

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO: UMA BREVE REVISÃO

Patrícia de Carvalho Ribeiro ^{1*}

Daniel Mendes Filho ^{2*}

Niege Silva Mendes ³

Wellington Francisco Rodrigues ⁴

Camila Botelho Miguel ⁵

Ricardo Cambraia Parreira ⁶

Resumo: As células-tronco mesenquimais (MSCs) são um subtipo células-tronco adultas multipotentes, obtidas das mais variadas fontes teciduais e com amplo potencial terapêutico. Suas características importantes são a capacidade de diferenciação, secreção de fatores parácrinos (como moléculas imunomodulatórias e fatores tróficos), habilidade de homing e baixa imunogenicidade. Dessa forma, as MSCs representam uma promissora estratégia de terapia celular, para diversas doenças, como as cardíacas, neurológicas, articulares, entre outras. Tendo em vista a importância do estudo sobre MSCs, essa pesquisa abrange uma revisão da literatura sobre o tema, e aborda a definição de MSCs, suas características, subtipos, e exemplos de possíveis aplicações terapêuticas.

Palavras-chave: Células-Tronco. Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos. Medicina Regenerativa

Introdução

Células-tronco mesenquimais (MSCs), muitas vezes denominadas células estromais mesenquimais, são um subtipo de células-tronco adultas multipotentes, localizadas de forma acoplada à parede de vasos sanguíneos (MEIRELLES, CAPLAN,

¹ Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto-SP, Brasil; Instituto Nanocell, Divinópolis-MG, Brasil; Mestre; e-mail: pat_c_r@hotmail.com.

² Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, Brasil; Instituto Nanocell, Divinópolis-MG, Brasil; Mestre; danielmfsan@hotmail.com.

³ Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP, Brasil; Doutor; e-mail: niege.mendes@hotmail.com.

⁴ Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, Brasil; Doutor; e-mail: wellington.frodrigues@hotmail.com.

⁵ Laboratório Morfofuncional, Centro Universitário de Mineiros-UNIFIMES, Mineiros, GO, Brasil; Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, Brasil; Doutor; e-mail: camilabmiguel@hotmail.com.

⁶ Pós-Graduação em Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil; Instituto Nanocell, Divinópolis-MG, Brasil; Mestre; e-mail: rcparreira2@hotmail.com.

***Autores contribuíram igualmente.**

NARDI, 2008). As MSCs podem ser encontradas e isoladas de fontes bem diversas que vão da medula óssea, ao sangue menstrual – além de incluir o tecido adiposo e a polpa dentária, entre outras fontes (WANG et al, 2004; PIERDOMENICO et al, 2005; MEIRELLES, CHAGASTELLES, NARDI, 2006; MUSINA, 2008). Para que seja classificada como MSC, a célula deve apresentar marcação positiva para CD105, CD73 e CD90 e marcação negativa para CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79 ou CD19 e HLA-DR; além disso, deve possuir capacidade de diferenciação em osteoblastos, condrócitos e adipócitos e aderência ao plástico sob condições de cultura padrão (KEATING, 2006; HORWITZ et al, 2005; DOMINICI et al, 2006).

A diversidade de origem das MSCs equipara-se a sua ampla aplicabilidade na terapia celular. Há estudos pré-clínicos e clínicos envolvendo o tratamento com tais células para diversos tipos de disfunções cardíacas, neurológicas, ósseas, entre outras (OLIVEIRA et al, 2015; BUTLER et al, 2017; DÍEZ-TEJEDOR et al, 2014; LAMO-ESPINOSA et al, 2016, LIANG et al, 2017; GLASSBERG et al, 2016).

Após anos de investigação, pode-se dizer resumidamente que o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais baseia-se em grande parte na sua capacidade diferenciadora, no conjunto de fatores parácrinos (secretoma) que elas produzem (CAPLAN e CORREIA, 2011) e na sua notável habilidade de “homing”, ou seja, capacidade de migrar para locais com injúria tecidual quando infundidas sistemicamente (KARP, LENG-TEO, 2009).

Devido à característica multipotente, as MSCs apresentam ampla capacidade de diferenciação tanto *in vitro*, quanto *in vivo*. Além de se diferenciarem em condrócitos, adipócitos e osteoblastos, trabalhos têm demonstrado que elas apresentam ainda potencial de originarem cardiomiócitos (LU et al, 2014), hepatócitos (SATO et al, 2005), células esteroideogênicas (YAZAWA et al, 2011), células musculares esqueléticas (DING et al, 2016), células musculares lisas (WENDAN et al, 2016), neurônios motores (YOUSEFI et al, 2017), células endoteliais (TANCHAROEN et al, 2016), entre outros tipos celulares.

A capacidade diferenciadora das MSCs é dependente tanto de condições intrínsecas da célula, quanto do microambiente em que se encontram. Diferenças nas taxas de diferenciação podem ser observadas até mesmo entre MSCs originadas de tecidos distintos (ROSSINI et al, 2011).

Para que ocorra o processo de diferenciação, as células-tronco respondem a fatores estimuladores e inibidores aos quais são submetidas e através da inibição e/ou ativação de determinadas vias moleculares, as MSCs originam novas células tecido-específicas (ALMALKI, AGRAWAL, 2016). Dessa forma, a possível manipulação e controle de vias moleculares tornam-se extremamente atraentes para a terapia celular.

