

O uso das células tronco para o tratamento do Alzheimer

The use of stem cells for the treatment of Alzheimer's disease

Alanys Caraça Raymundo^a, Renata Ruoco Loureiro^a

a: Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Biomédica, Docente de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta a memória e funções cognitivas. Foi descrita por Alois Alzheimer, em 1907, e afeta milhões de pessoas. A doença passa por três estágios principais e envolve a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares no cérebro. O tratamento atual é principalmente sintomático e inclui inibidores de acetilcolinesterase, que causam inúmeros efeitos colaterais. Pesquisas recentes em modelos animais exploraram o potencial das células-tronco (CTs) para regenerar o tecido cerebral danificado pelo Alzheimer, com resultados promissores, incluindo a capacidade de se diferenciar em células neuronais e liberar fatores de crescimento e moléculas anti-inflamatórias. Essa pesquisa tem como objetivo compreender a fisiopatologia e tratamentos disponíveis para a DA, avaliando a utilização da terapia CTs. Foi usado para a pesquisa desse estudo de revisão bibliográfica, os artigos publicados nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico.

Descritores: alzheimer, terapia celular, célula-tronco, mesenquimais

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that affects memory and cognitive functions. It was described by Alois Alzheimer in 1907 and affects millions of people. The disease progresses through three main stages and involves the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles in the brain. Current treatment is primarily symptomatic and includes acetylcholinesterase inhibitors, which have numerous side effects. Recent research in animal models has explored the potential of stem cells (SCs) to regenerate brain tissue damaged by Alzheimer's, with promising results, including the ability to differentiate into neuronal cells and release growth factors and anti-inflammatory molecules. This research aims to understand the pathophysiology and available treatments for AD, evaluating the use of SCs therapy. For this literature review study, articles published in the following databases were used: PubMed, Scielo, and Google Schola

Descriptors: alzheimer, cell therapy, stem cell, mesenchymal

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, que afeta principalmente a memória e outras funções cognitivas ¹. Foi descrita pela primeira vez pelo neuropatologista Alois Alzheimer, em 1907 ¹.

A DA de acometimento tardio geralmente ocorre de forma esporádica em pessoas com cerca de 60 anos, enquanto a DA de acometimento precoce, que tem uma incidência em pacientes com cerca de 40 anos, é mais recorrente em famílias ¹. Cerca de 1,2 milhões de pessoas

vivem com alguma forma de demência e, por ano, 100 mil novos casos são diagnosticados². De acordo com as estimativas da *Alzheimer's Disease International*, esses números poderão chegar a 74,7 milhões até 2030 e 131,5 milhões até 2050, mostrando que DA caracteriza uma crise global ².

De acordo com o Ministério da Saúde, em 2015, as frequências no registro pela mortalidade foram maiores nas regiões sudeste e menores na região norte, com registros somados em um total de 59,45% e 1,65% respectivamente ³. O Alzheimer constitui mundialmente um grave problema de saúde pública e seus custos como tempo, perda de produtividade, expectativas negativas de familiares, limitações específicas de diagnóstico e tratamento, são responsáveis por repercussões na qualidade de vida de um grande número de idosos, já que os tratamentos atuais para a doença seguem sendo apenas sintomáticos, onde nenhum fármaco é capaz de impedir a progressão da doença ³.

O FDA (Food and Drug Administration), órgão regulatório de medicamentos dos EUA, aprovou dois tipos de medicamentos para tratar a Doença de Alzheimer: Inibidores da acetilcolinesterase (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e Memantina ⁴. Esses medicamentos visam tratar os sintomas cognitivos da doença, como perda de memória, confusão mental e lentidão do raciocínio ⁴. Embora não possam deter o dano cerebral causado pela doença, eles podem ajudar a diminuir ou estabilizar os sintomas por um período limitado, agindo nos processos envolvidos na comunicação entre as células nervosas do cérebro ⁴.

Os efeitos colaterais dos medicamentos para o Alzheimer muitas vezes são complexos e podem ser considerados desafios significativos ⁵. Esses medicamentos são projetados para atuar em processos químicos e biológicos no cérebro, visando diminuir a progressão da doença e aliviar os sintomas cognitivos e comportamentais ⁵. No entanto, essa interação delicada pode desencadear respostas não intencionais em outras partes do corpo, resultando em efeitos colaterais ⁵. A complexidade do cérebro é um fator crucial nesse contexto ⁵. O cérebro é um órgão altamente interconectado, onde diferentes áreas e sistemas estão intrincadamente envolvidos em uma variedade de funções ⁵. Quando medicamentos são introduzidos para modificar processos específicos relacionados à doença de Alzheimer, existe a possibilidade de que essas intervenções afetem outras funções cerebrais ⁵. Além disso, o desenvolvimento de medicamentos para o cérebro enfrenta desafios únicos devido à barreira hematoencefálica, uma barreira protetora que regula o que pode entrar no cérebro a partir do sistema circulatório ⁵.

