

**UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO**

**LETÍCIA ALMASSAN GOMES**

**PAPEL DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS  
NA IMUNOSSUPRESSÃO E APLICAÇÕES  
TERAPÊUTICAS**

BAURU  
2014

**LETÍCIA ALMASSAN GOMES**

**PAPEL DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS  
NA IMUNOSSUPRESSÃO E APLICAÇÕES  
TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob orientação da Profa. Dra. Camila Peres Buzalaf.

BAURU  
2014

G6332p Gomes, Leticia Almassan.

Papel das células-tronco mesenquimais na imunossupressão e aplicações terapêuticas / Leticia Gomes Almassan -- 2014.  
30 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Peres Buzalaf.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Célula-tronco mesenquimal. 2. Imunossupressão. 3. Resposta imune adaptativa. 4. Resposta inflamatória. 5. Transplante de órgãos. I. Peres-Buzalaf, Camila. II. Título.

**LETÍCIA ALMASSAN GOMES**

**PAPEL DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NA  
IMUNOSSUPRESSÃO E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob orientação da Profa. Dra. Camila Peres Buzalaf.

Banca examinadora:

---

Profa. Dra. Camila Peres Buzalaf  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa. Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa. Ma. Daniela Barbosa Nicolielo  
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 02 de dezembro de 2014.

Dedico esse Projeto aos meus pais, que apesar de tantas batalhas, não mediram esforços para que eu pudesse concluir meus sonhos e objetivos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu pai, minha mãe, meu irmão, pelo apoio em todos os momentos. Aos meus amigos que me acompanharam em toda esta trajetória. A minha amiga que auxiliou na normalização, Valquíria De Cássia Tavares.

À Profa. Dra. Camila Peres Buzalaf pela dedicação na orientação dessa pesquisa.

Ao meu namorado que é responsável por me manter forte diante de todas as dificuldades.

Amo demais vocês!

“Nunca avalie a altura de uma montanha até que atinja o cume. Quando atingir seu objetivo, verá então como a montanha era baixa.”

Dag Hammarkjold

## RESUMO

As células-tronco se caracterizam por apresentar alta capacidade de auto-regeneração, e de diferenciação celular, o que possibilita a transformação de diversos tecidos agredidos do corpo em tecidos funcionais. As células-tronco mesenquimais (CTMs), um tipo de célula-tronco adulta multipotente, são encontradas em diferentes tecidos, como a medula óssea, tecidos adiposo, cardíaco, nervoso, cordão umbilical e sangue periférico e podem ser isoladas e cultivadas *in vitro*. Seu papel na terapia celular vem sendo bastante explorado nos últimos anos, devido principalmente à sua capacidade em inibir a resposta imunológica adquirida, tanto celular e humoral. A imunossupressão induzida pelas CTM é mediada pelo contato célula a célula e principalmente pelos mediadores solúveis produzidos por essas células. Atualmente, a utilização das CTM na área médica é bastante ampla e resultados pré-clínicos e clínicos mostram a sua relevância em diversas doenças autoimunes, em processos inflamatórios como as doenças intestinais e na sobrevivência de órgãos transplantados. Portanto, as CTMs emergem como promissoras na terapia regenerativa, auxiliando no tratamento das doenças autoimunes e contribuindo para o sucesso dos transplantes de órgãos, através da inibição da resposta imune adaptativa.

**Palavras-chave:** Células-tronco mesenquimal. Imunossupressão. Resposta imune adaptativa. Processos inflamatórios. Transplante de órgãos.

## ABSTRACT

Stem cells are characterized by a high capacity of regeneration and cellular differentiation, which allows the repairment of injured body tissues into functional tissue. The mesenchymal stem cells (MSC), a type of multipotent adult stem cells, are found in different tissues, such as bone marrow, adipose tissue, cardiac, nervous, peripheral blood and umbilical cord and can be isolated and cultivated *in vitro*. Its role in the cellular therapy has been extensively explored in the recent years, mainly due to its ability to inhibit both humoral and cellular immune responses. The MSCs-induced immunosuppression is dependent on the cell-cell contact, and soluble mediators produced by them. Currently, the use of MSCs in the medical field is quite wide and both pre-clinical and clinical results have already shown their importance in autoimmune diseases, intestinal inflammatory diseases and survival of transplanted organs. Therefore, MSCs emerge as promising in the cellular therapy for the treatment of autoimmune diseases and sucessfully transplants.

**Keywords:** Mesenchymal stem cells. Immunosuppression. Adaptive immune response. Inflammatory processes. Organ transplantation.

## LISTA DE ABREVIATURAS

1. APC (Célula apresentadora de antígeno)
2. B7-1 e B7-2 (Moléculas co-estimulatórias CD80 e CD86, respectivamente)
3. B7-H1 (Molécula co-inibitória)
4. CD: (*Cluster of differentiation*)
5. CTMs (Células-tronco mesenquimais)
6. CD40L (Ligante de CD40)
7. CD4+ (Linfócito T do tipo CD4)
8. CD8+ (Linfócito T do tipo CD8)
9. DIIs (Doenças Inflamatórias Intestinais)
10. HLA (*Human Leucocyte Antigen*. Complexo de Histocompatibilidade Principal de humanos)
11. HLA-G (Não-clássica molécula de histocompatibilidade de classe I)
12. IL (Interleucina)
13. IDO (Enzima indoleamina 2,3 dioxigenase)
14. IFN- $\gamma$  (Interferon-gama)
15. NK (Célula *Natural Killer*)
16. NKG2D (*Natural killer* grupo 2, membro D receptor proteico)
17. NO (Óxido nítrico)
18. Prostaglandina E<sub>2</sub>)
19. ROS (Espécies oxigênio reativas)
20. TNF-  $\alpha$  (Fator de necrose tumoral tipo alfa)
21. TGF- $\beta$  (Fator de crescimento tumoral tipo beta)
22. Treg Foxp3+ (Linfócitos T reguladores positivos para Foxp3)
23. Th1/Th2 (Linfócitos T CD4+ do padrão T *helper* 1 e T *helper* 2)
24. Via Notch (Via de sinalização intracelular Notch)

## UMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	11
2.1	OBJETIVO GERAL .....	11
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	12
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	12
4.1	CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS (CTMs) .....	12
4.2	ISOLAMENTO DAS CTMs .....	13
4.3	EFEITOS BIOLÓGICOS .....	15
4.4	EFEITO DAS CTMs SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO .....	15
4.5	APLICAÇÃO DAS CTMs NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS .....	19
4.6	APLICAÇÃO DAS CTMs NAS DOENÇAS INTESTINAIS .....	21
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	25
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	26

## 1 INTRODUÇÃO

As células-tronco (CTs) são conhecidas pela sua alta capacidade de renovação e de diferenciação em qualquer tecido do corpo humano, em diversas linhagens celulares, mantendo a integridade e as características idênticas (Mimeault M et al., 2007). As CTs são classificadas de acordo com o potencial de diferenciação em diferentes tecidos e com a sua natureza. De acordo com o potencial, as CTs são divididas em totipotentes, pluripotentes e multipotentes. As totipotentes são capazes de se diferenciar em todos os tecidos do corpo humano, incluindo a placenta e os anexos embrionários. E essa é a característica que as diferem das pluripotentes, que se diferenciam em todos os tecidos derivados do ectoderma, mesoderma e endoderma, mas não nos tecidos extra-embrionários. As multipotentes possuem a capacidade de gerar um número limitado de células especializadas e geram células dos tecidos dos quais foram obtidas.