No que diz respeito ao secretoma produzido pelas MSCs, diversos trabalhos têm demonstrado que as moléculas bioativas secretadas por tais células representam a principal justificativa para seu uso terapêutico (ROSSINI et al, 2011; YAO et al, 2015; TOGEL et al, 2007). Entre os fatores parácrinos responsáveis pelos resultados benéficos envolvendo as MSCs, estão fatores pró-angiogênicos, anti-fibróticos, anti-apoptóticos e imunomoduladores (TOGEL et al, 2007; LI et al, 2008; ROSSINI et al, 2011; WU et al, 2017; LEIJS et al, 2012).

Além da secreção de fatores imunomoduladores, as MSCs podem também responder à presença de citocinas encontradas no microambiente em que se localizam (LEIJS et al, 2012). Tais células parecem ainda modular o sistema imune através do contato célula-célula, o qual ativaria vias moleculares (HERMANKOVA et al, 2016), levando a supressão ou estimulação de células imunes.

A habilidade de homing é também característica relevante das MSCs. Quando transplantadas em diversos modelos de lesão, as células injetadas são observadas posteriormente no local em que foi gerado o dano tecidual, demonstrando que apresentam capacidade de migrar até a região em que são necessárias (TOYOSHIMA et al, 2015; CHEN et al, 2015). Tal migração é ocasionada devido à presença de citocinas na região lesada, que geram efeito quimioatraente, além da presença de receptores nas MSCs para quimiocinas, proteínas de matriz extracelular e para ligantes nas células endoteliais, os quais contribuem para a transmigração das células pelo endotélio (STEINGEN et al, 2008; RÜSTER et al, 2006).

Embora sejam observados bons resultados com o uso das MSCs para o tratamento de diversas enfermidades (LIANG et al, 2017; GLASSBERG et al, 2016), nem sempre é possível alcançar melhora considerável para o quadro dos pacientes tratados. Diante de tamanho potencial terapêutico, há grande expectativa

envolvendo técnicas que otimizem a capacidade das MSCs em gerar efeitos benéficos nos mais variados tipos de doenças.

Desenvolvimento

Como descrito anteriormente, as MSCs podem ser extraídas das mais diversas fontes. Dentre elas: células-tronco mesenquimais de medula óssea (*bone marrow mesenchymal stem cells*, bmMSCs); de sangue do cordão umbilical (*umbilical cord blood-mesenchymal stem cells*, ucMSCs); tecido adiposo (*adipose tissue mesenchymal stem cells*, aMSCs) e sangue menstrual (*menstrual blood mesenchymal stem cells*, mbMSCs) (PARREIRA et al, 2015). A seguir descrevem-se essas fontes citando exemplos de pesquisas envolvendo MSCs extraídas de cada uma delas.

Células-tronco mesenquimais medula óssea (bmMSCs)

A medula óssea foi o local a partir do qual as MSCs foram isoladas pela primeira vez, em 1966 (FRIEDENSTEIN et al, 1966). Anos depois, essas células foram analisadas a fundo quanto ao seu papel no organismo e houve seu isolamento a partir da medula óssea humana (CAPLAN et al, 1991; FRIEDENSTEIN et al, 1970; OWEN, 1988; PITTENGER et al, 1999). Além de ser a fonte primária, até hoje a medula óssea continua sendo a fonte mais utilizada de MSCs em trabalhos envolvendo terapia celular experimental (Figura 1A), devido à facilidade de isolamento bem como ao maior conhecimento acumulado ao longo dos anos de estudo sobre bmMSCs (HASS et al, 2011; MENDES FILHO, 2017).

Exemplos de terapias experimentais envolvendo bmMSCs

A doença de Alzheimer, caracterizada por uma perda progressiva de memória e distúrbios cognitivos, é a doença neurodegenerativa mais comum do mundo além de apresentar incidência crescente devido ao gradual envelhecimento da população global. Por isso, muitas pesquisas têm buscado tratamentos mais eficazes ou mesmo curativos para essa doença (Figura 1A). A fim de avaliar o potencial

terapêutico de bmMSCs na doença de Alzheimer, Matchynski-Franks e colaboradores injetaram essas células em camundongos 5xFAD (um modelo animal da doença). Elas foram injetadas nos ventrículos laterais e/ou no hipocampo. Dez dias após o transplante, esses camundongos passaram por testes motores, comportamentais sendo em seguida eutanasiados para análises histológicas.

Os animais apresentaram melhora significativa das funções cognitivas e motoras, além de redução na quantidade de placas β -amilóides (cujo acúmulo nos neurônios leva à morte celular e prejuízo da função sináptica característicos da doença de Alzheimer). Ademais, não houve qualquer efeito colateral, o que indica a aplicabilidade clínica das bmMSCs na doença de Alzheimer (MATCHYNSKI-FRANKS et al, 2016).

Di et al (2017) testaram a capacidade terapêutica de bmMSCs sobre lesões no epitélio da córnea de camundongos com diabetes tipo 1. Esse tipo de lesão em indivíduos diabéticos costuma ser de difícil cicatrização, em parte, devido a uma inflamação crônica. Dois dias depois de receberem o transplante local de bmMSCs os animais foram eutanasiados e tiveram as córneas analisadas.

