, a auto-imunidade é denominada não-órgão-específica. Um exemplo de doença não-órgão-específica é a Lúpus Eritematoso Sistêmico, cuja patologia é desencadeada por uma hipersensibilidade a proteínas nucleares, que ao se ligarem a auto-anticorpos, formam complexos imunes que se propagam por todo o corpo (PEAKMAN; VERGANI, 1999).

As doenças causadas pela auto-imunidade que são conhecidas como doenças auto-imunes, e seus mecanismos de hipersensibilidade que se diferenciam no tipo de resposta imunológica e nos processos que induzem a lesão tecidual, podem ser classificados em: doenças mediadas por auto-anticorpos, e doenças mediadas por células T (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

3.1 DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS

Nesse tipo de mecanismo, anticorpos auto-reativos são responsáveis por induzirem o reconhecimento antigênico e provocarem a lesão tecidual. Para serem danosos, tais anticorpos devem ser capazes de neutralizar (opsonização) o antígeno e permitir algumas ações efetoras, como a do Sistema Complemento, das células Natural Killer (NK) e dos fagócitos. Os distúrbios auto-imunológicos mediados por anticorpos, são caracterizados em 2 tipos: Distúrbios de hipersensibilidade tipo II ou distúrbios de hipersensibilidade tipo III (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

3.1.1 Distúrbios de hipersensibilidade imediata tipo II

Os distúrbios de hipersensibilidade imediata tipo II, que incluem as doenças causadas pela ação de anticorpos contra antígenos fixos na superfície celular e nos teciduais. Nesta enfermidade, a lesão ocorre pelo recrutamento e ativação de células inflamatórias induzidas pelos receptores Fc dos anticorpos que se ligam, especificamente, aos auto-antígenos, permitindo a fagocitose das células, além da ativação do Sistema Complemento (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Doença	Antígeno envolvido	Mecanismo de doenças	Manifestações clínicas
---------------	---------------------------	-----------------------------	-------------------------------

Anemia perniciosa	Receptor da insulina	Receptor da acetilcolina	Receptor da TSH (hormônio tireoestímulo)	Antígeno da parede celular estreptocócica;	Proteínas não-colagénicas nas membranas	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos,	Proteínas nas junções intercelulares das células	Proteínas da membrana dos grupos eritrócitos	Anemia hemolítica auto-imune
Fator intrínseco das células parietais gástricas	Receptor da insulina	Receptor da acetilcolina	Receptor da TSH (hormônio tireoestímulo)	Antígeno da parede celular estreptocócica;	Proteínas não-colagénicas nas membranas	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos,	Proteínas nas junções intercelulares das células	Proteínas da membrana dos grupos eritrócitos	Anemia hemolítica auto-imune
Neutralização do fator intrínseco, absorção	Anticorpo que inibe a ligação de insulina	Anticorpo que inibe a ligação da acetilcolina;	Estimulação mediada por anticorpos dos	Inflamação, ativação dos macrófagos	Inflamação mediada por complemento	Desgranulação dos neutrófilos e inflamação	Ativação das proteases mediada por anticorpo	Opsonização e fagocitose dos eritrócitos	Anemia hemolítica auto-imune
Eritropoese anormal, anemia	Hiperglicemia, cetoacidose	Fraqueza muscular, paralisia	Hipertireoidismo	Miocardite, artrite	Nefrite, hemorragia pulmonar	Vasculite	Vesículas, na pele	SANGRAMENTO, HEMORRAGIA	Hemólise, anemia

Quadro 3: Alguns exemplos de doenças mediadas por anticorpos celulares ou teciduais específicos.
Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008.

3.1.2 Distúrbios de Hipersensibilidade de tipo III

Outros anticorpos podem se ligar à auto-antígenos que circulam pelo organismo e que são comuns em muitos tecidos do corpo, formando os complexos imunes. As doenças causadas por estes são conhecidas como hipersensibilidade de tipo III (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Os complexos imunes são circulantes e os locais onde estes serão depositados é o que irá determinar a natureza patológica da doença, em consequência do recrutamento e da ativação celular, além da ativação do Sistema Complemento (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Frequentemente, os complexos imunes tendem a se depositar nos interior dos tecidos, ou nas paredes das arteríolas, como os capilares da periferia do corpo e os glomérulos renais, resultando diretamente na vasculite e na nefrite. Portanto, tais doenças tendem a serem sistêmicas, por não estarem determinadas pela origem celular do antígeno, e sim ao local onde o complexo se deposita (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Doenças	Antígeno envolvido	Manifestações clínicas
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B	Vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígenos da parede celular estreptocócica	Nefrite
Doença do soro	Varias proteínas	Artrite, vasculite, nefrite

Quadro 4: Exemplo de doenças humanas mediadas por complexos imunes.
Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008.

3.2 DOENÇAS MEDIADAS POR LINFÓCITOS T

As reações de hipersensibilidade contra antígenos próprios também podem ser desencadeadas pela ação de linfócitos T, tanto no ataque direto das células –alvo pelos subtipos T *Cluster of differentiation* (CD) 8, quanto na ação mediadas por citocinas⁵ liberadas pelas T CD4, diferenciadas em T helper (Th) 1 e Th2.

Em distúrbios mediados por linfócitos T, as células do subtipo CD8 terão a função de destruir diretamente as células alvos que expressam auto-antígenos via MHC de classe I, através da secreção de citotoxinas⁶, o que leva ao dano tecidual (ABBAS; LICHTMAN;

⁵ Substâncias químicas liberadas pelas células capazes de mediar a ação celular

⁶ Substâncias tóxicas, normalmente liberadas pelos linfócitos T CD8 e pelas células natural killer, capazes de lesionar organismos-alvos, levando à morte destes.

PILLAI, 2008). Enquanto que os linfócitos T CD4 terão a função de secretar citocinas ao serem ativados contra antígenos presentes nas superfícies teciduais ou contra antígenos expressos por moléculas de MHC de classe II. Os linfócitos T CD4, assim diferenciam-se em dois subtipos: os linfócitos Th1, os quais terão o papel de secretar citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina (IL)- 2 e o Interferon-gama (IFN- γ), promovendo a mobilização das células fagocíticas e outras células efectoras; e os linfócitos Th2, que terão a função de induzir a produção de auto-anticorpos pela ativação linfócitos B. Esse mecanismo é denominado de hipersensibilidade tipo IV ou tipo Tardio (DTH), sendo as doenças, caracterizadas por esse distúrbio, tipicamente crônicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Esse cenário imunológico pode ser muito bem interpretado na patologia da Esclerose Múltipla. Esta é um exemplo de doença auto-imune desencadeada por reações de hipersensibilidade tipo IV ou tipo tardio, em que linfócitos T CD4 reconhecem antígenos presentes na bainha de mielina e ativam outras células como os macrófagos. Assim, os macrófagos rompem a barreira hematoencefálica e se infiltram no líquido cerebral e atacam a bainha de mielina, caracterizando num processo chamado desmielinização (PEAKMAN; VERGANI, 1999; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Doença	Especificidade das células T patogênicas
Diabetes melito tipo 1 (insulino-dependente)	Antígenos das células das ilhotas (insulinas, ácido glutâmico descarboxilase, outros)
Artrite reumática	Antígeno desconhecido na sinóvia articular
Esclerose Múltipla	Proteína básica da mielina, proteína proteolipídica
Doença intestinal inflamatório ou doença de Crohn	Desconhecida
Neurite periférica	Proteína P2 da mielina dos nervos periféricos
Miocardite auto-imune	Proteínas miocárdicas

Quadro 5: Exemplos de doenças imunológicas mediadas por linfócitos T.

Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008.

4 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença auto-imunológica, caracterizada por lesões desmielinizantes que se propagam por todo Sistema Nervoso Central. Sua

imunopatogenicidade é decorrente de uma falha na tolerância imunológica induzida por algum evento desconhecido, que conseqüentemente, possibilita o desenvolvimento das respostas auto-ímmunes mediadas por linfócitos T contra antígenos próprios presentes na bainha de mielina (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; PEAKMAN; VERGANI, 1999; SOMENSI, 2002).

Ela foi descrita pela primeira vez há 100 anos pelo neurologista Frances Jean-Martin Charcot. Ele a caracterizou como uma doença neurodegenerativa, sendo que, para o seu diagnóstico, era necessária a evidência de dois episódios sintomatológicos distintos, além de um exame que comprovasse a existência de lesões na substância branca do cérebro. Normalmente, a doença inicia com surtos sintomatológicos seguidos por suas remissões, mas tempos depois, podendo-se tornar uma doença progressiva crônica (KAPLAN; SADOCK, 1999).

A EM pode ser considerada como uma das causas mais comuns da incapacidade neurológica crônica em adultos jovens com a idade média entre 25 e 30 anos. Mesmo tendo incidência em todo o mundo, sua manifestação é mais intensa em áreas temperadas, próximas aos pólos (KAPLAN; SADOCK, 1999). Nessas áreas de maior índice, a prevalência é de 1 para 1000 indivíduos. Nestes grupos de risco, é mais comum encontrar um número maior de mulheres do que homens, e também se mostrando mais susceptível em pessoas caucasianas em relação às outras raças e em gêmeos idênticos (PEAKMAN; VERGANI, 1999). Todas essas evidências indicariam que há um forte componente genético comum a estes grupos de risco, o que levanta a hipótese de pessoas geneticamente susceptíveis. Estudos mais profundos avaliaram as associações significativas com gene HLA-DR2 e HLA-DQw1 para o surgimento da doença, classificando-os como genes de susceptibilidade à esclerose múltipla (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Juntamente com os componentes genéticos, fatores ambientais poderiam exercer uma enorme influência na manifestação da doença, dentre os quais se podem destacar os vírus. O vírus T-linfotrópico humano (HTLV), por exemplo, é considerado um dos principais agentes que se relacionavam com a atividade inflamatória da esclerose múltipla, que possivelmente, devido ao mimetismo molecular entre as epítopos virais e as proteínas da bainha de mielina, o que desencadearia uma reação cruzada (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; SOMENSI, 2002; CARVALHO et al, 2006). Em alguns ensaios clínicos, também foram encontrados anticorpos contra o vírus Epstein-Barr, causador da mononucleose, no líquido cefalorraquidiano em pacientes com esclerose múltipla, o que poderia evidenciar uma possível associação desse vírus com o aumento do risco dessa doença (NIELSEN et al, 2007).

Além dos fatores ambientais, são encontradas anormalidades na imunorregulação, de forma que isso possa ser mais um fator que contribua para os distúrbios imunológicos da doença. Já foi identificada em alguns pacientes, a perda de subpopulações de linfócitos TCD4 que secretam citocinas antiinflamatórias, como a IL-4 e a IL-10, juntamente com linfócitos citolíticos imunorreguladores. Em contraponto, há o aumento excessivo de linfócitos TCD4 que secretam citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ e o IL-2, contribuindo para o surgimento do processo inflamatório (STITES; PARSLOW; TERR, 2000).

4.1 PATOLOGIA

Com já foi visto anteriormente, o cenário patológico da esclerose múltipla se restringe na substância branca do SNC, e é descrito a partir de um processo auto-imunológico mediado por linfócitos T CD4 auto-reativos, que devido à falha da tolerância imunológica, tornam-se ativos e reconhecem os componentes protéicos da bainha de mielina, dentre os quais são a Proteína Básica da Mielina (MBP), a Proteína Polioliopídica (PLP) e a Glicoproteína dos Oligodendrócitos (MOG) (PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Os linfócitos T CD4 ativados podem diferenciar-se em Th1 e liberar citocinas pró-inflamatórias, como a IL- 2, a fator de necrose tecidual (TNF) e o IFN- γ , as quais induzem o recrutamento dos macrófagos, e de outros linfócitos, tanto o subtipo CD8 quando CD4. Este último, por sua vez, poderá se diferenciar em Th2 e ativar os linfócitos B, os quais serão responsáveis em produzir auto-anticorpos capazes de se ligar, especificamente, aos antígenos próprios da bainha de mielina, atuando como suporte para a ação dos macrófagos e para as estruturas que compreendem o sistema complemento. Além dessa função, as citocinas pró-inflamatórias também terão o papel de induzir a apresentação dos antígenos via MHC de classe II nas células e o aumento da expressão das moléculas de adesão intermolecular 1 (ICAM-1), onde estas, por sua vez, possibilitarão acesso às células para se infiltrarem no SNC (STITES; PARSLOW; TERR, 2000).

Com isso, este infiltrado celular penetra na barreira hematoencefálica, e inicia um processo inflamatório, onde seu alvo é o oligodendrócito e seu produto, a mielina. O ataque a estas estruturas resulta no processo chamado de desmielinização e está altamente relacionada ao processo inflamatório dos macrófagos no local da lesão. Estes irão produzir uma grande quantidade óxido nítrico (NO), que se torna tóxico às células, promovendo a morte destas; e realizarão a endocitose da mielina, através da interação do receptor Fc da imunoglobulina IgG proveniente dos linfócito B. Serão estas lesões desmielinizantes e seus diferentes locais que

caracterizarão os sintomas clínicos em estágios distintos da doença, devido, principalmente a importância fisiologia e biológica da bainha de mielina no organismo (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; PEAKMAN; VERGANI, 1999; ROSEN; GEHA, 2002).