De acordo com a natureza, as CTs são divididas em embrionárias e adultas. As células-tronco embrionárias são derivadas da massa interna do blastocisto ou do zigoto. As primeiras possuem capacidade ilimitada de auto-renovação e são pluripotentes. Já as células com origem a partir do zigoto são classificadas como totipotentes, pois, além de se diferenciar nas células dos três folhetos embrionários, também originam os tecidos extra-embrionários. Em contraste, as CTs adultas aparentemente têm capacidade de auto-renovação limitada e são denominadas multipotentes, pela capacidade limitada de diferenciação em tipos celulares específicos. (SOUZA et al., 2010).

A grande polêmica que envolve o uso de CTs está na visão ética e religiosa sobre o assunto. As CTs embrionárias geram grande polêmica na concepção de quando começa uma vida. No Brasil, a regulamentação do uso de CTs embrionárias para fins de pesquisa se deu pela Lei Nº 11.105, de 24 de março de 2005, conhecida como Lei da Biossegurança, onde a mesma regula os procedimentos que devem ser adotados para quem as manipula. (DINIZ, et al; 2005)

Diferente das CTs embrionárias, as CTs adultas não suscitam questionamentos éticos e religiosos, o que viabiliza seu uso nas pesquisas para a promoção do seu conhecimento e da sua utilização. Estas foram caracterizadas inicialmente na medula óssea como CTs hematopoiéticas e mesenquimais. A medula óssea adulta possui três compartimentos, denominados estroma, hematopoiético e epitelial. Enquanto as células-tronco hematopoiéticas são encontradas no compartimento hematopoiético, as mesenquimais compõem o estroma da medula. Essa definição foi dada devido ao fato de as células do estroma serem responsáveis

pela produção de diferentes células incluindo fibroblastos, células endoteliais, adipócitos, osteoblastos, condrócitos, células da matriz extracelular e macrófagos. (MEIRELLES, 2003).

No entanto, hoje se sabe que as células-tronco mesenquimais (CTMs) são encontradas em diversas partes do corpo humano, e não somente na medula óssea, como se acreditava no passado. Estudos revelaram sua presença em tecido nervoso, cardíaco, cordão umbilical e sangue periférico. Sua capacidade de auto-renovação e de diferenciação permite com que elas reconstruam o tecido, caso parte deste seja lesionado (Mimeault M et al., 2007). Assim, seu potencial de proteção e regeneração sugere que as CTMs estão presentes em todas as partes do corpo.

Além disso, é bastante conhecido o papel imunossupressor das CTMs sobre as funções de ativação celular e efectoras de diferentes células da resposta imune, incluindo linfócitos T, B, T regulatórias (Treg), monócitos, células NK e células dendríticas. (Gleen JD, et al Whartenby KA, 2014).

Assim, considerando a capacidade de modular as células do sistema imune e de regenerar tecidos doentes, as CTMs são consideradas uma alternativa para a terapia celular de diferentes patologias como as doenças inflamatórias crônicas intestinais e em transplantes de órgãos. Nesse trabalho, uma revisão foi feita no sentido de explorar a interação regulatória entre as CTMs e a resposta imune com base em investigações *in vitro* e *in vivo*. Algumas implicações clínicas também foram exploradas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Rever, com base na literatura científica, a modulação da função efectora das células imunes pelas CTMs e suas aplicações terapêuticas.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Relatar os conceitos clássicos e atuais sobre as propriedades das CTMs e seus efeitos nas respostas inflamatória e imune, através de levantamento bibliográfico;

- b) Esclarecer o contexto atual sobre as aplicações das CTMs, com foco em transplantes de órgãos e em doenças inflamatórias crônicas intestinais;
- c) Expor visão crítica dos dados bibliográficos relacionados.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

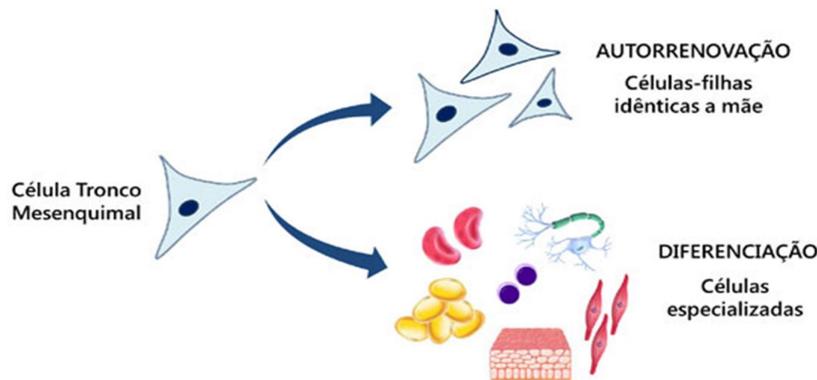
Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura científica, realizada entre setembro de 2014 e novembro de 2014, através da consulta de livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade do Sagrado Coração e de artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Pubmed. A busca no banco de dados foi realizada utilizando os termos *mesenchymal stem cells*, *immune cells*, *immunosuppression*, *organ transplant*, *rejection*, *intestinal inflammatory diseases*, *ulcerative colite* e *Crohn disease*. O critério de inclusão para os estudos encontrados foi a abordagem biológica e terapêutica das CTMs, excluindo-se os demais tipos de células-tronco.

### **4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **4.1 CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS (CTMs)**

Foram inicialmente descritas como células estromais presentes na medula óssea com grande capacidade de diferenciação em linhagens celulares. Os primeiros estudos, nas décadas de 1960 e 1970, mostraram que essas células compunham uma subpopulação de 0,01% na medula (Friedenstein AJ et al., 1970). Atualmente se sabe que as CTMs existem em quase todos os tecidos e possuem a capacidade de renovação e de diferenciação nos tipos celulares dos tecidos de origem sob certas condições fisiológicas e experimentais, conforme figura 1.

