

PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS DAS CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS DERIVADAS DE TECIDOS DENTAIS

RAFAELY FERREIRA SEVERO¹; RUAN SANTOS OLIVEIRA¹; STÉPHANIE
CARUCCIO BJÖRKNESJÖ¹; CAMILA PERELLÓ FERRÚA²; FERNANDA NEDEL²;
FLÁVIO FERNANDO DEMARCO³.

¹ Faculdade de Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas - *rafaelysevero@hotmail.com*

² Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas

³ Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas - *ffdemarco@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

Terapias baseadas em células tronco vem trazendo esperança para o tratamento de doenças terminais. Diferentes fontes de células tronco têm sido relatadas tanto de tecidos embrionários como adultos (CROZIER et al., 2012). Evitando preocupações éticas, as células tronco adultas podem ser obtidas através de procedimentos pouco ou não-invasivos (ROH et al., 2008). As células tronco mesenquimais (CTMs) vem trazendo esperança para o tratamento e prevenção de doenças imunes, incluindo diabetes mellitus do tipo I e esclerose múltipla, através da supressão das respostas imune adaptativa e inata.

As terapias alogênicas sugerem que as CTMs não são reconhecidas e destruídas pelo sistema imunológico do receptor, denotando um privilégio imunológico (MAHON et al., 2011). Além disso, estudos demonstram que as CTMs são capazes de suprimir as funções essenciais do sistema imunológico, tais como a proliferação de linfócitos T e a maturação de células dendríticas (ZHANG et al., 2009). Corroborando, assim, para a perspectiva de que as CTMs possam ser consideradas uma alternativa viável para o tratamento de doenças do sistema imunológico (INGLÊS E MAHON, 2011).

Sabe-se que as CTMs pós-natais podem ser isoladas a partir de diferentes sítios no interior da cavidade oral como a polpa dental, papila apical, ligamento periodontal e folículo dental. É relevante destacar que as CTMs derivadas do tecido pulpar dental são facilmente obtidas após a perda dental por exfoliação ou por extração sob indicação terapêutica (CHEN, et al. 2012). Além disso, as CTMs são capazes de auto renovação e diferenciação em múltiplas linhagens celulares, bem como, estão envolvidas na morfogênese de estruturas craniofaciais, incluindo ossos, cartilagem, musculatura, ligamentos, dentes e periodonto (NEDEL, et al., 2009). Assim, este estudo teve por objetivo analisar a literatura relacionada com as atividades imunossupressoras desempenhadas pelas CTMs derivadas de tecidos dentais, considerando a sua viabilidade para procedimentos médicos.

2. METODOLOGIA

Dados relevantes acerca das propriedades imunomodulatórias das CTMs de origem dental foram levantados a partir de artigos obtidos no National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), utilizando os seguintes descritores: imunossupressão, inflamação, auto-imunidade, linfócitos T, células tronco mesenquimais, células tronco da polpa dental e seus respectivos em inglês.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Analisando os dados publicados relacionados com as atividades imunossupressoras desempenhadas pelas CTMs derivadas de tecidos dentais, pode-se observar que CTMs são células multipotentes que possuem a capacidade de diferenciarem-se em osteoblastos, condrócitos, miócitos e adipócitos (KODE, et al., 2009). As CTMs tem se caracterizado pela ausência de expressão de MHC classe II e moléculas co-estimuladoras, (ENGLISH AND MAHON, 2011; TSE et al., 2003) sendo dotas da capacidade de inibir a proliferação dos linfócitos T, (GLENNIE et al., 2005) sem, contudo, afetar a produção de IFN- γ , gerando, assim, um microambiente inflamatório no qual as CTMs e as células T podem interagir (POLCHERT et al., 2008). Alguns estudos tem mostrado que a IFN- γ e/ou a interleucina 1 β (IL-1 β) são necessários para ativar as funções imunossupressoras das CTMs (REN et al., 2008). Além disso, as CTMs são protegidas do sistema complemento, contudo podem ser recrutadas por anafilatoxinas para os sítios de injúria, contribuindo para o reparo tecidual sem interferir com o processo de proteção imunológico contra agentes patológicos (SCHRAUFSTATTER et al., 2009)

Na polpa de dentes permanentes existem células com habilidade de diferenciar-se em múltiplas linhagens celulares e que possuem alta taxa de proliferação, conhecidas como células tronco da polpa dental (Dental Pulp Stem Cells - DPSCs) (DEMARCO et al., 2011). Tem sido observado que as DPSCs expressam TLR-3 e TLR4, que podem, na presença de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), controlar as suas propriedades imunomoduladoras (JIANG et al., 2006).

Dentes decíduos, exfoliados naturalmente, também têm uma população de células progenitoras multipotentes na sua polpa, as chamadas células tronco de dentes decíduos exfoliados humanos (Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth - SHEDs). Da mesma forma que as DPSCs, as SHEDs possuem potencial de diferenciação em múltiplas linhagens e altas taxas de proliferação *in vitro*. As SHEDs tem mostrado um efeito inibitório notável na produção de IL-17 e quando implantadas em um modelo animal de lúpus eritematoso sistêmico estas células mostraram efeitos significativos na regulação das células Treg e Th17, evitando respostas imunes (YAMAZA et al., 2010).