A terapia com células-tronco (CTs) representa uma das abordagens terapêuticas avançadas atualmente em investigação para tratar a doença de Alzheimer ⁶. Seu objetivo é substituir as células cerebrais danificadas por CTs saudáveis, capazes de se reproduzir e se diferenciar

em novas células cerebrais funcionais ⁶. Uma característica importante dessa abordagem é que, frequentemente, as CTs utilizadas no transplante são do próprio paciente (autólogas), o que reduz consideravelmente o risco de rejeição, reações imunológicas e efeitos adversos ⁶.

Essa pesquisa tem como objetivo compreender a fisiopatologia e tratamentos disponíveis para a DA, além de avaliar sobre a utilização da terapia com CTs, verificando sua patogênese, se apresenta resultados positivos em pesquisas clínicas e se pode ser válida futuramente.

METODOLOGIA

A metodologia usada para esse estudo foi de revisão bibliográfica, usando como base os artigos publicados nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando os descritores “alzheimer”, “células-tronco”, “terapia celular” e “fisiopatologia”. Foram escolhidos artigos mais recentes para dados epidemiológicos, tratamentos e a pesquisa clínica, variando entre 2015 e 2023. Para informações fisiopatológicas os dados mais recentes variam entre 2000 e 2003.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA)

A DA é uma proteinopatia de evolução lenta, que atinge o cérebro; caracterizada pela atrofia cortical com morte neuronal e considerável aumento dos ventrículos e sulcos cerebrais ⁷. Afeta principalmente as áreas hipocâmpais e corticais associadas, que são responsáveis pelas funções cognitivas e motoras, regulação do comportamento emocional, processamento de informação e aprendizado, e consolidação da memória ⁷. Por isso, lesões nessas áreas podem causar os sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos ⁷.

A DA é marcada por estágios, podendo ser três (leve, moderado e grave), ou sete, como foi tratado por POIRIER e GAUTHIER⁸, como estágios mais detalhados ⁸.

A fisiopatologia da doença pode ser separada em macroscópica e histológica ⁸. Na macroscópica, é descrita pela formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, sendo esses uma agregação da proteína Tau, que leva a um processo neurodegenerativo com neuroinflamação ⁸. Na histológica, observa-se a presença da proteína Tau hiperfosforilada, com agregados de peptídeo β amiloide, redução da densidade sináptica, ativação de células da glia e perda neuronal, incluindo as células do sistema colinérgico, onde a transmissão está relacionada a aprendizagem e consolidação da memória ⁸.

A proteína Tau, está associada aos microtúbulos, e tem como função estabiliza-los, mantendo sua estrutura e interação entre a actina e os neurofilamentos⁸. A proteína β amiloide deriva da clivagem da proteína precursora amiloide (PPA), que é uma glicoproteína transmembrana presente nos neurônios, acredita-se que esta proteína possui função de proteção do cérebro contra infecções e neuroplasticidade⁸. A clivagem da PPA, descrita pela cascata de Flood, em 1994, pode ser não amiloidogênica, feita pela enzima α -secretase, onde seu produto é clivado posteriormente por γ -secretase que gera um peptídeo pequeno e solúvel; ou amiloidogênica, clivada pela β -secretase e depois pela γ -secretase, que dá origem a um peptídeo com sequência de 40 ou 42 aminoácidos (aa), insolúvel e predisposto a agregar-se⁸. Acredita-se que a forma A- β -42 seja a mais tóxica, já que dois aminoácidos a mais estão relacionados à maior tendência a se dobrar mal e agregar, formando oligômeros, causando modificações na função cognitiva⁸. Essas conformações oligoméricas causam distúrbios na sinapse e geram ativação de células da glia e inflamação⁸.

Os astrócitos e as micróglia também possuem um papel importante na patologia da DA, já que essas alterações de acúmulo proteico extracelulares se distribuem por todo o córtex, se fixando nas paredes dos vasos e liberando moléculas pro-inflamatórias e proteases de forma excessiva pelos astrócitos⁸. À medida que as micróglia fazem fagocitose, também liberam óxido nítrico, glutamato e radicais superóxidos que lesionam ainda mais o tecido saudável⁸. Essa inflamação pode aumentar o risco de DA⁸.