A bainha de mielina constitui uma camada lipídica que recobre os neurônios, com a importante função de permitir e acelerar a propagação dos impulsos nervosos para o resto do corpo. A destruição dela impediria a propagação dos impulsos nervosos na área afetada, resultando no indivíduo, o comprometimento das atividades motoras e sensitivas, como paralisias, dormência em alguns membros, cegueira temporária ou em casos fulminantes, levar o indivíduo à morte (OLIVEIRA, 2008).

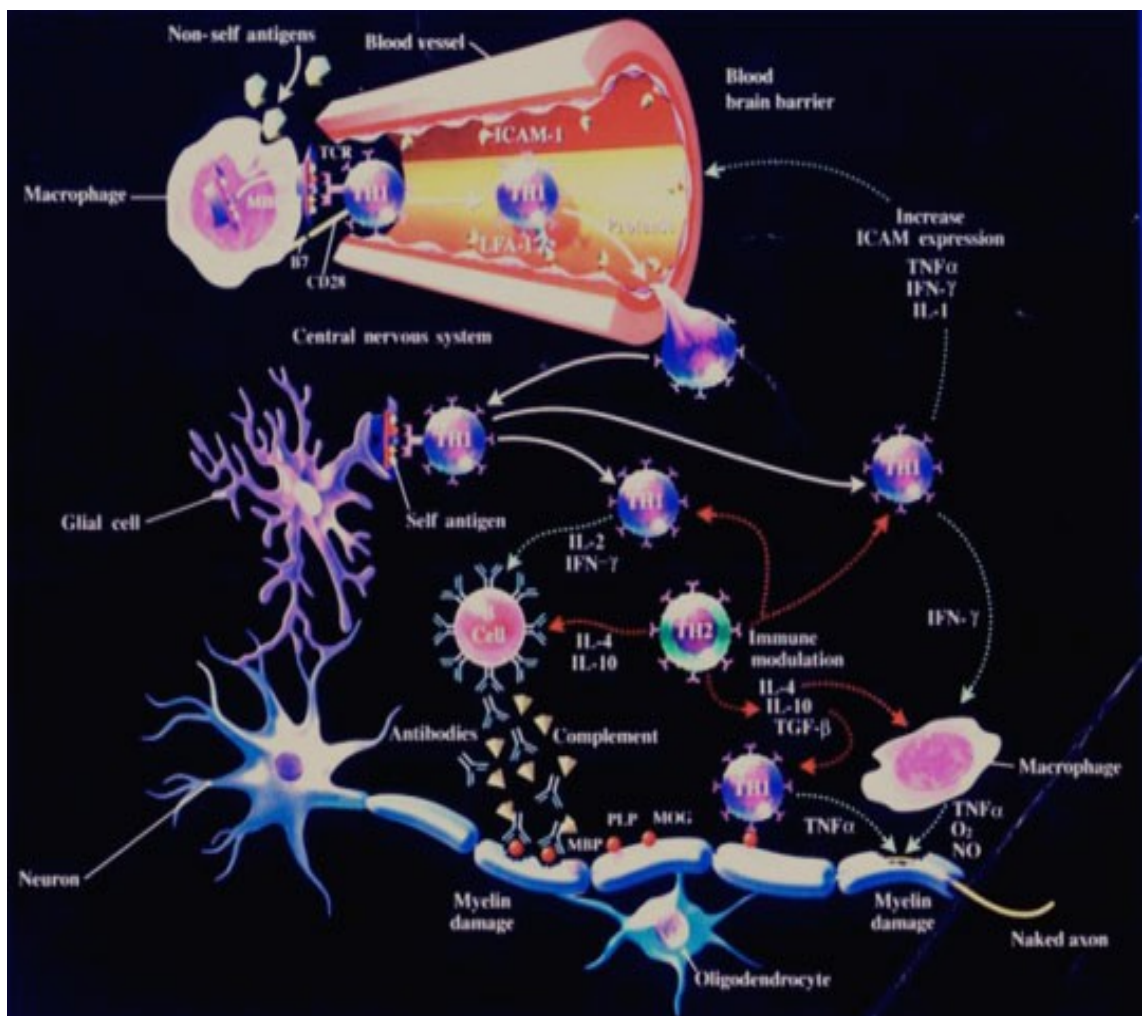


Figura 1: Cenário imunológico do processo desmielinizante.

Fonte: DAMIANI, Daniel et al.

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas e as manifestações, reflexos do comprometimento do sistema nervoso, variam diante do estágio de progressão da doença e da região cerebral afetada, o que justifica

a variação dos diferentes sinais clínicos. A EM é dividida em três tipos de manifestações clínicas: primeiramente, a surto – remissiva (EMSR), que se manifesta na maioria dos pacientes. Esta é caracterizada por surtos agudos que surgem num intervalo de meses, e desaparecem sem deixar seqüelas ou, às vezes, com déficits residuais. Normalmente, após um intervalo de 10 anos, estes pacientes se agravam para a forma progressiva secundária (EMPS), apresentando surtos sem uma regressão dos sintomas, e tendo uma progressão na doença deixando seqüelas importantes como a cegueira, um sintoma inicial da EM ocasionado por uma neurite óptica, seguidas por paralisias dos membros, que leva a umas limitações na locomoção e futuramente a perda do funcionamento dos membros, espasticidade, fraqueza, nistagmo⁷, disartria⁸ e síndrome piramidal. A terceira manifestação clínica é caracterizada pela forma de progressão primária (EMPP), em que ocorre uma evolução crônica e progressiva da doença, desde seu estágio inicial, que vai se agravado durante anos sem nenhuma remissão (OLIVEIRA, 2008; MACIEL, 2008).