Figura 1 – Esquema ilustrado sobre as propriedades exercidas pelas CTMs



Fonte: <http://www.regeneravet.com.br/novo/index.php/cientifico/celulas-tronco>

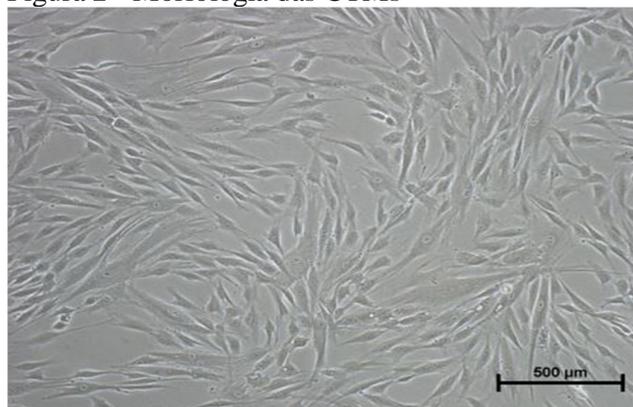
Vários trabalhos demonstraram que as CTMs são ativadas e recrutadas para os sítios lesados dos tecidos, onde elas regeneram novos tecidos e reparam os defeitos (Kolf CM et al., 2007). Diferente das CTs embrionárias, as CTMs emergem como bastante promissoras, uma vez que elas não possuem entraves éticos, demonstram não induzir a formação de teratomas e problemas relacionados à histocompatibilidade.

CTMs podem ser cultivadas por muitas passagens em cultura sem provocar alterações significativas em suas propriedades. (FRIEDENSTEIN et al., 1974). Foi demonstrado que elas possuem potencial para se diferenciar em diferentes tipos celulares, tais como adipócitos, condrócitos, osteoblastos, miócitos e neurônios. (PITTENGER et al., 1999; DE UGARTE et al., 2003; MACKAY et al., 1998; TROPEL et al., 2006; FERRARI et al., 1998). No entanto, ainda há controvérsias com relação à localização anatômica das CTMs dos órgãos. Estudos mostram que essas células residem principalmente perto dos vasos sanguíneos, e por essa característica, se assemelham aos pericitos. (CORSELLI et al., 2008; 2010). No entanto, as CTMs são também encontradas em tecidos intersticiais e ao redor de artérias e veias. (CRISAN et al., 2008).

#### 4.2 ISOLAMENTO DAS CTMs

As CTMs podem ser isoladas a partir dos tecidos nervoso, adiposo, medula óssea, fluído amniótico, cordão umbilical, placenta, e polpa dentária. A morfologia das CTMs é semelhante à do fibroblasto como é mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Morfologia das CTMs



Fonte: UFSC (2007).

Nota: Células obtidas a partir do cordão umbilical em cultivo em garrafas de cultura vistas ao microscópio invertido no aumento de 10x

Na medula óssea, as CTMs são isoladas a partir de células nucleadas, cultivadas *in vitro* em meios de cultura específicos contendo soro bovino fetal. Possuem aderência ao plástico, o que permite a sua separação das CTs hematopoiéticas, que são células não aderentes. No entanto, a formação de uma população pura de CTMs requer vários e subsequentes subcultivos, o que estimula a proliferação das CTMs em detrimento à das hematopoiéticas, removidas a cada subcultivo. Embora não sejam consideradas imortais, as CTMs possuem potencial alto de proliferação ao longo do tempo bem como da multipotencialidade. No início da cultura primária, as CTMs formam unidades formadoras de colônias de fibroblastos (UFC-f), já que elas se encontram em baixa proporção na medula óssea e o crescimento se dá apenas à periferia das CTMs, as quais estavam presentes na medula. O número de UFC-f formadas depende da idade do doador, do meio de cultura, da densidade de plaqueamento de células totais e dos fatores de crescimento utilizados na cultura. (MONTEIRO et al., 2009).

A confirmação da população de CTMs depende não somente da sua morfologia, mas também do seu fenótipo. A caracterização fenotípica se dá através da identificação de marcadores de superfície. Embora não há um marcador específico que identifique as CTMs, elas expressam um padrão característico de marcadores. Assim, as CTMs são positivas para determinados marcadores enquanto são negativas para outros marcadores. De acordo, com a *International Society for Cellular Therapy* as CTMs são positivas para os marcadores CD105, CD73 e CD90, e negativas para os marcadores CD34, CD45, CD14, CD79 e HLA-DR. De acordo com o potencial de diferenciação celular, todas as CTMs possuem a capacidade de diferenciação nos tecidos ósseo, cartilaginoso e adiposo. (MONTEIRO et al, 2009).

### 4.3 EFEITOS BIOLÓGICOS

As CTMs estão envolvidas em muitos processos fisiológicos e patológicos, incluindo a manutenção da homeostase celular, envelhecimento, dano tecidual e doenças inflamatórias. (UCCELLI et al., 2008; CHIDGEY et al., 2008; SHI et al., 2010). O potencial de diferenciação celular faz das CTMs células promissoras para aplicação clínica. A sua utilização também é reiterada pelo fato de as mesmas não expressarem as moléculas do complexo de histocompatibilidade e moléculas coestimulatórias, impossibilitando a apresentação de antígenos pelas mesmas e a não ativação do sistema imunológico do hospedeiro. (SOUZA et al., 2010). Além disso, as CTMs possuem a capacidade de modular a resposta imunológica, tanto inata como a adaptativa, característica que permite a sua aplicação nas terapias celulares voltadas ao tratamento de doenças degenerativas, inflamatórias e autoimunes. (SOUZA et al; 2010).

### 4.4 EFEITO DAS CTMs SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O seu papel sobre o sistema imunológico está relacionado à modulação da produção de fatores de crescimento e interleucinas (IL) envolvidas nos processos inflamatório e imune. (PINTO FILHO et al., 2013). Nesse sentido, vários trabalhos demonstram que as CTMs aumentam a secreção de citocinas anti-inflamatórias enquanto inibe as citocinas pró-inflamatórias. (GONLÇAVES, 2013).

As CTMs possuem baixa imunogenicidade, podendo escapar do sistema imune por possuírem fenótipos de superfície que não são reconhecidos pelos linfócitos T. O MHC, conhecido como Complexo de Histocompatibilidade Principal, possui mais de 200 genes e foi descoberto em camundongos através de experimentos de transplantes entre camundongos isogênicos e alogênicos. Em humanos, as moléculas de histocompatibilidade compõem o sistema HLA (*human leukocyte antigen*) e são divididos em três classes: HLA-I, HLA-II e HLA-III. Os de classe I são considerados clássicos compostos pelos HLA-A, HLA- B e HLA-C, onde sua principal função é apresentar peptídeos endógenos ou virais aos linfócitos T CD8+. Os da classe II são compostos pelos HLA-DR, DQ e DP e estão diretamente envolvidos na rejeição de transplantes, já que são responsáveis por codificar glicoproteínas e apresentar na superfície de células apresentadoras de antígenos (APCs), incluindo linfócitos B, macrófagos e células dendríticas, aos linfócitos T CD4+. (GONÇALVES, 2013)

Além do reconhecimento de antígenos através do receptor de células T, a ativação de células T requer sinais co-estimulatórios, envolvendo moléculas específicas na superfície dessas células e das células dendríticas. (NAUTA et al., 2006).