A causa da doença vem sendo discutida desde os anos 70, onde começaram a surgir as primeiras hipóteses etiológicas⁸. A hipótese de disfunção glutamatérgica foi proposta nos anos 80, e supõe que a morte neuronal pode ocorrer por ativação excessiva do sistema glutamatérgico, responsável por gerar um aumento nos níveis de cálcio intracelular devido ao acúmulo de β amiloide, o que conduz à alterações mitocondriais, levando a degeneração⁹.

Em 1991, foi proposta a hipótese da cascata amiloide, que considera a detecção de agregados proteicos, a partir da presença de A β (fator central da doença), responsável por desencadear muitos dos outros achados histopatológicos, sendo considerada a explicação mais complexa, levando em conta fatores genéticos¹⁰. Entende-se que os agregados amiloides são responsáveis pela destruição neuronal colinérgica, pela atrofia do nucleus basalis de Meynert, que produz a colina acetiltransferase¹⁰. A falta desta enzima afeta diretamente a formação de oligômeros e esses oligômeros são retratados como capazes de alterar a composição das sinapses, levando a dano e perda da neuroplasticidade que leva a perda de neurotransmissores importantes¹⁰.

Terapia atual

Atualmente, o tratamento farmacológico para pessoas com algum tipo de demência é paliativo e apenas sintomático ¹¹. Nenhum fármaco usado e testado foi capaz de intervir e alterar a progressão da doença ¹¹. Os tratamentos escolhidos para DA são focados na melhora da hipofunção colinérgica, sendo a abordagem mais eficaz a inibição da acetilcolinesterase ¹¹.

A tacrina foi a primeira droga experimentada e utilizada, seu efeito foi pequeno e benéfico para os sintomas cognitivos, entretanto, após os primeiros relatos promissores em relação ao seu uso, os seguintes foram insuficientes e levantaram preocupações e dúvidas sobre sua hepatotoxicidade e toxicidade dose-dependente, responsável pelos efeitos colaterais colinérgicos (vômito, dores abdominais e diarreia) ¹¹.

O donepezil, foi o segundo anticolinesterásico a ser aprovado, apresentando eficácia no tratamento com doses de 5 a 10 mg, porém, estudos feitos em comparação com placebo mostraram que a vantagem dos pacientes medicados desapareceu após 28 semanas de tratamento, e não mudaram a evolução natural da doença ¹¹. Em relação aos efeitos adversos, apenas pacientes que receberam 10mg/dia apresentaram os sintomas adversos como câimbras, náuseas e vômitos, os que receberam 5mg/dia mostraram melhor balanço do medicamento entre eficácia e tolerância ¹¹.

A rivastigmina, é um inibidor pseudo-irreversível da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase, ensaios incluídos em uma metanálise mostraram que a dose de 6-12 mg/dia foi associada a uma melhoria de 2,1 pontos de PDS no Alzheimer – Subscore Cognitivo (ADAS-Cog), comparada ao grupo placebo, e 2,2 pontos de PDS após 26 semanas ¹¹. Já o tratamento com dose baixa (1-4 mg/dia) mostrou um pequeno benefício de 0,8 ADAS-Cog ¹¹. O uso da dosagem mais alta de rivastigmina mostrou um número maior nos efeitos adversos com náuseas, vômitos, diarreias, anorexia, cefaleia, síncope e tonturas ¹¹.

A galantamina é um inibidor reversível e competitivo de acetilcolinesterase, com pouca atividade inibitória da butirilcolinesterase ¹¹. Estudos apontaram que as doses diárias de 16-32 mg, em relação a função cognitiva, mostraram uma alta taxa de melhoria na escala ADAS-Cog ¹¹. A avaliação de incapacidade por demência forneceu resultados significativos a favor do tratamento em doses de 24-32 mg/dia, todavia, este medicamento também apresenta efeitos adversos gastrointestinais agudos e levou a maioria da população estudada a abandonar o tratamento ¹¹.

O metrifonato é um inibidor irreversível da acetilcolinesterase, seu resultado no tratamento do Alzheimer foi descrito e publicado por Becker e col. (1998), mostrando que o uso de doses em mg alternadas foi considerado adequada para induzir a inibição da acetilcolinesterase das

hemácias em 50%-70% ¹¹. O medicamento se mostrou bem tolerável, com eficácia e tolerância semelhante ao donepezil ¹¹. Além disso, mostrou benefícios sobre a cognição e o comportamento dos indivíduos ¹¹. Por outro lado, o princípio ativo do metrifonato, 2,2,2-tricloro-1-hidroxietil dimetil fosfonato, é usado como inseticida e apresenta suspeita de causar neuropatia retardada, após intoxicação aguda ¹¹. Os testes *in vitro* para as enzimas humanas, de acordo com Johson em 1982, apresentaram resultados três vezes maiores que em cérebro de galinha e sugeriram um aumento do perigo da neuropatia retardada ¹¹.