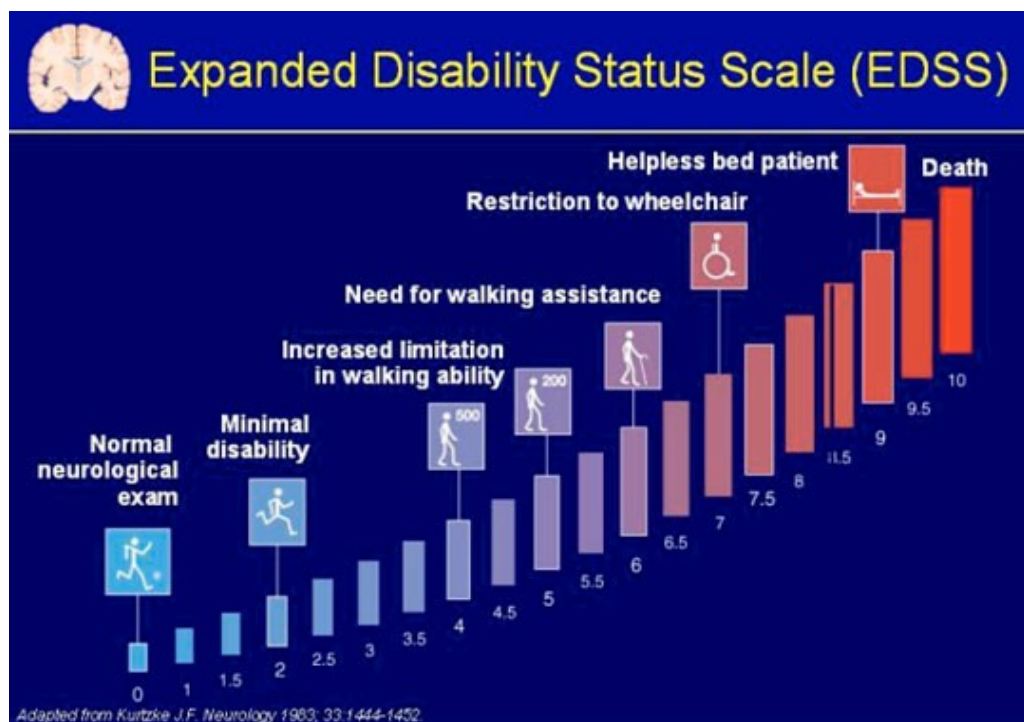


Figura 2: Escala progressiva dos sintomas da doença
 Fonte: DAMIANI, Daniel et al.

4.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O conhecimento acerca dos eventos imunológicos na esclerose múltipla e dos seus reflexos, caracterizados pelos seus sintomas, é muito importante para confirmar a clínica da doença. Para isso, são realizados alguns diagnósticos com o intuito de identificar algum

⁷ Movimentações repetidas e involuntárias e involuntárias do globo ocular

⁸ Dificuldade de articular palavras

desses eventos que se relacionam com a esclerose múltipla (STITES; PARSLOW; TERR, 2000).

Um primeiro diagnóstico é uma análise imunológica baseada na eletroforese, em que se procura detectar bandas de imunoglobulinas IgG no líquido encéfalo raquidiano. Tal exame objetiva confirmar os níveis de IgG secretados pelos linfócitos B que foram recrutados e ativados devido ao processo inflamatório na substância branca do SNC. Porém a presença de IgG não confirmam a clínica da esclerose múltipla, pois estes também podem estar ligados a outras doenças inflamatórias do SNC. Outro exame, um pouco mais específico para a doença, é a ressonância magnética da massa cerebral, que a partir da imagem se podem observar manchas brancas no cérebro que ocorrem devido às lesões desmielinizantes (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; PEAKMAN; VERGANI, 1999).

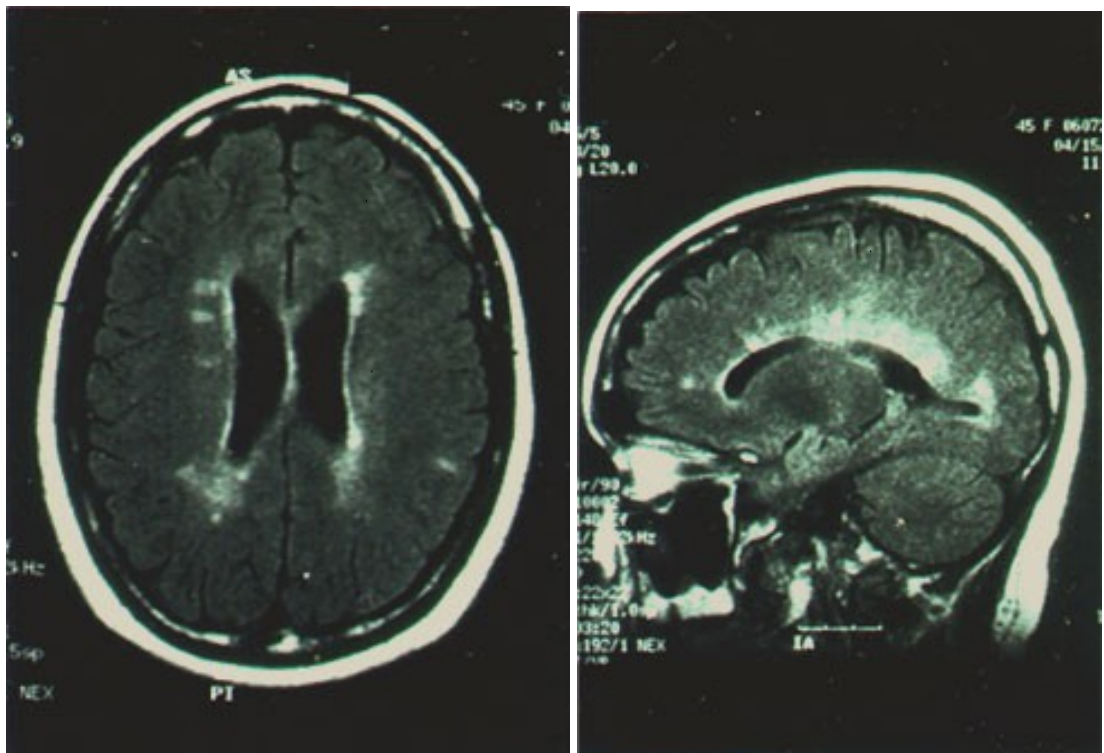


Figura 3: Imagem de Ressonância Magnética de pacientes com Esclerose Múltipla, mostrando as placas de desmielinização caracterizadas pelas manchas brancas apontadas pelas setas.

Fonte: DAMIANI, Daniel et al.

Com a hipótese de que o paciente é afetado pela esclerose múltipla, a partir do diagnóstico dos exames e dos sintomas evidentes, o indivíduo é submetido a tratamentos que possibilitam, principalmente, cessar com as respostas imunológicas contra o SNC. Tais tratamentos, ditos como convencionais, baseiam-se na administração de corticosteróides, entre outros medicamentos como a metilprednisolona, a prednisona, a clofostamida e ciclosporina, que contribuem significativamente, em diferentes estágios sintomáticos da

doença, para a imunossupressão e controle da progressão desta. Porém, em diversos casos, uso desses medicamentos leva a efeitos colaterais extremos, e em outros não há benefícios significativos, ou seja, o paciente não responde ao tratamento (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Um grande sucesso para a indústria terapêutica foi uma inovadora administração medicamentosa à base de interferon-beta. Altas doses dessa substância reduziam significativamente a taxa de surtos e evitava o surgimento de novas lesões. O interferon-beta é uma importante substância antiinflamatória, pois inibe a síntese de interferon-gama, suprimido assim, a atividade inflamatória. Entretanto, foi observado que após anos do uso desse medicamento, sua eficácia diminuía, o que conseqüentemente, em alguns casos, levaria ao reaparecimento de alguns sintomas (STITES; PARSLOW; TERR, 2000; PEAKMAN; VERGANI, 1999).