A ausência de MHC II ou moléculas co-estimulatórias como B7-1, B7-2, CD40 e CD40L (ligante) de células T podem explicar o mecanismo pelo qual as CTMs não são reconhecidas pelos linfócitos T. (JORGENSEN et al., 2003). Tanto as CTMs singênicas (células do próprio indivíduo), quanto alogênicas (células de um doador da mesma espécie) são imunotoleradas pelo receptor. (GONZALEZ et al., 2009). As CTMs podem imunomodular tipos celulares do sistema imune inato e do sistema imune adaptativo, tais como linfócitos T e B, células dendríticas, células NK (*natural killer*), neutrófilos e células T regulatórias (Treg). (ABDI et al., 2008). Essas células desencadeiam a liberação de diversos fatores solúveis que atuam no sistema imunológico e modulam a resposta imune. (DI NICOLA et al., 2002; ARGRAWAL, PITTENGER, 2005; MEIRELLES et al., 2006). Entre os fatores solúveis estão a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), as interleucinas (IL)-4, IL-6, IL-10, o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), o fator de crescimento do hepatócito (HGF), a enzima indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO) e o óxido nítrico. (NAUTA, FIBBE, 2007; MONTEIRO et al., 2008; REN et al., 2008).

A liberação de PGE<sub>2</sub> inibe o recrutamento dos linfócitos T citotóxicos e a produção de citocinas pró-inflamatórias. (AGGARWAL; PITTENGER 2005). A produção da citocina anti-inflamatória IL-10 pode promover tolerância a monócitos e macrófagos, diminuindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a atividade fagocitária e consequentemente amenizando a inflamação. (ENGLISH, 2013). Já a liberação de TGF-β e HGF suprimem a proliferação dos linfócitos T e B, sendo que o TGF-β exerce efeito na indução de células Treg. (DI NICOLA et al., 2002). A enzima IDO regula a proliferação das células T e pode induzir a apoptose dos linfócitos T, podendo transformar o triptofano (aminoácido essencial para a ativação dessas células) em produtos tóxicos (AGGARWAL; PITTENGER, 2005). Da mesma forma, IDO, PGE<sub>2</sub> e TGF-β induzem a perda do potencial citotóxico das células NK, uma vez que eles suprimem a produção de IL-2, IL-15 e IFN-γ pelas mesmas. (NAUTA; FIBBE, 2007). O óxido nítrico é produzido como resultado da reação enzimática de óxido nítrico sintase e tem capacidade de inibir a proliferação de células T e de induzi-las à apoptose. (REN et al., 2008). Estudos *in vitro* de co-cultivo celular realizados com um sistema formado pela membrana semipermeável que separa células polimorfonucleares de CTMs demonstraram que há participação de fatores solúveis. Esse resultado sugere que o contato célula-célula não é obrigatório para induzir a imunossupressão.

No entanto, alguns estudos relataram existir uma dependência parcial do mecanismos de contato célula-célula pela indução da secreção de fatores imunossupressores para as células T. (GONZALEZ et al., 2009; SOUZA et al., 2010).

Outro mecanismo da imunossupressão exercido pelas CTMs tem sido observado na inibição sobre a diferenciação e maturação das células dendríticas derivadas de monócitos. (MACCARIO et al., 2005; IVANOVA et al., 2009). Dessa forma, as CTMs podem alterar a produção de citocinas pelas células dendríticas através da estimulação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, e da inibição de citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$ , IL-12 e TNF- $\alpha$ . (NAUTA et al., 2006). Somado a isso, as CTMs derivadas do tecido adiposo têm demonstrado maior potencial imunossupressor que as CTMs derivadas da medula óssea, pois são capazes de inibir com maior eficiência a diferenciação e a expressão de moléculas co-estimulatórias de importância funcional na superfície de células dendríticas derivadas de monócitos. (TODOROVA et al., 2009; ZHENG et al., 2008). Ao longo do tempo, as CTMs vêm mostrando novas alternativas para doenças como acidente vascular cerebral, doença renal, doença do enxerto *versus* hospedeiro, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais e transplante de órgãos. (GONÇALVES 2013).

A procura em conhecer os vários mecanismos imunossupressores induzidos pelas CTMs é um tópico bastante abordado na literatura. E embora uma grande contribuição já tenha sido alcançada, ainda há muito que se conhecer sobre a biologia básica dessas células. As células-alvo do efeito das CTMs são aquelas da resposta imune inata, e da resposta adquirida como os linfócitos T dos subtipos CD4 e CD8, linfócitos Treg e linfócitos B. (WOOD et al., 2012). A Tabela 1 contempla as diversas funções dessas células no contexto das respostas inflamatória e imune e na presença das CTMs.

Tabela 1 - Mecanismos envolvidos na modulação dos mecanismos indutores ou efetores das células da resposta imune pelas CTMs