A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-metil-d-aspartato), de afinidade moderada e dependente de voltagem ¹². As últimas pesquisas com esse medicamento, mostraram que os pacientes que receberam tratamento com Memantina demonstraram um alargamento do intervalo QT (parâmetro do exame de eletrocardiograma que mede em milissegundos o período necessário para a despolarização e repolarização do tecido ventricular miocárdico), em média, por volta do quinquagésimo dia de uso ¹². De forma interessante, a interrupção do tratamento resultou em um retorno temporário às condições eletrofisiológicas anteriores ¹². Dados também indicam que há uma prevalência de disfunções na condução cardíaca quando os esquemas terapêuticos envolvem doses a partir de 20mg ¹². É importante observar que pacientes idosos frequentemente apresentam vários fatores de risco que contribuem para o alargamento do intervalo QT, especialmente quando estão em tratamento com Memantina ¹².

Além dos sintomas cardiovasculares, também foi relatado sintomas como: bradicinesia (lentidão dos movimentos), disartria (dificuldade na articulação da fala) e enfraquecimento muscular e articular em pacientes, foi constatada a presença de coréia (movimentos involuntários, desordenados e repetitivos), distonia (alteração na contração muscular e no tônus) e dano ao endotélio da córnea com o desenvolvimento da Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SSIHAD), entre outros efeito colaterais mais frequentemente relatados nesses pacientes, como a diarreia, tontura, cefaleia, insônia, inquietação, excitação e cansaço ¹².

Células-Tronco (CT)

CTs são células precursoras com capacidade de auto-renovação e diferenciação ilimitada, podendo dar origem a vários tipos teciduais ¹³. Estas células podem ser chamadas de CT, quando obtidas a partir de tecido embrionário, ou CT adultas, quando encontrada em tecidos adultos; e de acordo com a quantidade de vias que podem seguir, o nível de plasticidade e para qual porção de um organismo funcional ela pode contribuir, são classificadas como: totipotentes, pluripotentes e multipotentes ¹³.

As CTs totipotentes, são encontradas alguns dias a após a fertilização e podem originar qualquer célula do corpo, incluindo as células que formam a placenta e anexos durante o desenvolvimento embrionário ¹⁴.

As CTs pluripotentes são capazes de produzir qualquer tipo de tecido, porém não são capazes de originar placenta e anexos embrionários ¹⁴. Constituem a massa de células interna do blastocisto ¹⁴. Mesmo existindo em menor número, essas células também estão presentes em indivíduos adultos e, se proveniente da medula óssea, podem originar células do sangue, cartilagem, osso, músculo, tecido conjuntivo e pele ¹⁴.

As CTs multipotentes estão presentes no indivíduo adulto, sendo mais diferenciadas ¹⁴. Estas células são caracterizadas de acordo com o tecido que derivam e são capazes de gerar novas células apenas do respectivo órgão, possibilitando a manutenção e regeneração tecidual ¹⁴. Relacionado a origem, elas podem ser CTs embrionárias, vindas da massa interna de um blastocisto (embrião prematuro) ou células germinativas embrionárias (CGE) derivadas do tecido fetal de um estágio mais avançado, da espinha gonadal ¹⁴.

CTs adultas são encontradas em vários órgãos e tecidos do indivíduo adulto, com participação na homeostase tecidual, gerando novas células devido a renovação fisiológica ou em resposta a um agravo ¹⁴. Normalmente estão em estado quiescente, se localizando em regiões específicas essenciais para seu desenvolvimento e manutenção ¹⁴.

As CTs neuronais passaram a ser estudadas a pouco tempo, onde foi contestado que, mesmo após o nascimento e em indivíduos adultos, a neurogênese ocorre em diferentes regiões do cérebro, e estas regiões possuem CTs adultas, desfazendo a antiga ideia de que o sistema nervoso central (SNC) era incapaz de fazer renovação celular e remodelação estrutural ¹⁴. Células endoteliais e astrócitos, estão sendo apontados como fonte de CTs neuronais adultas multipotentes ¹⁴. Normalmente, a proliferação destas células, são estimuladas em resposta a fatores mitogênicos e possuem a capacidade de derivar neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e outras variedades de células ¹⁴.