Devido a essas resistências evidenciadas em alguns pacientes, onde métodos medicamentosos não são suficientes para que haja a regressão dos sintomas e o controle da doença, são colocados em palco, tratamentos alternativos, tais também evidenciados em outros cenários patológicos em que não há remissão da doença diante do uso de uma terapia convencional. O transplante de células-tronco tem sido uma das principais terapias mais estudadas e desenvolvidas para estes casos (COVAS; ZAGO, 2006).

5 CÉLULAS-TRONCO E A TERAPIA CELULAR

Todas as células do corpo humano, mesmo diante das suas diversidades funcionais, derivam de uma única estrutura celular, o zigoto ou célula-ovo. Este, nas fases mais precoces do desenvolvimento embrionário, divide-se em diversas células indiferenciadas, as quais possuem a capacidade de se multiplicar e se diferenciar, dando origem a todas as linhagens

celulares do nosso organismo. Essas primeiras células são um tipo células-tronco (CT), e além de serem encontradas no estagio embrionário, também estão presentes na maioria dos tecidos adultos, agindo como reservas celulares indiferenciadas, que possuem a capacidade ilimitada de se multiplicar e se diferenciar em células especializadas de acordo com o tipo de tecido ou órgão em especial, mantendo assim a integridade e o reparo para a auto-renovação do mesmo (BONFIM, 2005).

Há muito tempo, foram desenvolvidos estudos e pesquisas acerca dessa característica peculiar das células-tronco, baseando suas evidências no cultivo delas *in vitro*, e na possibilidade de induzi-las a se especializarem em células funcionais (BONFIM, 2005).

A conclusão disso foi um progresso na medicina moderna com o aprimoramento de um novo método terapêutico baseado em uma terapia celular. Todo esse avanço na pesquisa sobre a utilização das células-tronco teve sua atenção voltada para as doenças, principalmente as degenerativas, que causam maior morbidade devido à resistência destas ou à inexistência de tratamentos medicamentosos que possam reverter o quadro clínico dos pacientes. Ou seja, a utilização das células-tronco veio como um método alternativo, diante de casos refratários (BONFIM, 2005; COVAS; ZAGO, 2006).

O fundamento dessa terapia celular é baseado no cultivo *in vitro* de células-tronco, as quais seriam forçadas a se especializar em algum tipo de célula funcional em especial, e depois seriam transplantadas no paciente, de forma que estas células possam renovar o tecido lesionado ou defeituoso (COVAS; ZAGO, 2006).

Em relação à origem das células-tronco, os protocolos clínicos podem aplicar, na terapia células, diferentes tipos de linhagens progenitoras. Dentre estas, vale ressaltar: as embrionárias, encontradas na fase do desenvolvimento embrionário e as células encontradas nos tecidos adultos, as mesenquimais e as hematopoéticas. Todas essas, por sua vez, podem ser classificadas de acordo com o doador e receptor do transplante, como autólogas, quando as células utilizadas no tratamento são as mesmas do paciente; singênicas, quando as células pertencem ao irmão gêmeo univitelino do paciente, evitando que haja rejeição após transplante devido à compatibilidade genética entre eles; e alogênicas, quando as células são provindas de um doador não-aparentado ou irmão não-gêmeo do receptor, o que pode diminuir o sucesso do transplante por depender do grau de compatibilidade entre os dois (COVAS; ZAGO, 2006).

5.1 CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS

As células-tronco embrionárias são originadas a partir do desenvolvimento do embrião, quando este se encontra na fase de blastócito. Nessa etapa, o blastócito será formado por uma camada externa, que irá formar alguns tecidos restritos a placenta, e pelas chamadas células da massa interna, que irão dar origem ao feto e aos tecidos extrafetais. Somente as células da massa celular interna (MCI) são importantes para a pesquisa biomédica por serem elas a terem potencial de diferenciar em todos os tecidos do organismo. Por isso, estas células são caracterizadas como totipotentes, devido a essa capacidade de se diferenciar em diferentes linhagens celulares (COVAS; ZAGO, 2006; BONFIM, 2005).

Na utilização para a terapia celular, a células-tronco embrionárias cultivadas *in vitro* em condições apropriadas, multiplicam-se mantendo suas estruturas indiferenciadas, podendo a qualquer momento, ser induzidas *in vitro*, por exemplo, a se diferenciarem em diversos tipos celulares, para que ao serem transplantadas, tenham a capacidade de recuperar algum órgão ou tecido lesionado (COVAS; ZAGO, 2006).

5.2 CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

As células-tronco mesenquimais são pequenas populações celulares encontradas na medula óssea que dão origem as células do tecido conjuntivo, como os adipócitos, osteoblastos, condrócitos e as células do estroma medular. Porém, pesquisas *in vitro* demonstraram que elas possuem elevada capacidade plástica (plasticidade⁹), o que faz com sua diferenciação não se restrinja apenas aos tecidos mesodermis, mas a múltiplas linhagens celulares (COVAS; ZAGO, 2006).

O interesse da utilização dessas células está, principalmente, numa modalidade terapêutica para doenças ósseas, vasculares, e doenças degenerativas em geral. A função das células-tronco mesenquimais na terapia celular é fazer com que elas tenham o potencial de regenerar tecidos e órgão lesionados (COVAS; ZAGO, 2006).

5.3 CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

As células progenitoras sanguíneas, devido ao fato destas apresentarem um curto período de vida (os eritrócitos, por exemplo, vivem em torno de 120 dias), além de estarem sujeitos a algumas situações que influenciam em seu número, como hemorragias e infecções, devem ser sempre repostas pela medula óssea (BONFIM, 2005). A hematopoiese é o mecanismo pelo qual o tecido hematopoiético irá garantir a renovação das celulares que

⁹ “Potencial celular de diferenciar em diferentes tipos de células maduras” (COVAS; ZAGO, 2006).

compreendem o sistema sanguíneo. Isso nada mais é que um mecanismo homeostático que procura manter os níveis celulares do sangue dentro dos limites adequados para o homem (COVAS; ZAGO, 2006).

As células sanguíneas, mesmo diante das diversidades funcionais, são originadas a partir de um único precursor comum, a célula-tronco hematopoética (CTH). Ela pode se especializar em duas diferentes linhagens: a linhagem linfóide, que compreende os linfócitos T e B, e as células Natural Killer (NK); e a linhagem mielóide, que incluem os eritrócitos, os megacariócitos, os monócitos e os granulócitos (eosinófilos, basófilos e neutrófilos) (BONFIM, 2005; COVAS; ZAGO 2006).