As bmMSCs promoveram a cicatrização das córneas por meio de indução da ativação de macrófagos pela via alternativa, estimulação mitótica sobre células-tronco da córnea e modulação da resposta imune (efeito do secretoma). Esse efeito antiinflamatório baseou-se principalmente na atividade do fator de necrose tumoral- α estimulador de proteína/gene 6 (TSG-6) (DI et al, 2017).

Células-tronco mesenquimais de sangue do cordão umbilical (ucbMSCs)

As células-tronco mesenquimais de cordão umbilical representam outra fonte bastante estudada dentre as MSCs (Figura 1B). O primeiro relato na literatura que sugeriu a presença das MSCs no sangue de cordão umbilical foi feito por Prindull e colaboradores em 1987 (PRINDULL et al, 1987). Posteriormente, as células foram mais bem caracterizadas por Erices e colaboradores (2000), os quais demonstraram que elas eram aderentes em cultura, com morfologia semelhante a fibroblastos e ainda expressavam marcadores de MSCs (ERICES et al, 2000).

A importância das ucbMSCs também está relacionada à possibilidade de criopreservação do cordão umbilical em laboratórios específicos, para que, se

necessário no futuro, o material possa ser utilizado como fonte de células tronco autólogas para transplante (PARREIRA et al, 2015).

Exemplos de terapias experimentais envolvendo ucbMSCs

As ucbMSCs têm sido utilizadas como terapia celular em diversos tipos de doenças (Figura 1B) (LEE et al, 2015; PARK et al, 2015, KIM et al, 2015; PETERS et al, 2015). Em modelo experimental de hipertensão arterial pulmonar (HAP) induzida em ratos, as ucbMSCs foram transplantadas por via intravenosa (veia jugular externa), deslocaram-se até os pulmões e ocasionaram melhora no quadro hipertensivo pulmonar, evidenciado por queda na média de pressão ventricular direita, redução na hipertrofia do ventrículo direito e redução no espessamento da parede medial da artéria pulmonar (LEE et al, 2015). Além disso, no grupo de animais que recebeu o transplante das ucbMSCs, houve redução na produção de citocinas inflamatórias, o que contribuiu também para a melhora do quadro dos animais estudados.

Park e colaboradores (2015) também avaliaram o potencial terapêutico das ucbMSCs. Para tanto, os pesquisadores administraram diretamente no tecido cerebral de ratos, as ucbMSCs em modelo induzido de isquemia cerebral (PARK et al, 2015). Na isquemia cerebral, devido à oferta insuficiente de oxigênio, podem ocorrer alterações motoras, comportamentais, além de morte celular na região de lesão. O grupo que recebeu o transplante apresentou melhora nos parâmetros comportamentais estudados, além de redução da área isquêmica. Ademais, foi observado que as ucbMSCs promoveram angiogênese e secretaram fatores angiogênicos e de reparação do tecido.

Os autores do trabalho atribuíram os resultados terapêuticos destas células-tronco principalmente pela sua capacidade de secreção e/ou de estimulação de produção pelas células locais de fatores e citocinas que promoveram a recuperação observada nos animais estudados.