CTs derivadas do tecido muscular possuem características de multipotencialidade e auto renovação, com importante função no desenvolvimento muscular pós-natal, regeneração e hipertrofia ¹⁴. Apresentam limitada capacidade proliferativa e são obtidas em quantidades restritas ¹⁴. Para ser usada em terapias celulares é necessário estimular a expansão usando fatores de crescimento, e seus testes mostram que *in vitro*, são capazes de se diferenciar em osteoblastos e de melhorar a regeneração óssea ¹⁴.

CTs epiteliais estão localizadas na epiderme e apresentam propriedades como: ciclo celular lento, alto potencial proliferativo, localização em nichos de proteção, capacidade de

manutenção e de reparo do tecido residente, além de um longo período de vida ¹⁴. Usualmente, após uma injúria, estas células vão produzir os tipos celulares característicos do seu próprio tecido ¹⁴.

As primeiras CTs adultas identificadas com caráter de pluripotencialidade são as do sistema hematopoiético ¹⁵. Essas são derivadas de uma única célula-mãe, chamada de CT hematopoiética, totipotente ¹⁵. Sua característica principal é a capacidade de auto renovação e a pluripotencialidade ¹⁵. Com um estímulo apropriado essas células originam um compartimento para células comprometidas com uma determinada linhagem hematológica, as células formadoras de colônias (CFC), que são as precursoras imediatas das células maduras do sangue periférico ¹⁵.

As CTs mesenquimais (CTM) estão presentes em regiões perivasculares de todos os tecidos adultos, principalmente na medula óssea (MO) ¹⁶. São caracterizadas por serem uma população de células multipotentes, com capacidade de produzir qualquer tipo celular necessário, desde osteoblastos, até neurônios e células renais, além de expressarem muitas moléculas bioativas que atuam modulando a resposta inflamatória, angiogênese e mitose das células envolvidas no processo de reparação tecidual ¹⁶. A responsabilidade pelo *turnover* e manutenção dos tecidos, bem como pela geração de tecidos mesodérmicos e não mesodérmicos, é atribuída às MSC devido à sua alta plasticidade ¹⁶.

Terapia com células-tronco (CTs)

Na DA, a ação terapêutica das CTs pode ser, principalmente, para reduzir seus efeitos fisiopatológicos ¹⁷. Isso acontece por meio de mecanismos bioquímicos que têm como prognóstico promissor a redução de disfunções cognitivas e de memória, segundo testes realizados em camundongos ¹⁷. Tal redução dos efeitos se dá pela substituição de células neuronais degeneradas ou lesadas e a ativação da neurogênese endógena, ou seja, a formação de novas células neurais ¹⁷.

Existem diferentes fontes de CTs utilizadas neste tipo de terapia experimental. As CTs embrionárias, CTs neurais, CTs mesenquimais obtidas de cordão umbilical e a medula óssea e CTs pluripotentes induzidas, também conhecidas como iPSCs, do inglês *induced pluripotent stem cells*, que são obtidas a partir de células somáticas reprogramadas geneticamente ¹⁸.

As pesquisas feitas nos últimos 5 anos, usaram diferentes tipos de CTs e diferentes modelos animais, alternando rotas de entrega e mecanismos terapêuticos ¹⁹.

No teste com CTs neuronais embrionárias murinas, utilizou-se o modelo animal B6C3 de camundongos transgênicos e a administração foi feita por meio de injeção estereotáxica bilateral intra-hipocampal¹⁹. O mecanismo terapêutico empregado consistiu na modulação da resposta inflamatória e foram observados resultados iniciais após 10 semanas de intervenção¹⁹. Verificou-se uma migração significativa das células doadoras, com 14,6% de neurônios, 36,2% de astrócitos e 28,5% de diferenciação fenotípica em oligodendrócitos¹⁹. Houve uma melhora na memória espacial, avaliada por meio do labirinto aquático de Morris, e uma diminuição na expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e de TNF- α ; entretanto, não foram observadas alterações nos níveis de A β ¹⁹.

O estudo que utilizou CTs neuronais embrionárias humanas, a entrega das células foi realizada por meio da injeção estereotáxica intraventricular bilateral, no modelo NSE-APPswe de camundongos transgênicos, com o objetivo de modular a resposta imune inflamatória e a atividade da micróglia, bem como proteger contra a neurotoxicidade causada pela placa de A β ¹⁹. Após 7 semanas, observou-se uma extensa migração das células doadoras, sendo que 80% das células mantiveram o fenótipo do SNC¹⁹. Houve uma melhora na memória espacial, redução dos níveis de tau fosforilada, placas A β , astrogliose e apoptose, além de uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias¹⁹. Também foi observado um aumento nos níveis de neurotrofina cerebral e na densidade sináptica no hipocampo¹⁹.