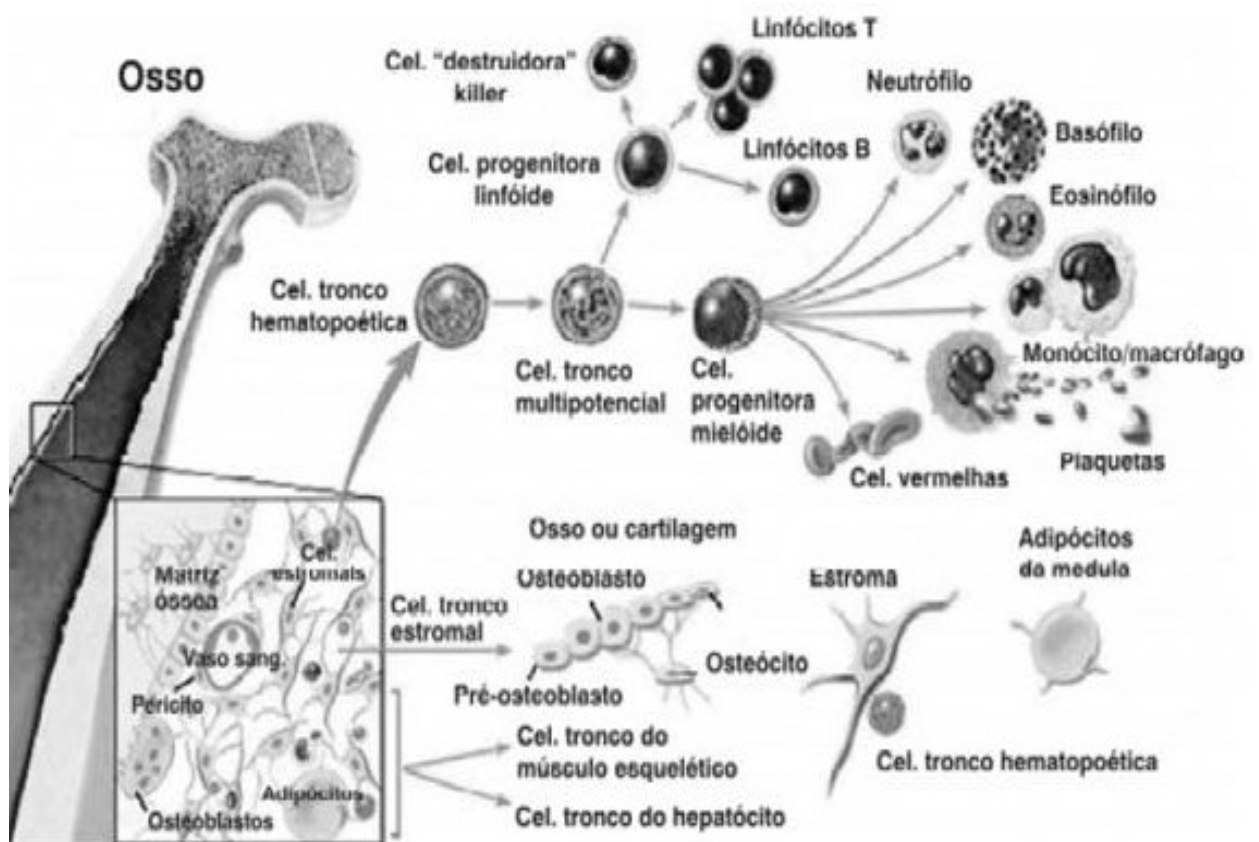


Figura 4: Processo de hematopoiese.

Fonte: ARAUJO et al, 2005.

Assim, as CTH possuem a capacidade de se diferenciarem em todos os elementos figurados do sangue, mantendo-se, também, indiferenciada nos tecidos hematopoéticos de forma a garantir um estoque celular que mantenha a integridade e a auto-renovação do tecido sanguíneo durante toda a vida do indivíduo (BONFIM, 2005; COVAS; ZAGO, 2006).

5.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é, atualmente, a terapia celular mais empregada e mais recomendada pelas instituições clínicas, devido a melhor compreensão desta linhagem celular e pela facilidade de acesso ao tecido hematopoiético, fonte destas células, que além da medula óssea, inclui o sangue periférico e o sangue do cordão umbilical (BONFIM, 2005; COVAS; ZAGO, 2006).

Sua utilização é recomendada, primeiramente, quando um indivíduo é acometido por algum defeito no sistema hematopoiético. Isso pode acarretar na produção de células defeituosas, como por exemplo, no cenário patológico das doenças neoplásicas, caracterizado pela proliferação descontrolada de células cancerígenas; e nas doenças auto-imunes, ocasionadas pela proliferação de células e outras estruturas do sistema imunológico que atacam os tecidos do próprio indivíduo (BONFIM, 2005; COVAS; ZAGO, 2006).

Assim, a terapia empregando CTH tem com objetivo restabelecer as condições normais do tecido hematopoiético através, basicamente, do transplante dessas células, tanto autólogas quanto alogênicas, associado a etapas de Condicionamento, um processo terapêutico agressivo pelo qual as células lesadas ou defeituosas são destruídas, e posteriormente, substituídas pelas células-tronco (COVAS; ZAGO, 2006).

Porém, algumas experiências *in vitro* com células-tronco hematopoiéticas demonstraram que estas possuem um alto grau de plasticidade, ou seja, sua diferenciação não se restringe a apenas ao tecido sanguíneo. Assim, estas poderiam ser utilizadas em tratamentos que visassem renovar outros tipos de lesões em tecidos diferentes do hematopoiético, tais como musculares, neurológicos e vasculares (COVAS; ZAGO, 2006).

5.5 TERAPIA ALTERNATIVA PARA OS CASOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

Um ponto muito importante no desenvolvimento científico acerca da utilização das células-tronco hematopoiéticas como fonte terapêutica, está no emprego destas nos protocolos clínicos como um tratamento alternativo para as doenças auto-imunes (VOLTARELLI et al, 2010).

Como já foi dito anteriormente, o tratamento convencional para a auto-imunidade baseia-se na administração medicamentosa de imunossupressores, com intuito de cessar com ataque contra o próprio organismo. Mas, em muitas ocorrências, esse tratamento não impede com que haja a remissão das respostas auto-imunológicas e a melhora clínica do indivíduo. Por isso, atualmente, é dado muita atenção a esse novo tratamento, de modo constrói-se um pensamento de que este possa ser usado como um possível método curativo, garantindo o

sucesso terapêutico para os pacientes refratários ao tratamento convencional (BONFIM, 2005; COVAS; ZAGO, 2006).