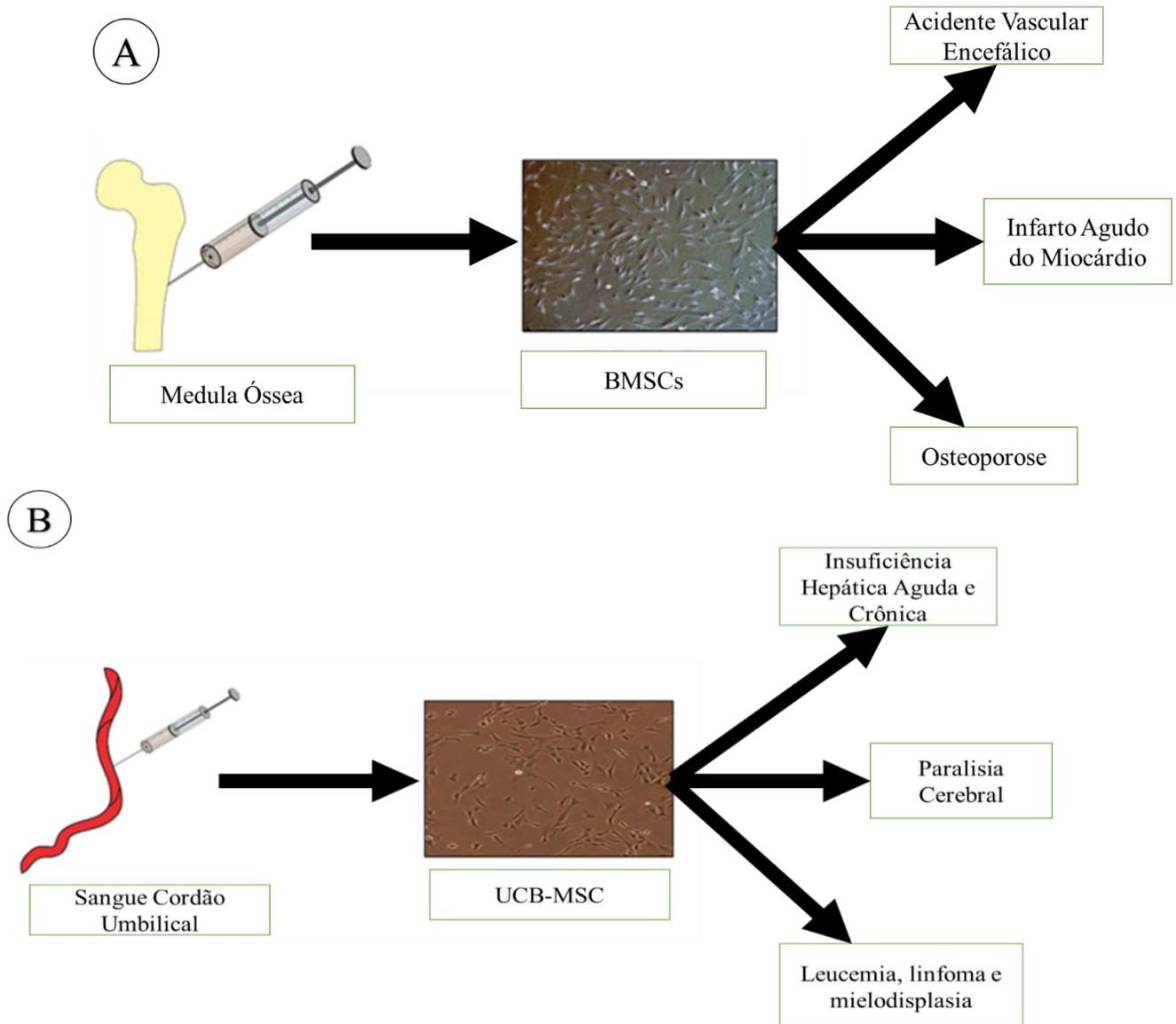


Figura 1: Células-tronco derivadas de: A) Medula Óssea (em inglês, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells – BMSCs) e B) Sangue de Cordão Umbilical (em inglês, Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells – UCB-MSC) com alguns exemplos de terapias experimentais com essas células. Modificado de Sousa, et al., 2014.

Células-tronco mesenquimais de tecido adiposo (aMSCs)

As células-tronco mesenquimais de tecido adiposo (aMSCs) estão dentre as mais estudadas, principalmente pelo fato desse tecido ser abundante e de fácil acesso, quando comparado às demais fontes de MSCs (PARREIRA et al, 2015). O primeiro a desenvolver a técnica de isolamento das aMSCs foi Rodbell, em 1964, quando o pesquisador fragmentou em pequenos pedaços o tecido adiposo obtido de

ratos, submeteu o material à digestão com colagenase tipo I à 37°C e, em seguida, foi realizada a centrifugação. O sobrenadante representava a fração que continha as aMSCs (Figura 2A), enquanto o pellet continha as demais células, como as da linhagem hematopoiética (RODBELL, 1964). Posteriormente a realização desse protocolo, as células poderiam ser mantidas em cultura. Da mesma maneira que as bmMSCs, as aMSCs apresentam potencial multipotente e a morfologia característica de células semelhantes a fibroblastos.

Exemplos de terapias experimentais envolvendo aMSCs

Lesões agudas no fígado podem ocorrer por uma série de fatores, incluindo infecções virais, consumo excessivo de álcool, doenças autoimunes e genéticas e uso de medicamentos (como a utilização de altas doses da droga acetaminofeno, por exemplo) (LEE et al, 2011; SALAMONE et al, 2013). O quadro pode evoluir para coagulopatia, edema cerebral e falência múltipla dos órgãos. Dada a importância de seu estudo, Salamone e colaboradores (2013) avaliaram o potencial terapêutico das aMSCs na doença hepática.

Para tanto, a lesão tecidual foi induzida em ratos por meio do uso da droga acetaminofeno e 2 horas após a indução, as aMSCs foram injetadas por via intravenosa (SALAMONE et al, 2013). Nos animais que receberam o transplante, houve redução das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), além de redução também nos níveis de protrombina. Ademais, não foi observada a presença de alguns parâmetros relacionados à lesão hepática, como alterações nos níveis de amônia plasmática e encefalopatia.

O transplante celular foi capaz também de aumentar a expressão de dois fatores de regeneração de hepatócitos (ciclina D1 e antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA)). Os resultados sugerem, portanto, o efeito reparar dessas células para o tratamento de doença hepática.

Zorzi e colaboradores (2015) avaliaram o efeito do transplante de aMSCs na regeneração da cartilagem articular (Figura 2A) (ZORZI et al, 2015). O número de pacientes com lesões nas articulações, principalmente envolvendo os joelhos, tem aumentado na atualidade, particularmente em pacientes jovens. Para o estudo, as células foram obtidas de mulheres submetidas à lipoaspiração por objetivos

estéticos. As aMSCs foram então mantidas em cultura e preparadas para serem implantadas no local de lesão induzida na cartilagem articular do joelho de ovelhas, utilizadas como modelo animal do trabalho. As ovelhas foram eutanasiadas após 6 meses do procedimento cirúrgico.