Além disso, foram realizados mais dois testes utilizando CTs neuronais embrionárias¹⁹. No modelo Tg2576 de camundongos transgênicos, foi feita a injeção estereotáxica intra-hipocampal bilateral com $2,5 \times 10^5$ células¹⁹. O mecanismo terapêutico utilizado visava fornecer suporte neurotrófico para a neurogênese endógena e conectividade sináptica¹⁹. Após 5 semanas de intervenção, as células doadoras foram observadas na região do giro denteado, sendo 70% neurônios e 20% com diferenciação fenotípica em astrócitos¹⁹. Houve uma melhora na memória espacial, aumento da neurogênese endógena no giro denteado e redução nos níveis de A β ¹⁹. No modelo 3xTG-AD, uma injeção estereotáxica intra-hipocampal bilateral foi realizada com 1×10^5 células utilizando o mesmo mecanismo terapêutico¹⁹. Nesse caso, as células doadoras foram encontradas na sub-região do hipocampo CA1¹⁹. Houve sobrevivência celular, melhora na memória espacial (avaliada por meio do labirinto de Morris e da tarefa de reconhecimento de objetos novos- NOR), aumento nos níveis de proteínas sinápticas no hipocampo, tau solúvel, insolúvel e tau fosforilada, e níveis de A β_{40} e A β_{42} permaneceram inalterados¹⁹.

As CTs mesenquimais derivadas do sangue do cordão umbilical humano foram administradas em camundongos transgênicos do modelo APP/PS1¹⁹. Foram realizadas três injeções intra-hipocampais bilaterais com um intervalo de duas semanas entre cada uma delas¹⁹. O objetivo

do tratamento era modular a resposta inflamatória e a atividade da micróglia, além de possuir propriedades anti-amiloidogênicas¹⁹. Após 41 dias da primeira injeção, observou uma melhora na memória espacial, redução nos níveis de tau fosforilada e diminuição da expressão vascular de A β 40 e BACE-1 (beta-secretase 1) no córtex e hipocampo, além de uma redução nas citocinas pró-inflamatórias e um aumento na citocina anti-inflamatória IL-4¹⁹.

CTs mesenquimais derivadas da placenta humana foram utilizadas em camundongos que receberam uma infusão cerebral Ab₋₁₋₄₂, através de injeção intravenosa¹⁹. O objetivo foi fornecer suporte neurotrófico para a neurogênese endógena, além de modular a inflamação, a resposta imune da micróglia e ter um efeito anti-amiloidogênico¹⁹. Após duas semanas, os seguintes resultados foram observados: as células doadoras foram encontradas de forma limitada no hipocampo e não apresentaram diferenciação neuronal¹⁹. Houve uma melhora na memória espacial, uma redução nos níveis de APP cerebral (afasia progressiva primária) e BACE1 (beta-secretase 1) além de uma diminuição na atividade das enzimas β e γ -secretase¹⁹. Também foram observados níveis reduzidos de ativação de astrócitos e micróglia, uma atenuação na apoptose induzida por A β ₁₋₄₂ no hipocampo e um comprometimento da diferenciação endógena¹⁹. Além disso, houve uma redução na expressão das proteínas inflamatórias iNOS (óxido nítrico induzível sintase) e COX-2, bem como uma diminuição na expressão de várias citocinas pró-inflamatórias¹⁹.

CTs mesenquimais do cordão umbilical humano e as CTs mesenquimais derivadas da geleia de Warton foram administradas por meio de injeção estereotáxica intra-hipocampal em camundongos transgênicos do modelo B6C3-Tg, com o objetivo de modular a inflamação e a resposta imune da micróglia¹⁹. Após 4 semanas do procedimento, verificou-se a ausência das células doadoras, mas houve uma melhora na memória espacial¹⁹. Especificamente no grupo tratado com CTs mesenquimais derivadas da geleia de Warton, foram observados os seguintes resultados: aumento dos níveis de sinapsina 1 no hipocampo, redução na deposição de A β no hipocampo e diminuição nos níveis de A β ₄₀ e A β ₄₂ solúveis¹⁹. Além disso, houve um aumento no número de micróglia ativadas por M2, redução das citocinas pró-inflamatórias e aumento na citocina anti-inflamatória¹⁹.

