
Tratamentos com células-tronco e seus derivados podem levar à cura da dor neuropática?

Luiza Carolina França Opretzka*, Afrânio Ferreira Evangelista** e Cristiane Flora Villarreal***

A dor neuropática é um tipo de dor crônica que pode estar associada ou ser causada por diversos fatores como diabetes, quimioterapia, câncer, cirurgias, infecções e traumas. Esses fatores levam a lesões ou alterações da função do sistema nervoso somatossensorial, gerando aumento da sensibilidade à dor, alterações sensoriais como sensação de choque ou formigamento, e dor espontânea. Esse tipo de dor está presente em cerca de 7 a 10% da população mundial e tem um grande impacto no dia a dia e na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento farmacológico é baseado em medicamentos anticonvulsivantes e antidepressivos, os quais atuam de maneira paliativa, agindo somente no controle dos sintomas sem possuir efeito curativo. Além disso, estes medicamentos produzem uma série de efeitos adversos que comprometem a adesão dos pacientes ao tratamento. Esse panorama nos mostra que ainda precisamos evoluir bastante na terapêutica para prover o alívio adequado às pessoas com dor neuropática. Uma modalidade terapêutica que vem se tornando cada vez mais próxima da prática clínica é o uso de células-tronco e seus derivados (terapia livre de células), e sua utilidade para tratar dor neuropática tem sido investigado.

Células-tronco são células indiferenciadas que possuem a capacidade de se autoduplicar e diferenciar em vários tipos celulares distintos. Elas podem ser classificadas como: embrionárias, quando obtidas nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário; adultas, que são encontradas no organismo adulto exercendo a função de renovação e reposição de células destruídas por lesão ou doença, além de liberarem fatores que promovem o restabelecimento funcional dos tecidos; e células-tronco induzidas, que são obtidas por reprogramação gênica a partir de células adultas diferenciadas. As células-tronco mais estudadas na medicina regenerativa são as células-tronco adultas mesenquimais. Essas células-tronco podem promover a regeneração de tecidos se diferenciando em células específicas desse tecido e promovendo uma sinalização pelo contato célula a célula. Contudo, esse não parece ser seu principal mecanismo para induzir efeitos terapêuticos. Uma grande quantidade de dados científicos tem demonstrado que a principal forma de ação das células-tronco mesenquimais é secretória, ou seja, pela liberação de fatores que podem modular células imunes, promover a redução da inflamação, ativar mecanismos de reparo celular e auxiliar no crescimento, sobrevivência e diferenciação dos neurônios. Essa propriedade abriu vertente para uma nova abordagem terapêutica utilizando as células-tronco mesenquimais: a terapia livre de células ou cell-free.

Na terapia cell-free o produto terapêutico são os fatores secretados pelas células-tronco em cultivo, e não as células-tronco em si. Os produtos derivados de células-tronco mesenquimais com potencial terapêutico são

o secretoma e as vesículas extracelulares. O secretoma contém fatores solúveis, enquanto as vesículas carregam proteínas e ácidos nucleicos (como RNA e DNA) em seu interior, e esses fatores podem auxiliar às células e tecidos a se regenerarem. Ao cair na corrente sanguínea, esses fatores podem ativar mecanismos de modulação e reparo do sistema nervoso.

O transplante de células-tronco já é uma terapia bem estabelecida para algumas doenças e produtos com células-tronco também foram aprovados pela agência reguladora americana FDA (Food & Drug Administration). Por outro lado, a terapia cell-free apresenta vantagens em relação ao uso de células que vão desde a extinção da necessidade de transplante de células vivas no organismo do paciente, evitando o risco de embolia e desenvolvimento de tumores, até a possibilidade de produção em larga escala de produtos que podem ser armazenados e transportados mais facilmente.

Mas como o uso de células-tronco e produtos cell-free poderia beneficiar pacientes com dor neuropática? Diversos estudos em animais experimentais e em seres humanos têm demonstrado os efeitos terapêuticos de tratamentos com células-tronco mesenquimais em variados tipos de neuropatias dolorosas. Em camundongos com dor neuropática causada por quimioterápicos, diabetes ou por dano a nervos periféricos, o transplante de células-tronco reverte as alterações de sensibilidade e a dor. Além disso, o transplante de células mesenquimais pode ter mais uma vantagem em comparação aos tratamentos tradicionais: o potencial de cura. Em camundongos neuropáticos, o tratamento com células mesenquimais reduz a inflamação e estresse oxidativo no sistema nervoso central e reduz a degeneração de neurônios nos nervos periféricos, resultando em reversão da dor neuropática e prevenção da perda de sensibilidade. Além disso, em modelos experimentais de neuropatia, o transplante de células mesenquimais induz a formação de novos vasos, auxilia na neuroregeneração e melhora a velocidade de condução nos nervos periféricos, indicando ação no reparo do tecido nervoso e melhora da função. Importaneamente, o potencial terapêutico das células mesenquimais para as neuropatias dolorosas já foi confirmado em seres humanos. Os efeitos analgésicos dessas células foram demonstrados em pacientes com dor neuropática decorrente de neuralgia do trigêmeo e de lesão de medula espinal, que são síndromes neuropáticas que frequentemente respondem mal ao tratamento farmacológico.