Como resultado, foi observada melhora superior na recuperação tecidual nos animais que receberam o implante com as aMSCs, quando comparadas às que não receberam as células (grupo controle). Além disso, alterações degenerativas no osso subcondral estavam mais evidentes nos animais do grupo controle do que no grupo que recebeu o tratamento com as aMSCs.

Células-tronco mesenquimais de sangue menstrual (mbMSCs)

Considerando a intensa angiogênese e divisão celular que ocorrem durante a fase proliferativa do ciclo menstrual, Meng e colaboradores (2007) hipotetizaram a existência de algum tipo de célula tronco no endométrio, a qual poderia estar presente no sangue menstrual. A partir de amostras cedidas por doadoras saudáveis, esses pesquisadores conseguiram isolar e caracterizar as mbMSCs (Figura 2B), também conhecidas por células regenerativas endometriais. Essas células demonstraram elevada capacidade de proliferação (quando comparadas a outras MSCs) e potencial de se diferenciarem em várias células funcionais, como cardiomiócitos, células pancreáticas, osteócitos e hepatócitos. Além disso, dentre todas as fontes de MSCs, a coleta a partir de sangue menstrual é a menos invasiva (MENG et al, 2007; PARREIRA et al, 2015).

Exemplos de terapias experimentais envolvendo mbMSCs

A fibrose hepática é uma consequência relativamente comum de várias doenças hepáticas crônicas. Nesses casos, o tratamento baseia-se em geral no transplante ortotópico de fígado. Por conseguinte, além da dificuldade em conseguir um doador, o transplantado deve passar por tratamento imunossupressivo ao longo da vida. Para testar a eficácia das mbMSCs no tratamento desse quadro hepático, Chen e colaboradores (2017) transplantaram mbMSCs em camundongos com fibrose hepática (Figura 2B) causada por tetracloreto de carbono (CCl₄). Análises

bioquímicas e histopatológicas executadas duas semanas depois da administração das células revelaram que elas migraram para os sítios de lesão hepática, reduziram significativamente o depósito de colágeno (característico do processo de fibrose) e melhoraram a função do fígado (CHEN et al, 2017).

A falência ovariana prematura (FOP), caracterizada pela incapacidade dos ovários em produzir hormônios e liberar ovócitos, pode ser um dos efeitos colaterais em mulheres submetidas à quimioterapia para tratamento de câncer. Levando em conta a facilidade de se obter e cultivar mbMSCs, Wang e colaboradores (2017) testaram os benefícios do uso dessas células na FOP. Para tanto, foram utilizados camundongos fêmeas. Esses animais foram injetados com cisplatina intraperitoneal por 7 dias, após os quais receberam mbMSCs via intra venosa.

Ao longo de uma semana pós-administração de mbMSCs, os níveis de hormônios estradiol e FSH foram avaliados e, ao fim de uma semana, os animais foram eutanasiados e seus ovários extraídos para análise. As fêmeas tratadas apresentaram normalização nos níveis dos hormônios sexuais bem como aumento no número de folículos ovarianos – o que indica um efeito reparador das mbMSCs sobre esse órgão (WANG et al, 2017).