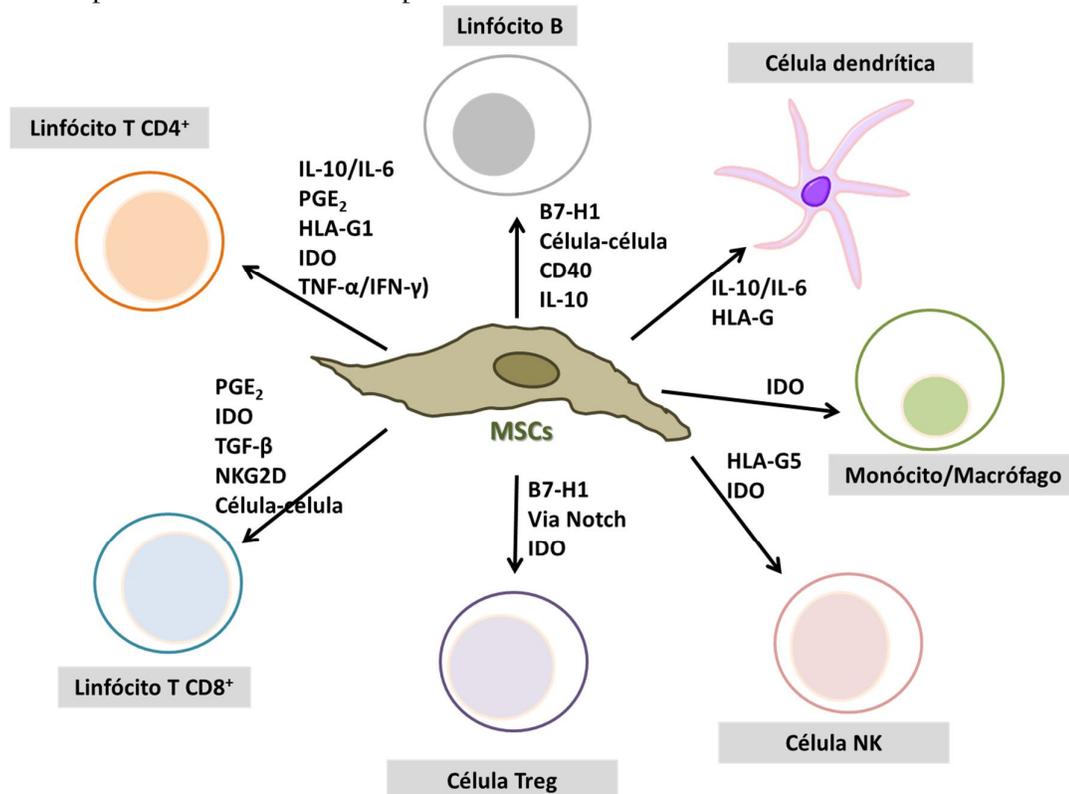
<b>Células da resposta imune</b>	<b>Mecanismos de indução/ativação</b>	<b>Mecanismos efetores</b>	<b>Modulação pelas CTMs</b>
<b>Células NK</b>	Secreção de IL-2, IL-12 e IL-15	Secreção de IFN- $\gamma$ e Destruição de células infectadas	↓ IL-2 ↓ IFN- $\gamma$
<b>Monócitos/Macrófagos</b>	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6	Fagocitose e secreção de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , ROS e NO	↓ Maturação ↓ IL-1 e TNF- $\alpha$
<b>Linfócitos B</b>	IL-2, IL-4, IL-5 e Linfócitos T	Secreção de imunoglobulinas	↓ Divisão celular
<b>Linfócitos T CD4<sup>+</sup></b>	IL-2, IL-12	Ativação de macrófagos	↓ Proliferação ↑ Apoptose
<b>Linfócitos T CD8<sup>+</sup></b>	IL-2, IL-12	Destruição celular	↓ Lise citolítica
<b>Células dendríticas</b>	IFN- $\gamma$	Apresentação de antígenos Expressão de moléculas co-estimulatórias e ativação da resposta imune celular	↓ Maturação ↓ B7-1, B7-2 e CD40
<b>Célula Treg</b>	IL-2, IL-18	Secreção de IL-10 e TGF- $\beta$ Supressão da imunidade celular	↑ IL-10 e TGF- $\beta$ ↑ Treg ↑ Supressão da imunidade celular

Fonte: Wang et al. (2014); Beyth et al. (2005); Li et al. (2014).

Nota: Adaptada pela autora.

Grande parte das pesquisas está focada no entendimento do papel das moléculas presentes e dos mediadores produzidos pelas CTMs envolvidos na regulação das funções imunológicas dessas células. (WANG et al., 2014; BEYTH et al., 2005; LI et al., 2014). Com base nos recentes trabalhos consultados, um esquema foi proposto contendo esses dados (Figura 4).

Figura 4 - Fatores presentes ou produzidos pelas CTMs envolvidos nos mecanismos imunossupressores dos diferentes tipos celulares.



Fonte: Elaborada pela autora.

Os dados experimentais e clínicos indicam que as CTMs têm um grande potencial terapêutico tanto para a regeneração de tecidos, quanto para a promoção da reparação, em virtude de sua plasticidade e de suas propriedades imunomodulatórias. (AKIYAMA et al., 2012).

Nessa trabalho de revisão bibliográfica, atenção é dada sobre os conceitos antigos e novos relacionados à biologia das CTMs com foco na imunossupressão induzida e no potencial positivo dessas células em desordens da inflamação e do sistema imune. A importância do entendimento dessas CTMs está diretamente relacionada com o potencial terapêutico em doenças inflamatórias e imunes. A aplicação destas foi avaliada em doenças como esclerose múltipla, diabetes tipo 2, fibrose pulmonar, pancreatite aguda, encefalomielite, doenças inflamatórias intestinais e sobrevivência de enxerto e na doença hospedeiro *versus* enxerto. Nesse trabalho, focou-se nas duas últimas condições patológicas.

#### 4.5 APLICAÇÃO DAS CTMs NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O transplante de órgãos é útil para o tratamento da fase final de falência de órgãos, mas é imperativo que a tolerância estável seja induzida nos receptores de órgãos para que o órgão transplantado sobreviva a longo prazo. A indução de tolerância imunológica a transplantes de órgãos pode ser obtida através da utilização de agentes imunossupressores para modulação das células T e células B, com o objetivo de prevenir a resposta imune no hospedeiro e a rejeição aguda do órgão transplantado. No entanto, os efeitos colaterais dos agentes imunossupressores colaterais incluem não só o risco de infecção, mas também o de não prevenir a rejeição. (ILDSTAD et al., 2011). As células imunes, tais como Treg, células dendríticas imaturas, e as CTMs desempenham papéis importantes na indução de tolerância imunológica em transplante de órgãos. (WOOD et al., 2012).

As CTMs induzem tolerância do rim transplantado através da expressão da IDO, que leva à supressão de linfócitos T reativos. (GE et al., 2010). A infusão de CTMs somado à rapamicina induziu tolerância específica ao aloenxerto cardíaco, apoiando a ideia de que CTMs já estão sendo utilizadas no cenário clínico. (GE et al., 2009). No modelo de transplante cardíaco heterotópico MHC-correspondido, foi mostrado que a infusão de CTMs induziu a expansão de células Treg e prolongou a sobrevivência do enxerto. Os mecanismos induzidos pela infusão dessas células no transplante cardíaco alogênico também incluem o equilíbrio dos padrões Th1/Th2. (ZHOU et al., 2006).

Na tabela 2 foram compilados dados experimentais recentes relacionados à utilização das CTMs na terapia dos transplantes de órgãos. De maneira geral, os mecanismos envolvidos nesses trabalhos envolveram a diminuição de células apresentadoras de antígenos durante o tratamento, como os macrófagos, que por sua vez inibiram a diferenciação da resposta imune celular para o padrão Th1 com produção de IFN- $\gamma$ . Assim como nas DIIs, o aumento do número de células Treg também mediou o aumento da sobrevivência dos enxertos na presença das CTMs. Além disso, acredita-se que estas são células imunoprevilegiadas já que não expressam antígenos do MHC classe II, impedindo a rejeição do transplante.

Tabela 2 - Exemplos de dados experimentais sobre o efeito imunomodulatório das CTMs em transplantes.