As CTs mesenquimais derivadas do tecido adiposo humano, foram administradas nos modelos Tg2576 e 3xTg-AD por meio de injeção intravenosa¹⁹. Após 6 semanas, no grupo Tg2576, observou-se uma melhora na memória espacial¹⁹. No grupo 3xTg-AD, após 12 semanas, foram observados os resultados: as células doadoras foram encontradas no baço, fígado e pulmão, porém não foram detectadas no cérebro¹⁹. Houve uma redução no número e tamanho das placas A β ¹⁹. Na primeira semana, houve um aumento da densidade de

micróglia ativada no hipocampo, mas essa densidade diminuiu na semana 12¹⁹. Também foi observado aumento na micróglia de caráter fagocítico¹⁹. Em relação a resposta inflamatória, houve uma redução nas citocinas pró-inflamatórias nas primeira semana e um aumento nas citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TNF- β) na semana 12¹⁹. Em adição, houve um aumento nos níveis de enzimas responsáveis pela degradação do A β ¹⁹.

As CTs mesenquimais derivadas da medula óssea murinas foram aplicadas em modelos APP/PS1 por meio de injeção intravenosa¹⁹. Durante o período de 1 a 4 semanas, observou-se a presença das células doadoras no córtex cerebral, hipocampo, medula óssea, pulmão e fígado¹⁹. No entanto, não teve redução nos níveis totais de A β ¹⁹. Após 4 semanas, foi notado a deposição vascular da proteína pE3-Ab, bem como o aumento no número de placas A β com tamanho inferior a 50 micrômetros¹⁹. Também foi observada uma redução nos níveis de ativação de astrócitos e micróglia ramificada, assim como uma diminuição na presença de micróglia nos córtices cerebral e hipocampal¹⁹. Houve uma redução nos níveis de TNF- α no hipocampo, bem como nos níveis de IL-6, e um aumento nos níveis do receptor de prostaglandina PTGER no hipocampo¹⁹.

As CTs mesenquimais derivadas da medula óssea humanas foram aplicadas em camundongos com infusão cerebroventricular de A β ₁₋₄₂, utilizando injeção intravenosa¹⁹. Durante o experimento, observou-se a diferenciação neuronal das células doadoras no córtex entorrinal e no hipocampo¹⁹. Esses camundongos ainda apresentaram um melhor desempenho na memória de trabalho, como evidenciado pelo teste do labirinto de braços radiais¹⁹. Foi também observado uma atenuação dos efeitos prejudiciais na neurogênese, com a diferenciação neuronal ocorrendo no hipocampo em um período entre 2 e 4 semanas após o tratamento¹⁹. Os resultados mostraram também um aumento na expressão de proteínas de especificação neuronal, como a β -catenina e Ngn1¹⁹. Essas proteínas desempenham um papel importante no desenvolvimento e diferenciação neuronal¹⁹.

Precusores neuronais derivados de CTs pluripotentes induzidas (iPSCs) humanas foram utilizados em camundongos transgênicos do modelo PDAPP¹⁹. Essas células foram aplicadas por meio de injeção estereotáxica intra-hipocampal¹⁹. O objetivo era promover a regeneração das redes neuronais esgotadas¹⁹. Após 2 semanas do procedimento, observou-se uma melhora na memória espacial nos camundongos tratados¹⁹. Após 45 dias, foram observados resultados ainda mais promissores, incluindo aprimoramento da memória espacial, sobrevivência das células doadoras e diferenciação neuronal no hipocampo¹⁹. As células doadoras expressaram marcadores neuronais colinérgicos e GABAérgicos, indicando a aquisição de fenótipos neuronais específicos¹⁹.

Diversos estudos pré-clínicos sobre terapias com CTs para a DA apresentaram resultados inconsistentes, o que dificultaram a progressão dessas terapias para ensaios clínicos em humanos ¹⁹. No entanto, evidências de segurança e eficácia de terapias baseadas no uso de CTs mesenquimais em modelos animais, juntamente com sua facilidade de manuseio e isolamento, deram suporte à realização de vários ensaios clínicos humanos ¹⁹.