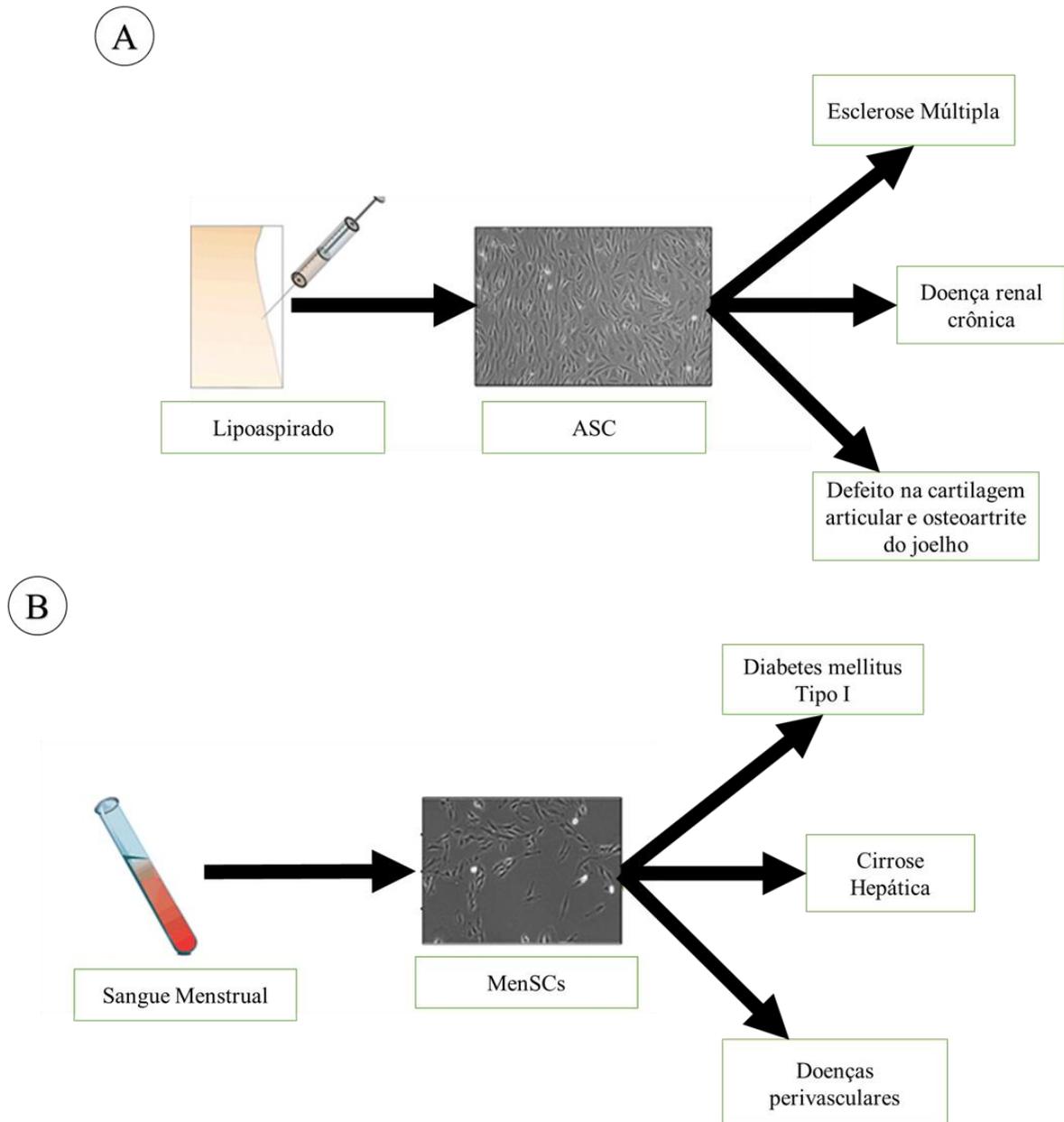


Figura 2: Células-tronco derivadas de: A) Lipoaspirado (em inglês, Adipose-derived Stem Cells – ASCs) e B) Sangue Menstrual (em inglês, Menstrual blood Stem Cells – MenSCs) com alguns exemplos de terapias experimentais com essas células. Modificado de Sousa, et al., 2014.

Considerações finais

Por serem livres de dilemas éticos, relativamente fáceis de cultivar, possuírem várias fontes possíveis de onde podem ser isoladas, baixa imunogenicidade e nenhum risco de formação de teratomas, as MSCs apresentam

menos limitações de uso quando comparadas às células-tronco embrionárias e às células-tronco pluripotentes induzidas (IPSs) (BAHAT-STROOMZA et al, 2009; MENDES FILHO, 2017; WEI et al, 2013). Portanto, as MSCs são fortes candidatas a protagonistas no campo da medicina regenerativa, já sendo empregadas em diversos ensaios clínicos (tabela 1). Por fim, o impacto de seu uso clínico daria-se também na redução de gastos com tratamento de doenças crônicas, neurodegenerativas, lesões da medula espinhal, doenças cardiovasculares, diabetes e etc. (PARREIRA et al, 2015).

Tabela 1: Exemplos de ensaios clínicos envolvendo MSCs

Tipo de MSC	Título do estudo	Doença tratada	Número de pacientes envolvidos	NCT
bmMSCs	Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for chronic ischemic stroke	Acidente vascular encefálico (AVC)	40	NCT02564328
bmMSCs	Transplantation Efficacy of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells With Intensive Atorvastatin in AMI Patients	Infarto agudo do miocárdio	124	NCT03047772
bmMSCs	Clinical trial of intravenous infusion of fucosylated bmMSCs in patients with osteoporosis	Osteoporose	10	NCT02566655
ucbMSCs	UC-MSc Infusion for HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure	Insuficiência hepática	261	NCT02812121
ucbMSCs	Safety And Effectiveness Of Cord Blood Stem Cell Infusion For The Treatment Of Cerebral Palsy In Children	Paralisia cerebral	40	NCT01072370
ucbMSCs	New York Blood Center National Cord Blood Program	Leucemia, linfoma e mielodisplasia	5000	NCT00212407
aMSCs	Multi-center study safety of adipose derived mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis	Esclerose múltipla	100	NCT02326935
aMSCs	Clinical Trial to Compare ReJoin™ to Sodium Hyaluronate Injection for Knee Osteoarthritis Cartilage Defects	Defeito na cartilagem articular e osteoartrite do joelho	28	NCT02855073
aMSCs	Senescence in Chronic Kidney Disease	Doença renal crônica	20	NCT02848131
mbMSCs	Human mbMSCs transplantation in treating type 1 diabetic patients	Diabetes mellitus tipo 1	50	NCT01496339
mbMSCs	Human menstrual blood derived mesenchyma stem cells for patients with liver cirrhosis	Cirrose hepática	50	NCT01483248
mbMSCs	Phase I/II Trial of Endometrial Regenerative Cells (ERC) in Patients With Critical Limb Ischemia	Doenças perivasculares	15	NCT01558908

Fonte: <https://clinicaltrials.gov>

Referências

ALMALKI, S. G.; AGRAWAL, D. K. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. **Differentiation**, v. 92, n. 1-2, p. 41-51, 2016.