Dentre as principais enfermidades, a que vem sendo tratada freqüentemente com células-tronco é a Esclerose Múltipla. (COVAS; ZAGO, 2006). Como outra doença auto-imune qualquer, o transplante de células-tronco hematopoiéticas, no cenário patológico da Esclerose Múltipla, tem como prioridade suprimir a atividade auto-imunológica e renovar o sistema imunológico do paciente (imunomodulação) (COVAS; ZAGO, 2006).

A primeira etapa do transplante de células-tronco consiste na coleta destas. Normalmente, são utilizadas células do próprio paciente, ou seja, autólogas, o que diminui as chances de acontecer qualquer tipo de rejeição imunológica, e em conseqüência a regressão da doença. Para coleta das células, é utilizado ciclofosfamida, juntamente com o fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), que induzem a mobilização das células-tronco da medula óssea para o sangue periférico. Assim elas são coletadas, selecionadas por um processo de depleção (eliminação de linfócito ou outras células que podem ser coletadas juntamente com as células-tronco) e armazenadas em nitrogênio líquido (COVAS; ZAGO, 2006; FARIAS, 2006).

Em seguida, é iniciado o procedimento de condicionamento, onde o indivíduo passa por uma imunossupressão intensa, devido à necessidade de eliminar os linfócitos e outros componentes auto-reativos do sistema imunológico. A maioria dos protocolos utiliza a quimioterapia e a radioterapia no condicionamento, mas também há utilização de algumas substâncias imunossupressoras como a ciclofosfamida, a globulina antitumoral (ATG) e a BEAM (bleomicina, etoposide, aracytin, melfalan). Por fim, com a destruição do sistema imunológico, é realizado o transplante das células-tronco hematopoiéticas autólogas, as quais exercerão seu papel fundamental na reconstituição imunológica e no restabelecimento das condições normais da auto-tolerância, impedindo, assim, o surgimento de novas respostas auto-imunológicas (COVAS; ZAGO, 2006; FARIAS, 2006).

Além de atuarem na restauração do Sistema Imunológico, em algumas terapias celulares para doenças-imunológicas, as células-tronco são utilizadas com o intuito de restaurar tecidos e órgãos destruídos por células auto-reativas. (COVAS; ZAGO, 2006). Muitos ensaios clínicos buscam avaliar a potencialidade desse método regenerador em cenários de doenças desmielinizantes, incluindo o da Esclerose Múltipla. Já foram realizados transplantes de células-tronco embrionárias e neurais em ratos modelos de doenças auto-imunes neuroinflamatórias e desmielinizantes. Em seus resultados, foi revelado que estas

células possuíam a diferenciarem em oligodendrócitos, que por sua vez, promoviam a reconstrução da bainha de mielina (TIROTTA et al, 2010).

Assim, o transplante de células-tronco em humanos com EM, além buscar a renovação do sistema imunológico, restaurando as condições normais da auto-tolerância, poderia ser usado a fim de regenerar os tecidos nervosos lesionados. Porém, é valido ressaltar que o sucesso dos transplantes em roedores não reflete um sucesso na terapia em humanos (TIROTTA et al, 2010). Em muitos tratamentos para esclerose múltipla, não houve sucesso na regeneração dos oligodendrócitos e na recuperação da bainha de mielina. Dois fatores são propostos para explicar a falha na re mielinação: primeiro, devido à dificuldade de recrutar células progenitoras de oligodendrócitos para áreas desmielinizantes; segundo por causa de alguma e inibição na diferenciação das em células-tronco em oligodendrócitos capazes de promover a re mielinação (TIROTTA et al, 2010). Por isso que no cenário da EM, é muito mais visado restaurar apenas sistema imune do que promover regeneração neural. (COVAS; ZAGO, 2006).

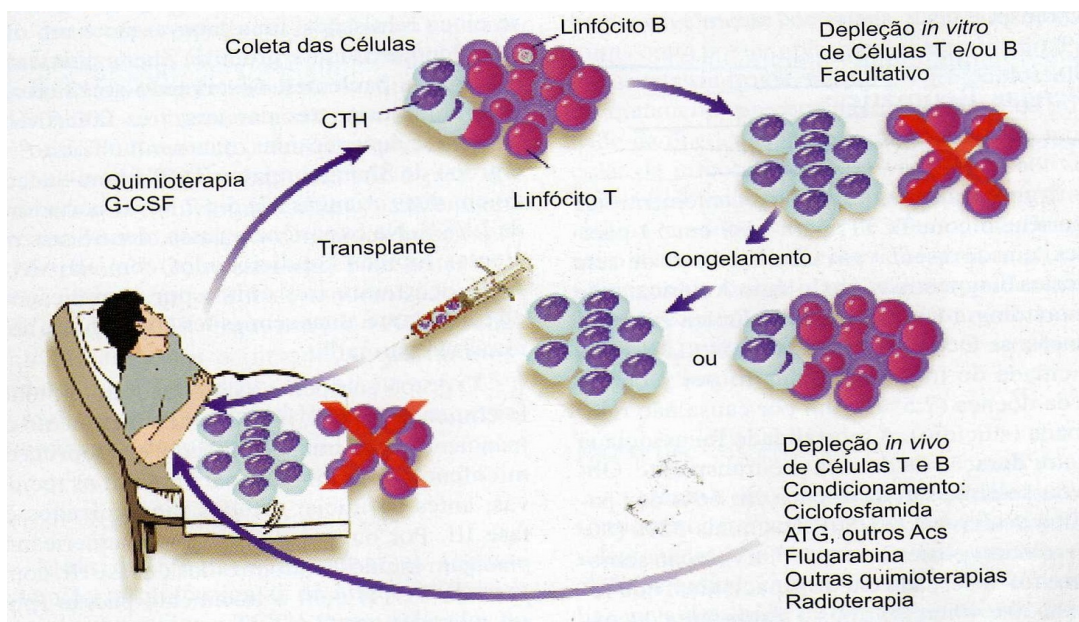


Figura 5: Principais etapas do transplante de células-tronco hematopoiéticas

Fonte: COVAS; ZAGO, 2006.

Um dos primeiros trabalhos acerca do transplante células-tronco para a imunomodulação em pacientes com esclerose múltipla foi realizado por Athanasios Fassas, em 1997. Em seu estudo, 15 pacientes foram submetidos ao tratamento, recebendo primeiramente o condicionamento baseado no procedimento quimioterápico associado à globulina antilinfocitária (ATG) e à BEAM (bleomicina, etoposide, aracytin e melfalan), e seguindo a infusão de células-tronco hematopoiéticas do sangue periférico. O resultado pós-transplante mostrou a estabilidade e melhora da doença na maioria dos pacientes, mas seguido

pela contínua degeneração neural em um e recaída da doença em outros dois pacientes (COVAS; ZAGO, 2006; VOLTARELLI et al, 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com muitos estudos realizados, chega-se à conclusão que a terapia celular foi um grande e inovador avanço, que trouxe um tratamento alternativo aos métodos convencionais que não surtiam efeito. Todavia, ainda é preciso percorrer um longo caminho para alcançar o resultado esperado (COVAS; ZAGO, 2006).