Estudos recentes em modelos animais têm fornecido resultados notáveis envolvendo as CTMs, incluindo a redução de sinais clínicos associados com a desmielinização na esclerose múltipla e na prevenção de lesões hepáticas decorrentes da diabetes mellitus tipo I. Hoje, a maioria das terapias baseadas em células são realizadas utilizando células tronco mesenquimais da medula óssea (BMMSCs) ou, mais recentemente, células tronco derivadas de tecido adiposo (ADSCs). Contudo, em transplantes envolvendo células tronco, seja autólogo ou alogênico, os tecidos dentários podem ser uma alternativa de fonte de células progenitoras multipotentes, pois os dentes são perdidos naturalmente durante a infância e comumente extraído por cirurgia oral (WADA et al., 2009). Outras vantagens das células tronco derivadas de tecidos dentais em comparação com BMMSCs, inclui uma forma de obtenção mais fácil, menos doloroso e mais eficazes no que diz respeito a capacidade de imunomodulação (YAMAZA et al., 2010). No entanto, deve-se considerar que CTMs de origem dental podem ser menos

proliferativas e mais restritas quanto ao seu potencial de diferenciação, uma vez que tecidos dentais têm menores taxas de auto-renovação e remodelação. O uso clínico de células tronco autólogas odontológicas requer mais estudos, a fim de melhorar as suas condições de cultivo e taxas de proliferação (TOMIC et al., 2011).

4. CONCLUSÕES

Considerados como uma futura fonte de células tronco mesenquimais, os tecidos dentais são facilmente acessados, proporcionando rendimentos dignos de células com aplicações potenciais em terapia celular e engenharia tecidual. Conhecidas como responsáveis pela renovação de tecidos e regeneração, descobertas recentes têm sugerido que as células tronco derivadas de estruturas dentais possuem propriedades imunomoduladoras, tornando-se um produto comercialmente viável para combater a inflamação e prevenir a auto-imunidade. Em comparação com a medula óssea, tecidos dentais são uma ótima fonte de células multipotentes, devido ao processo de isolamento mais fácil e menos doloroso, proporcionando células tronco com maior eficácia na imunomodulação. Mesmo assim, ainda mais estudos *in vitro* e *in vivo* com células tronco dentais são necessários, a fim de evitar os efeitos adversos durante os procedimentos clínicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENKHOUCHA, M; SCHNEITER, G; CHOFFLON, M; FUNAKOSHI, H; *et al.* 338 (2010). Hepatocyte growth factor inhibits CNS autoimmunity by inducing tolerogenic dendritic 339 cells and CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(14):6424-6429.
- BINGISSER, RM; TILBROOK, PA; HOLT, PG; KEES, UR (1998). Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway. *J Immunol* 160(12):5729-5734.
- BIRCHMEIER, C; BIRCHMEIER, W; GHERARDI, E; VANDE, GF (2003). Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4(12):915-925.
- BOGDAN, C; NATHAN, C (1993). Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4, and interleukin-10. *Ann N Y Acad Sci* 685:713-739.
- CASAGRANDE, L; CORDEIRO, MM; NOR, SA; NOR, JE (2011). Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. *Odontology* 99(1):1-7.
- CHEN, L; ZHANG, W; YUE, H; HAN, Q; CHEN, B; SHI, M. *et al.* (2007). Effects of human mesenchymal stem cells on the differentiation of dendritic cells from CD34+ cells. *Stem Cells Dev* 16(5):719-731.
- DEMARCO, FF; CASAGRANDE, L; ZHANG, Z; DONG, Z; TARQUINIO, SB; ZEITLIN, BD *et al.* (2010). Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. *J Endod* 36(11):1805-1811.
- DI, NM; CARLO-STELLA, C; MAGNI, M; MILANESI, M; LONGONI, PD; MATTEUCCI, P. *et al.* (2002). Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 99(10):3838-3843.
- DING, G; LIU, Y; AN, Y; ZHANG, C; SHI, S; WANG, W. *et al.* (2010a). Suppression of T cell proliferation by root apical papilla stem cells in vitro. *Cells Tissues Organs* 191(5):357-364.

ENGLIDH, K; BARRY, FP; FIELD-CORBETT, CP; MAHON, BP. (2007). IFN-gamma and TNF-alpha differentially regulate immunomodulation by murine mesenchymal stem cells. *Immunol Lett* 110(2):91-100.

ENGLISH, K; MAHON, BP. (2011). Allogeneic mesenchymal stem cells: agents of immune modulation. *J Cell Biochem* 112(8):1963-1968.

ESTRELA, C; ALENCAR, AH; KITTEN, GT; VENCIO, EF; GAVA, E. (2011). Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J* 22(2):91-98.