BAHAT-STROOMZA, M. et al. Induction of adult human bone marrow mesenchymal stromal cells into functional astrocyte-like cells: potential for restorative treatment in Parkinson's disease. **J Mol Neurosci**, v. 39, n.1-2, p. 199-210, 2009.

BUTLER J. et al. Intravenous Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Nonischemic Cardiomyopathy: Safety and Efficacy Results of a Phase II-A Randomized Trial. **Circ Res**, v. 120, n. 2, p. 332-340, 2017.

CAPLAN, A. L.; CORREA, D. The MSC: an injury drugstore. **Cell Stem Cell**, v. 9, n. 1, p. 11-15, 2011.

CAPLAN, A.L. Mesenchymal stem cells. **J Orthop Res**, v.9, n.5, p.641-650, 1991.

CHEN Y. B. et al. Spinal cord injury in rats treated using bone marrow mesenchymal stem-cell transplantation. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 6, p. 9348-9354, 2015.

CHEN, L. et al. Human Menstrual Blood-Derived Stem Cells Ameliorate Liver Fibrosis in Mice by Targeting Hepatic Stellate Cells via Paracrine Mediators. **Stem Cells Transl Med**, v. 6, n. 1, p. 272-284, 2017.

DI, G. et al. Mesenchymal stem cells promote diabetic corneal epithelial wound healing through TSG-6-dependent stem cell activation and macrophage switch. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 58, n. 10, p. 4344-4354, 2017.

DÍEZ-TEJEDOR, E. et al. Reparative therapy for acute ischemic stroke with allogeneic mesenchymal stem cells from adipose tissue: a safety assessment: a

phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, pilot clinical trial. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 23, n. 10, p. 2694-2700, 2014.

DING, Z. et al. Galectin-1-induced skeletal muscle cell differentiation of mesenchymal stem cells seeded on an acellular dermal matrix improves injured anal sphincter. **Discov Med**, v. 21, n. 117, p. 331-340, 2016.

DOMINICI M. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, v. 8, n. 4, p. 315-317, 2006.

ERICES A., CONGET P., MINGUELL J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. **Br J Haematol**, v. 109, p. 235-242, 2000.

FRIEDENSTEIN, A. J.; CHAILAKHJAN, R. K.; LALYKINA, K. S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. **Cell Tissue Kinet**, v. 3, n. 4, p. 393-403, 1970.

FRIEDENSTEIN, A. J. et al. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. **J Embryol Exp Morphol**, v. 16, n. 3, p. 381-390, 1966.

GLASSBERG M. K. et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER): a phase I, safety, clinical trial. **Chest**, pii: S0012-3692(16)62462-5, 2016.

HASS, R. et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. **Cell Commun Signal**, London, v.9, n.1, p.12, 2011.

HERMANKOVA, B. et al. Suppression of IL-10 production by activated B cells via a cell contact-dependent cyclooxygenase-2 pathway upregulated in IFN- γ -treated mesenchymal stem cells. **Immunobiology**, v. 221, n. 2, p. 129-136, 2016.

HORWITZ EM, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, v. 7, n. 5, p. 393-395, 2005.

KARP, J. M.; LENG-TEO, G. S. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. **Cell Stem Cell**, v.4, n.3, p.206-216, 2009.

KEATING A. Mesenchymal stromal cells. **Curr Opin Hematol**, v.13, p. 419-425, 2006.

KIM D. H. et al. GDF-15 secreted from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells delivered through the cerebrospinal fluid promotes hippocampal neurogenesis and synaptic activity in an Alzheimer's disease model. **Stem Cells Dev**, v. 24, n. 20, p. 2378-2390, 2015.

LAMO-ESPINOSA, J. M. et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). **J Transl Med**, v. 14, n. 1, p. 246, 2016.

LEE A. M., LARSON A. M., STRAVITZ R. D. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. **Hepatology**, 2011.

LEE J. C. et al. Therapeutic Effects of Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium on Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. **J Pathol Transl Med**, v. 49, n. 6, p. 472-480, 2015.

LEIJS, M. J. et al. Effect of Arthritic Synovial Fluids on the Expression of Immunomodulatory Factors by Mesenchymal Stem Cells: An Explorative in vitro Study. **Front Immunol**, v. 3, p. 231, 2012.

Li L, Zhang Y, Li Y, Yu B, Xu Y, Zhao S, Guan Z. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates cardiac fibrosis associated with isoproterenol-induced global heart failure. **Transpl Int**, v.21, n.12, p.1181-1189, 2008.

LIANG J. et al. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases. **Int J Rheum Dis**, 2017.

LU, D.F. et al. Downregulation of HDAC1 is involved in the cardiomyocyte differentiation from mesenchymal stem cells in a myocardial microenvironment. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93222, 2014.

MATCHYNSKI-FRANKS, J. J. et al. Mesenchymal stem cells as treatment for behavioral deficits and neuropathology in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. **Cell Transplant**, v. 25, n. 4, p. 687-703, 2016.

MEIRELLES L. S., CAPLAN A. I., NARDI N. B. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. **Stem Cells**, v. 26, n. 9, p. 2287-2299, 2008.

MEIRELLES LS, CHAGASTELLES PC, NARDI NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. **J Cell Sci**, v. 119, p. 2204-2213, 2006.