Assim como evidenciado para as células mesenquimais, o potencial da terapia cell-free para tratar as neuropatias dolorosas tem sido proposto. O tratamento com o secretoma de células mesenquimais induz um potente e duradouro efeito antinociceptivo em camundongos e reduz marcadores biológicos de neuropatia no sistema nervoso periférico e central. Em adição, foi demonstrado que vesículas extracelulares de mesenquimais exibem propriedades terapêuticas equivalentes às das células de origem em modelo de dor neuropática crônica, produzindo efeito antinociceptivo e inibindo eventos relacionados à manutenção da dor. Embora nenhum estudo clínico tenha avaliado, até o presente momento, os

efeitos dessas vesículas extracelulares em pacientes com neuropatia dolorosa, a segurança do tratamento com vesículas extracelulares em condições clínicas já foi demonstrada, reforçando seu potencial terapêutico na prática clínica.

Diversos grupos em todo o mundo têm pesquisado a respeito dos mecanismos e do potencial terapêutico de células-tronco e vesículas extracelulares na dor neuropática, e atualmente há um estudo clínico recrutando participantes para avaliar o efeito das células tronco na neuropatia periférica. Apesar de ainda não existirem terapias com células-tronco mesenquimais ou terapias cell-free disponíveis para pessoas que sofrem com dor neuropática, podemos estar cada vez mais próximos de obter um tratamento curativo para as dores de origem neuropática.

Referências:

1. Baskozos G, Hébert HL, Pascal MM, et al. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep.* 2023;8(2):e1066. doi: 10.1097/PR9.0000000000001066
2. Bryk M, Karnas E, Mlost J, Zuba-Surma E, Starowicz K. Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles for the treatment of pain: Current status and perspectives. *Br J Pharmacol.* 2022;179(17):4281-4299. doi: 10.1111/bph.15569
3. Dos Santos GGL, Oliveira ALL, Santos DS, et al. Mesenchymal stem cells reduce the oxaliplatin-induced sensory neuropathy through the reestablishment of redox homeostasis in the spinal cord. *Life Sci.* 2021;265:118755. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118755
4. Evangelista AF, Vannier-Santos MA, de Assis Silva GS, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells reverse the sensorial diabetic neuropathy via modulation of spinal neuroinflammatory cascades. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):189. doi: 10.1186/s12974-018-1224-3
5. Gama KB, Santos DS, Evangelista AF, et al. Conditioned Medium of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells as a Therapeutic Approach to Neuropathic Pain: A Preclinical Evaluation. *Stem Cells Int.* 2018;2018:8179013. doi: 10.1155/2018/8179013
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05152368>
6. Joshi HP, Jo HJ, Kim YH, An SB, Park CK, Han I. Stem Cell Therapy for Modulating Neuroinflammation in Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4853. Published 2021 May 3. doi: 10.3390/ijms22094853
7. Lopes B, Sousa P, Alvites R, et al. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):918. Published 2022 Jan 14. doi: 10.3390/ijms23020910038
8. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, et al. Repeated subarachnoid administrations of autologous mesenchymal stromal cells supported in autologous plasma improve quality of life in patients suffering incomplete

spinal cord injury. Cytotherapy. 2017;19(3):349-359.
doi:10.1016/j.jcyt.2016.12.002

9. Vickers ER, Karsten E, Flood J, Lilischkis R. A preliminary report on stem cell therapy for neuropathic pain in humans. J Pain Res. 2014;7:255-263.
doi:10.2147/JPR.S63361

10. Zhang K, Li P, Jia Y, Liu M, Jiang J. Concise review: Current understanding of extracellular vesicles to treat neuropathic pain. Front Aging Neurosci. 2023;15:1131536. Published 2023 Mar 3.
doi:10.3389/fnagi.2023.1131536.

* Doutoranda UFBA

** Doutorando FIOCRUZ

*** Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - UFBA