<b>Estudos experimentais com CTMs sendo aplicadas em terapias para transplantes de órgãos e enxertos</b>	
<b>Artigo publicado</b>	<b>Mecanismo imunológico</b>
<i>Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Synergize With Costimulation Blockade in the Inhibition of Immune Responses and the induction of Foxp3 + Regulatory T Cells.</i>	↓ Proliferação de linfócitos T ↑ Células Treg Foxp3+
<i>Mesenchymal stromal cells reset the scatter factor system and cytokine network in experimental kidney transplantation.</i>	↑ Células Treg ↓ de Linfócitos Th1 ↓ ativação de macrófagos
<i>Mesenchymal stem cell therapy promotes corneal allograft survival in rats by local and systemic immunomodulation.</i>	↓ Células NK ↑CD4+ e Treg Foxp3+
<i>Mesenchymal stem cells home to inflamed ocular surface and suppress allosensitization in corneal transplantation.</i>	↓IFN- $\gamma$ ↓ APCs ↑Células Treg
<i>Mesenchymal Stromal Cells as an Adjuvant Treatment for Severe Late-Onset Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i>	↓ Hemorragia local

Fonte: Takahashi et al. (2014); Gregorini et al. (2014); Treacy et al. (2014); Omoto et al. (2014); Wang et al. (2014).

Nota: Adaptada pela autora.

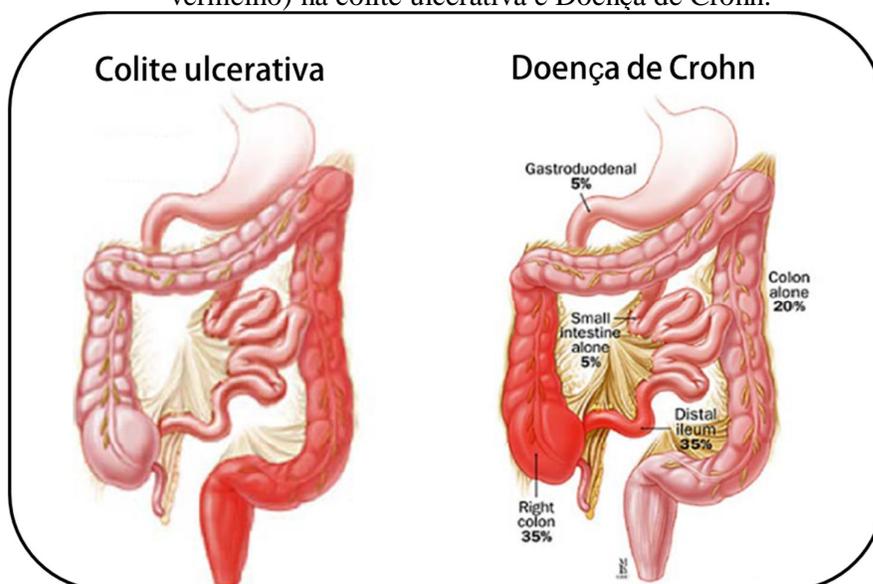
#### 4.6 APLICAÇÃO DAS CTMs NAS DOENÇAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs), incluem vários distúrbios sendo os principais a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa. Tratam-se de inflamações crônicas, recorrentes do trato gastrointestinal, e de origens desconhecidas. Dados sugerem que as DIIs são decorrentes de uma disfunção do sistema imunológico da mucosa intestinal, com uma predominância de resposta inflamatória, em um indivíduo geneticamente susceptível em contato com a flora intestinal normal. (HISAMATSU et al., 2013). Essas doenças são caracterizadas pela disfunção dos linfócitos T da mucosa, alteração na produção e secreção de citocinas e inflamações celulares que afetam o trato digestivo, em especial o intestino delgado distal e a mucosa do cólon. (BUOMA; STROBER, 2003). A DC pode afetar qualquer parte do segmento gastrointestinal e é caracterizada por um processo inflamatório com

recrutamento de macrófagos e formação de granulomas com envolvimento transmural como apresentado na Figura 3. (SIGH et al., 2011).

Já a colite ulcerativa afeta a região do cólon e do reto (Figura 3), sendo caracterizada por infiltrado neutrofílico com formação de abscessos crípticos e ulceração epitelial restrita à mucosa ou submucosa. Embora a causa precisa da DII permaneça indeterminada, as condições parecem estar relacionadas à combinações de fatores ambientais e genéticos. (ACTIS; ROSINA, 2013).

Figura 3 - Representação esquemática das regiões afetadas (em vermelho) na colite ulcerativa e Doença de Crohn.



Fonte: Sigh et al. (2011).  
Nota: Adaptada pela autora.

A terapia das DIIs estão voltadas à reversão dos aspectos fisiopatológicos da doença. (LOWENBERG; D'HAVENS, 2013). Nesse contexto, foi demonstrado que pacientes com colite ulcerativa e DC, independente da extensão da doença, apresentam linfócitos T na mucosa intestinal que se mostram resistentes à apoptose. (BU et al., 2001), o que promove o desbalanço da inflamação e resposta imune no local. Ainda, sabendo da importância das citocinas na fisiopatologia, as terapias visam aumentar a citocina anti-inflamatória IL-10 e bloquear a sinalização da citocina pró-inflamatória IL-6 com o objetivo de reverter a resistência das células T à apoptose. (ATREYA et al., 2000; BEILEY et al., 2006). Nas DIIs, a desregulação da resposta imunológica é reflexo do desequilíbrio das células Th 1 e Th2, bem como a produção de citocinas por esses grupos de células nos diferentes estágios das doenças. Enquanto a DC foi associada à doença associada ao perfil Th1, mediada por

citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-2 e IFN- $\gamma$ , a colite ulcerativa é associada ao padrão de resposta Th2, com síntese de IL-5 e IFN- $\gamma$ . (MUZES et al., 2012). Esse padrão não é constante, já que perfis Th1 e Th2 foram associados à colite ulcerativa e doença de Crohn, respectivamente. (FENG et al., 2011). O padrão Th17, mediado pelas IL-23 e IL-17, também se mostraram importantes com relação ao caráter crônico das DIIs. (YEN et al., 2006).

Diante do fato que a terapia convencional além de dispendiosa, não descarta, em alguns casos, a intervenção cirúrgica, alguns estudos apontam como uma estratégia a utilização das CTMs na terapia celular da colite ulcerativa. (SINGH et al., 2011; HAWKEY, 2012). Dados experimentais demonstram que a administração das CTMs melhoram o quadro clínico e a histopatologia da colite, e aumentam a sobrevivência dos animais. Essas respostas foram acompanhadas por aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias e diminuição das citocinas pró-inflamatórias. (GONZALEZ-REY et al., 2009). A terapia ainda induziu a apoptose das células T resistentes à apoptose via Fas-FasL, levando à melhora do prognóstico da doença. (AKIYAMA et al., 2012).