Um recente ensaio clínico de fase 1 avaliou a segurança e tolerabilidade de CTs mesenquimais alogênicas derivadas de sangue do cordão umbilical humano, que foram injetadas intracranianamente em pacientes com DA ²⁰. O estudo incluiu nove pacientes com a doença provável, dividido em grupos de baixa dose a alta dose de CTs mesenquimais ²⁰. No entanto, ao longo de um período de acompanhamento de 24 meses, o transplante de células não foi capaz de retardar o declínio cognitivo, conforme medido pela Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer ²⁰. Além disso, não foram observadas alterações significativas na patologia ²⁰. Os pesquisadores sugerem que isso pode ser devido, em parte, à dependência da neuroimagem em vez de análises bioquímicas mais sensíveis realizadas post-mortem em estudos com animais ²⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme o número de casos de pessoas acometidas pela DA continua a aumentar, torna-se cada vez mais importante expandir e aperfeiçoar os estudos sobre as formas terapêuticas que possam reduzir os danos causados pela doença. Atualmente as opções terapêuticas são limitadas e não oferecem uma cura definitiva. As terapias baseadas no uso das CTs apresentaram resultados promissores, mostrando melhora na memória espacial, redução das placas β -amiloides e inflamações.

Entretanto, apesar dos avanços em testes pré-clínicos, o tratamento ainda apresenta muitas lacunas e obstáculos a serem superados e são necessários mais ensaios para estabelecer a segurança e eficácia destes testes em humanos, assim como ferramentas confiáveis de diagnóstico.

A colaboração entre pesquisadores, profissionais da saúde, pacientes e cuidadores é fundamental para avançar na compreensão e no tratamento. É preciso investimento contínuo em pesquisa e políticas de saúde que priorizem o cuidado e o suporte aos pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

1. Smith MDC. Doença de Alzheimer. *Braz J Psychiatry*. 1999;21(2).
2. Alves B. Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento. *Biblioteca Virtual em Saúde MS*.
3. Ferreira ABT, Pires FFR, Fontenele RP, Benito LAO. Mortalidade pela Doença de Alzheimer no Brasil Entre 2000 a 2013. *Acta de Ciências e Saúde*. 2016;1(1):1-16.
4. Reimer DN. Doença de Alzheimer e as opções de tratamento medicamentoso. *Rev Neurologica*. 2020.
5. Minett TS, Bertolucci PH. Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer. *Rev Neurociências*. 2000;8(1):11-14.
6. Militão AD, Barros AM. Doença de Alzheimer: Genética e novos avanços. *Rev Temas em saúde*. 2017;17(1):262-280.
7. Freire DS, Silva AS, Borin FY. A fisiopatologia da doença de alzheimer. *Rev Terra & Cultura*. 2022;38:237-251.
8. Souza ES, Santos AMS, Silva ADD. Doença de alzheimer: Abordagem sobre a fisiopatologia. *Rev Episteme Transversalis*. 2021;12(2):356-81.
9. Falco AD, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. *Rev Química Nova*. 2016;39(1).
10. Delanogare E, Flores D, Souza RM, Souza LD, Moreira EL. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. *Rev de Ciências da Saúde*. 2019;31(1):84-106.
11. Inouye K, Oliveira GH. Avaliação Crítica do Tratamento Farmacológico Atual para Doença de Alzheimer. *Rev infarma*. 2004;15:11-12.
12. Barbosa FO, Assis GB, Araújo LV, Pinheiro MJ, Lemos GD, Maia CS, et al. Doença de Alzheimer e o uso de memantina: Uma revisão da literatura. *Brazilian Journals of Health Review*. 2020;3(2):2415-2425.
13. Cirne-Lima EO. Células-tronco. *Rev HCPA*. 2007;27(3):66-73.
14. Souza VF, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. *Rev de Ciências Médicas e Biológicas*. 2003;2(2).
15. Filho ST, Treichel TL, Junior JS, Rosa MB, Dalmolin F, Brun MV. Células Tronco Mesenquimais Adultas: Características e Aplicações Experimentais em Animais. *Rev de Veterinária e Zootecnia*. 2013;20.
16. Monteiro BS, Neto NMA, Carlo RJD. Células-tronco mesenquimais. *Rev Ciência Rural*. 2010;40(1).
17. Pessoa MG, Ferraz CR, Albuquerque EL, Barroso JD, Vilar LG, Barros LL, et al. O potencial terapêutico das células-tronco na Doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*. 2023;12(5).
18. Han F, Bi J, Qiao L, Arancio O. Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1266:39–55.

19. Duncan T, Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017;8(1).

20. Karvelas N, Bennett S, Politis G, Kouris NL, Kole C. Advances in stem cell therapy in Alzheimer's disease: a comprehensive clinical trial review. *Stem Cell Investg*. 2022;9(2).

CONTATO

Alanys Caraça Raymundo: nanycaraca@gmail.com