MENDES FILHO, Daniel. **Diferenciação in vitro de células-tronco mesenquimais de ratos wistar em células neuron-like catecolaminérgicas**. 2017. 51 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas área 1- Bioquímica, Fisiologia e Farmacologia) – Instituto de Ciências Biológicas e Naturais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2017.

MENG, X. et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. **J Transl Med**, v. 5, p. 57, 2007.

MUSINA R. A. et al. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. **Bull Exp Biol Med**, v. 145, n. 4, p. 539-543, 2008.

OLIVEIRA L. F. et al. Priming Mesenchymal Stem Cells with Endothelial Growth Medium Boosts Stem Cell Therapy for Systemic Arterial Hypertension. **Stem Cells Int**, v, 2015, p. 685383, 2015.

OWEN, M. Marrow stromal stem cells. . **J Cell Sci Suppl**, v. 10, p. 63-76, 1988.

PARK H. W. et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve functional recovery through thrombospondin1, pantraxin3, and vascular endothelial growth factor in the ischemic rat brain. **J Neurosci Res**, v. 93, n. 12, p. 1814-1825, 2015.

PARREIRA, Ricardo Cambraia et al. Células-tronco mesenquimais adultas de diversas origens: uma visão geral multiparamétrica para aplicações clínicas. In: RESENDE, Rodrigo Ribeiro; SOCCOL, Carlos Ricardo. **Biotecnologia aplicada à saúde: fundamentos e aplicações- vol.2 (coleção biotecnologia aplicada à saúde, vol.2)**. São Paulo: Blucher, Cap.18. p. 746-813, 2015.

PETERS E. B. et al. Umbilical Cord Blood-Derived Mononuclear Cells Exhibit Pericyte-Like Phenotype and Support Network Formation of Endothelial Progenitor Cells In Vitro. **Ann Biomed Eng**, v. 43, n. 10, p. 2552-2568, 2015.

PIERDOMENICO L. et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. **Transplantation**, v. 80, n. 6, p. 836-842, 2005.

PITTENGER, M. F. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 143-147, 1999.

PRINDULL G. et al. CFU-F circulating in cord blood. **Blut**, v. 54, n. 6, p. 351-359, 1987.



RODBELL M. Localization Of Lipoprotein Lipase In Fat Cells Of Rat Adipose Tissue. **J Biol Chem**, v. 239, p. 753-755, 1964.

ROSSINI A. et al. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. **Cardiovasc Res**, v. 89, n. 3, p. 650-660, 2011.

RÜSTER B. et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. **Blood**, v. 108, n. 12, p. 3938-3944, 2006.

SALOMONE F. et al. Efficacy of adipose tissue-mesenchymal stem cell transplantation in rats with acetaminophen liver injury. **Stem Cell Res**, v. 11, n. 3, p. 1037-1044, 2013.

SATO Y. et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. **Blood**, v.106, p. 756-763, 2005.

SOUSA B. R. et al. Human adult stem cells from diverse origins: An overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications. **Cytometry Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology**, v. 85, n. 1, p. 43-77, 2014.

STEINGEN C. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. **J Mol Cell Cardiol**, v. 44, n. 6, p. 1072-1084, 2008.

TANCHAROEN W. et al. Differentiation of mesenchymal stem cells from human amniotic fluid to vascular endothelial cells. **Acta Histochem**, v. 119, n. 2, p. 113-121, 2016.

TOGEL F. et al. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 292, n. 5, p. F1626-35, 2007.



TOYOSHIMA A. et al. Intra-Arterial Transplantation of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Mounts Neuroprotective Effects in a Transient Ischemic Stroke Model in Rats: Analyses of Therapeutic Time Window and Its Mechanisms. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0127302, 2015.

WANG H. S. et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. **Stem Cells**, v. 22, n. 7, p.1330-1337, 2004.

WANG, Z. et al. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. **Stem Cell Res Ther**, v. 8, p. 11, 2017.

WEI, X. et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. **Acta Pharmacol Sin**, v.34, n. 06, p.747-754, 2013.

WENDAN Y. et al. BMSCs Interactions with Adventitial Fibroblasts Display Smooth Muscle Cell Lineage Potential in Differentiation and Migration That Contributes to Neointimal Formation. **Stem Cells Int**, v. 2016, p. 3196071, 2016.

WU, Q. et al. Comparison of the proliferation, migration and angiogenic properties of human amniotic epithelial and mesenchymal stem cells and their effects on endothelial cells. **Int J Mol Med**, 2017.

YAO Y. et al. Paracrine action of mesenchymal stem cells revealed by single cell gene profiling in infarcted murine hearts. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0129164, 2015.

YAZAWA T. et al. Differentiation of mesenchymal stem cells and embryonic stem cells into steroidogenic cells using steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1. **Mol Cell Endocrinol**, v. 336, p. 127-132, 2011.

YOUSEFI B. et al. Evaluation of motor neuron differentiation potential of human umbilical cord blood- derived mesenchymal stem cells, in vitro. **J Chem Neuroanat**, v. 81, p. 18-26, 2017.

ZORZI A. R. et al. Effect of Human Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells on the Regeneration of Ovine Articular Cartilage. **Int J Mol Sci**, v. 16, n. 11, p. 26813-26831, 2015.