Pesquisas clínicas também foram e estão sendo conduzidas no sentido de verificar o risco das CTMs em humanos. (DUIJVESTEIN et al., 2010). A avaliação dos benefícios foram também mostrados através da infusão das CTMs, obtidas da medula óssea e do tecido adiposo. (GARCIA-OLMO et al., 2005; 2009).

Com relação à doença de Crohn foi mostrado que o transplante autólogo de CTMs aumentou a condição clínica dos pacientes. (DUIJVESTEIN et al., 2010).

Conforme resultados da tabela 3, a publicação de dados experimentais relacionados ao tratamento das DIIs, nos quais se observaram resultados positivos após a infusão das CTMs é mais frequente comparado a resultados negativos. Os mecanismos envolvidos são baseados na proliferação de linfócitos Treg e na inibição dos linfócitos T. (TAKAHASHI et al., 2014). Na presença das CTMs, as células NK também apresentaram menor lise citolítica. (WANG et al., 2011). Os efeitos também se mostraram dependentes da inibição da função efetora das células dendríticas e monócitos, de acordo com os dados mostrados na Figura 4 e Tabela 1.

Ainda, a regulação das CTMs nas DIIs está voltada em aumentar a secreção de citocinas anti-inflamatórias e inibir as citocinas pró-inflamatórias, associado ao seu papel antioxidante no cólon inflamado, o que corrobora a ideia que de o uso de CTMs nestas doenças melhoram a perspectiva clínica e reduz a resposta imunológica severa como resultado da inflamação crônica local.

Tabela 3 - Exemplos de dados experimentais para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais utilizando o potencial efeito imunomodulatório das CTMs

Artigo publicado	Mecanismos imunológicos	Resultado
<i>The possible role of mesenchymal stem cells therapy in the repair of experimentally induced colitis in male albino rats</i>	↑ citocinas antiinflamatórias ↓ citocinas pró-inflamatórias	+
<i>Mesenchymal stem cells alleviate TNBS-induced colitis by modulating inflammatory and autoimmune responses</i>	↓ Th1- Th17 ↓ Th2 ↑ Treg	+
<i>Systemic infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of experimental colitis in mice</i>	cólon ↓ TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ no ↓ TNF- $\alpha$ no soro	+
<i>Emprego de Terapia Celular em Modelo Experimental de Doença Inflamatória Intestinal.</i>	↓ inflamação ↓ mieloperoxidase	+
<i>Análise do efeito anti - inflamatório do transplante de células tronco mesenquimais por duas vias de infusão para modelo murino de colite ulcerativa aguda.</i>	↑ resposta antioxidante ↑ apoptose células T	+
<i>Aire controls mesenchymal stem cell-mediated suppression in chronic colitis</i>	↓ mitocondrial redutase de células T ↓ early T cell activation factor (Eta)-1	+
<i>Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells</i>	↓ T CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> ↑ T CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> de memória	-

Fonte: Fawzy et al. (2013); Chen et al. (2013); He et al. (2012); Marcelino (2012); Gonçalves, (2013); Parekkadan et al. (2012); Nemoto et al. (2013).

Nota: Adaptada pela autora.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o uso de CTMs tem um papel promotor da imunossupressão, e assim revela-se como estratégia promissora para o tratamento de doenças inflamatórias e imunes, como por exemplo, as DIIs e os transplantes de órgãos. Embora o número de trabalhos experimentais seja bastante alto atualmente, sua aplicação clínica ainda é restrita como evidenciado pela menor proporção de trabalhos publicados. Nesse aspecto, a possibilidade de que outros interferentes diminuam os efeitos das CTMs não exclui seu potencial terapêutico, mas emerge com a necessidade de se entender cada vez mais a biologia das mesmas bem como o potencial toxicológico. Foi sugerido que o uso de imunossupressores em concentrações terapêuticas pode afetar sua função, comprometendo a terapia. (HOOGDUIJN et al., 2008).

Além disso, foi demonstrado que o contato prévio das CTMs com citomegalovírus reverteu a função imunossupressora, sugerindo que pessoas receptoras dessa terapia devem estar totalmente imunizadas. (MEISEL et al., 2014).

Assim, fica evidente a necessidade de aprofundamento sobre a aplicação das CTMs como terapia celular em seres humanos, com atenção à padronização dos diferentes parâmetros de utilização como número de células, regime de aplicação e fonte dessas células. Ainda, a descoberta de novos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na imunossupressão induzidas pelas CTMs são fundamentais para o seu melhor entendimento e adequada aplicação. Finalmente, as consequências da imunossupressão promovida por essas células sobre as defesas do hospedeiro devem ser estudadas.

## REFERÊNCIAS

- ACTIS, G. C.; ROSINA, F. Inflammatory bowel disease: An archetype disorder of outer environment sensor systems. **World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics**, Beijing, v. 6, n. 4, p. 41-46. aug. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919214>>. Acesso em: 26 out. 2014.
- BOUMA, G.; STROBER, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. **Nature reviews. Immunology**, London, v. 3, n. 7, p. 521-33, jul. 2003. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buoma+%26+Strober%2C+2003>>. Acesso em: 26 out. 2014.
- BUSTOS, M. L. Aging mesenchymal stem cells fail to protect because of impaired migration and antiinflammatory response. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 189, n. 7, p. 787-798, apr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559482>>. Acesso em: 05 out. 2014.
- BYDLOWSKI, S. P. et al. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, suppl.1, p. 25-35, jun. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31s1/aop3809.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2014.
- CARLO-STELLA, C.; DI NICOLA, M.; GIANNI, M. A. Mesenchymal stem cells: biology and clinical applications. **Tumori**, Milano, v. 88, n. 6, p. A4-7, nov./dec. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597157>>. Acesso em: 20 out. 2014.
- CHEN, Q. Q. Mesenchymal stem cells alleviate TNBS-induced colitis by modulating inflammatory and autoimmune responses. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 19, n. 29, p. 4702-17. aug. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922467>>. Acesso em: 05 out. 2014.
- CHIDGEY, A. P.; BOYD, R. L. Immune privilege for stem cells: not as simple as it looked. **Cell Stem Cell**, Cambridge, v. 9, n. 3, p. 357-358, oct. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940724>>. Acesso em: 26 out. 2014.
- CRISAN, M et al. Purification and culture of human blood vessel-associated progenitor cells. **Current protocols in stem cell biology**, Hoboken, Cap. 2, Unid. 2B.2.1-2B.2.13. mar. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18770640>>. Acesso em: 25 out. 2014.
- DE UGARTE, D. A. et al. Differential expression of stem cell mobilization-associated molecules on multi-lineage cells from adipose tissue and bone marrow. **Immunology letters**, Amsterdam, v. 31, n. 89(2-3), p. 267-270. oct. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556988>>. Acesso em: 20 out. 2014.
- ENGLISH, K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. **Immunology and cell biology**, Adelaide, v. 91, n. 1, p. 19-26, jan. 2013.