Diversos casos, pós-transplantes, apresentaram índices significativos de óbitos e da progressão da doença. Isso deve ser tomando como um sinal de atenção à imagem que construída acerca desse método como sendo uma terapia curativa (VOLTARELLI et al, 2010).

Em 2002, num ensaio clínico registrado pela EBMT (Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea), 85 pacientes realizaram o transplante. No resultado, foram evidenciados 7 óbitos, enquanto 74 por cento dos pacientes continuaram apresentando progressões e outros 21 por cento tiveram melhora neurológica significativa (FARIAS, 2006).

No Brasil, foi realizado um ensaio clínico com 30 pacientes portadores de formas progressivas de EM refratários aos tratamentos medicamentosos, que foram submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Para o condicionamento empregou-se BEAM (bleomicina, etoposide, aracytin e melfalan) e ATG. Nesse procedimento 4 foram à óbito e outros 5 pacientes sofreram progressão da doença (COVAS; ZAGO, 2006).

A causa disso pode estar essencialmente relacionada ao reaparecimento de linfócitos auto-reativos, em que, já foram confirmados em muitos casos, que estes retomam seu ataque contra a bainha de mielina, o que promove a progressão da doença. A justificativa para esse fato pode estar ligada à ação insuficiente do condicionamento, que não pôde suprimir toda a atividade imunológica ou, simplesmente, à falta de conhecimento acerca dos mecanismos biológicos que envolvem as células-tronco, quando inseridas no indivíduo para a renovação do sistema imunológico (FARIAS, 2006; VOLTARELLI et al, 2010).

A evidência de que ainda há necessidade de um amplo conhecimento sobre as células-tronco é mais forte quando estas foram utilizadas a fim de garantir uma regeneração neural em pacientes com EM, pois esse objetivo só foi alcançado no transplante em roedores, que serviram como modelo de doenças neurodegenerativas (TIROTTA et al, 2010).

Tais fatos mostram o quanto ainda falta para que a utilização da terapia celular em pacientes com EM alcance um sucesso terapêutico, de forma a deixar de ser tratada apenas como uma terapia alternativa. Porém é certo que a realização do transplante de células tronco para o tratamento de muitas doenças, incluindo a Esclerose Múltipla, foi um marco para a história da medicina, pois ela não só possibilitou uma melhora significativa na vida das pessoas, mas também um primeiro passo para se encontrar uma efetiva cura.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew. **Imunologia celular e molecular**. 5. ed. São Paulo: Ed. Elsevier, 2005.

ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew; PILLAI. Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. São Paulo: Ed. Elsevier, 2008.

ARAÚJO, José Dalmo et al. A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 4, n. 4, p. 357-365, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492005000400011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 dez. 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Informações sobre a E. M.** [São Paulo]: c2008. Disponível em: <http://www.abem.org.br/informacoes_em.html>. Acesso em: 10 jun. 2010.

BONFIM, Danielle Cabral. **Clonagem: benefícios e risco**. Rio de Janeiro: Ed. Interciência, 2005.

CALLEGARO, Dagoberto et al. Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da esclerose múltipla: as evidências para o uso de imunossupressores, plasmaférese e transplante autólogo de células tronco. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 3B, p. 869-874, set. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000500035&lng=en&nrm=iso>. Acesso em :10 dez. 2010

CARVALHO, Mônica Martinelli Nunes de et al. Doenças reumáticas auto-imunes em indivíduos infectados pelo HTLV-1. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 334-339, set./out. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000500006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 11 dez. 2010.

COVAS, Dimas Tadeu; ZAGO, Marco Antonio. **Células-Tronco: a nova fronteira da medicina**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2006.

DAMIANI, Daniel et al. **Esclerose múltipla**. [S.l.]: Sistema Nervoso, c2004. Disponível em: <http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=7&materia_id=121&materiaver=1>. Acesso em: 3 dez. 2010.

FARIAS, Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim de. **Avaliação da reconstituição imunológica em pacientes com diabetes melito do tipo 1 e esclerose múltipla após transplante autólogo de células tronco hematopoéticas**. 2006. Tese (Doutorado em Ciências – Imunologia Básica e Aplicada)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: <http://pegasus.fmrp.usp.br/projeto/pdf/kelen_tese.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2010.

KAPLAN, Harold I.; SADOCK, Benjamin. **Tratado de Psiquiatria**. 6.ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 1999.

MACIEL, Damacio Ramon Kaimen. **Imunopatogenia da esclerose múltipla**. [S.l.]: Neuroimunologia, c2008. Disponível em: <http://www.neuroimunologia.com.br/imunopatogenia_esclerose_multipla.asp>. Acesso em: 9 dez. 2010.

MILLER, Benjamin Frank. **Enciclopédia e dicionário médico para enfermeiros e outros profissionais da saúde**. São Paulo: Ed. Roca, 2003

NIELSEN, Trine Rasmussen et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. **Archives of Neurology**, v. 64, n. 1, p. 72-75, jan. 2007. Disponível em: <<http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/abstract/64/1/72>>. Acesso em 11 dez. 2010.

PEAKMAN, Mark; VERGANI, Diego. **Imunologia: básica e clínica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1999.

ROITT, Ivan; BROSTOFF, Jonathan; MALE, David. **Imunologia**. 6. ed.. São Paulo: Ed. Manole, 2003.

ROSEN, Fred; GEHA, Raif. **Estudo de casos em imunologia**. 3. ed. Porto Alegre. Ed. Artmed, 2002.

OLIVEIRA, Caroline Rondina Salzano de. **Potenciais evocados auditivos e esclerose múltipla**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências – Comunicação Humana)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5162/tde-29012009-134439/pt-br.php>>. Acesso em: 5 dez. 2010.

SOMENSI, Carlos César. **Auto imunidade: manual para o laboratório clínico atlas de imunofluorescência** São Paulo: Arte e Ciência Editora, 2002.

STITES, Daniel P.; PARSLOW, Triston; TERR, Abbas I.; **Imunologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2000.

TIROTTA, Emanuele et al. Cell replacement therapies to promote remyelination in a viral model of demyelination. **Journal of Neuroimmunology**, v. 224, n. 1, p. 101-107, jul. 2010. Disponível em: <[http://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(10\)00197-9/abstract](http://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(10)00197-9/abstract)>. Acesso em: 9 dez. 2010.

VOLTARELLI, Júlio C. et al. Consenso brasileiro para transplante de células-tronco hematopoéticas para tratamento de doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, suplemento 1, p. 125-135, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700018&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 11 dez. 2010.