FAWZY, S. A. et al. The possible role of mesenchymal stem cells therapy in the repair of experimentally induced colitis in male albino rats. **International journal of stem cells**, Seoul, v. 6, n. 2, p. 92-103, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24386553>>. Acesso em: 02 out. 2014.

FRIEDENSTEIN, A. J. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. **Transplantation**, Baltimore, v. 17, n. 4, p. 331-40, apr. 1974. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4150881>>. Acesso em: 20 out. 2014.

GONÇALVES, F. C. **Análise do efeito anti inflamatório do transplante de células tronco mesenquimais por duas vias de infusão para modelo murino de colite ulcerativa aguda**. 2013. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências em gastroenterologia e hepatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/88423/000911721.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 20 out. 2014.

GREGORINI, M. et al. Mesenchymal stromal cells reset the scatter factor system and a cytokine network in experimental kidney transplantation. **BioMed Central immunology**, London, v. 2, n. 44, p. 2-11, 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2172/15/44>>. Acesso em: 05 out. 2014.

HE, X. W. et al., Systemic infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of experimental colitis in mice. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 57, n. 12, p. 3136-44, dec. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752635>>. Acesso em: 05 out. 2014.

HOOGDUIJN, M. J. et al. Susceptibility of human mesenchymal stem cells to tacrolimus, mycophenolic acid, and rapamycin. **Immunobiology and Genomics**, [S.l.], v. 86, n. 9, p. 1283-1291, nov. 2008. Disponível em: <[http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/2008/11150/Susceptibility\\_of\\_Human\\_Mesenchymal\\_Stem\\_Cells\\_to.19.aspx](http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/2008/11150/Susceptibility_of_Human_Mesenchymal_Stem_Cells_to.19.aspx)>. Acesso em: 05 out. 2014.

LAW, S.; CHAUDHURI, S. Mesenchymal stem cell and regenerative medicine: regeneration versus immunomodulatory challenges. **American journal of stem cells**, Madison, v. 8, n. 2(1), p. 22-38, mar. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671814>>. Acesso em: 05 out. 2014.

LÖWENBER, G. M.; D'HAENS, G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. **Current gastroenterology reports**, Philadelphia v. 15, n. 2, p. 311. feb. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314806>>. Acesso em: 20 out. 2014.

MACCARIO, R. et al. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin a exert a synergistic suppressive effect on in vitro activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 11, n. 12, p. 1031-1032, dec. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16338626>>. Acesso em: 20 out. 2014.

MACKAY, A. M. et al. Chondrogenic differentiation of cultured human mesenchymal stem cells from marrow. **Tissue engineering**, New York, v. 4, n. 4, p. 415-28, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9916173>>. Acesso em: 20 out. 2014.

MARCELINO, M. Y. Emprego de terapia celular em modelo experimental de doença inflamatória intestinal. 2012. 68 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-05022013-091331/>>. Acesso em: 02 out. 2014.

MEIRELLES, L. S. **Caracterização de Células tronco mesenquimais de camundongos normais e do modelo murino de MPSI**. 2003. 46 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/2107/000364220.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 20 out. 2014.

MEISEL, R. et al. Cytomegalovirus infection impairs immunosuppressive and antimicrobial effector functions of human multipotent mesenchymal stromal cells. **Mediators of inflammation**, Oxford, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782599>>. Acesso em: 05 out. 2014.

NAUTA, A. J.; FIBBE, W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. **Blood**, New York, v. 15, n. 110, p. 3499-506. nov. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664353>> Acesso em: 20 out. 2014.

NEMOTO, Y. et al. Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. **Gut**, London v. 62, n. 8, p. 1142-52, aug. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144054>>. Acesso em: 05 out. 2014.

OMOTO, M. et al. Mesenchymal stem cells home to inflamed ocular surface and suppress allosensitization in corneal transplantation. **Investigative ophthalmology e visual Science**, St. Louis, v. 16, n. 55(10), p. 6631-6638, set. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228546>>. Acesso em: 05 out. 2014.

PAREKKADAN, B et al. Aire ontrols mesenchymal stem cell-mediated suppression in chronic colitis. **Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy**, San Diego, v. 20, n. 1, p. 178-186, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952165>>. Acesso em: 05 out. 2014.

PINTO FILHO, S. T. L. et al. Células Tronco Mesenquimais adultas: Características e aplicações experimentais em animais. *Veterinária e Zootecnia, Botucatu*, v. 20, (Edição Comemorativa), p. 49-59, 2013. Disponível em: <<http://www.fmvz.unesp.br/rvz/index.php/rvz/article/viewFile/652/445>>. Acesso em: 02 out. 2014.

PITTENGER, M. F. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**, New York, v. 2, n. 284, p. 143-147. apr. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pittenger+MF%2C+ET+AL%2C+1999>> Acesso em: 20 out. 2014.

SOUZA, C. F. et al. Células tronco mesenquimais: células ideais para regeneração cardíaca? **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 344-353, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbci/v18n3/v18n3a19.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2014.

TAKAHASHI, T. et al. Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Synergize With Costimulation Blockade in the Inhibition of Immune Responses and the induction of Foxp3 + Regulatory T Cells. **Stem cells translational medicine**, Durham, oct. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313200>>. Acesso em: 05 out. 2014.

TREACY, O. et al. Mesenchymal stem cell therapy promotes corneal allograft survival in rats by local and systemic immunomodulation. **American journal of transplantation**, Copenhagen, v. 14, n. 9, p. 2023-36, sep. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307035>>. Acesso em: 05 out. 2014.

TROPEL, P. et al. Functional neuronal differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **Stem Cells**, Basel, v. 24, n. 12, p. 2868-2876, dec. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tropel+P%2C+et+al.%2C+2006>>. Acesso em: 20 out. 2014.

UCCELLI, A.; MORETTA, L.; PISTOIA, V. Mesenchymal stem cells in health and disease. **Nature reviews. Immunology**, London, v. 8, n. 9, p. 726-36, sep. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172693>>. Acesso em: 20 out. 2014.

UFSC estuda células-tronco a partir de placenta e de cordão umbilical. **UFSC**, 2007. Disponível em: <<http://noticias.ufsc.br/2007/03/ufsc-estuda-celulas-tronco-a-partir-de-placenta-e-de-cordao-umbilical/>>. Acesso em: 20 out. 2014.

WANG, Y. et al. Mesenchymal Stromal Cells as an Adjuvant Treatment for Severe Late-Onset Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Acta haematologica**, Basel, v. 16, n. 133(1), p. 72-77, aug. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139500>>. Acesso em: 05 out. 2014.

YI, T.; SONG, S. U. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. **Archives of pharmacal research**, Seoul, v. 35, n. 2, p. 213-21, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370776>>. Acesso em: 05 out. 2014.