

**ARTIGO CIENTÍFICO - MEDICINA VETERINÁRIA**

**Rafael de Menezes Villarrosa - Jansen Jean Jacques**

**Terapia de células tronco mesenquimais em cães de faixa etária acima de 10 anos**

**Rio de Janeiro - RJ  
2022**

## TERAPIA DE CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS EM CÃES DE FAIXA ETÁRIA ACIMA DE 10 ANOS

Rafael de Menezes Villarrosa<sup>1</sup>, Jansen Jean Jacques<sup>2</sup>

### RESUMO

Células-tronco mesenquimais são promissoras no campo da saúde, principalmente na medicina veterinária. Cães idosos, ou seja, acima de dez anos, apresentam problemas de saúde e doença. Com isso, o principal objetivo deste trabalho é mostrar como terapias-alvo em cães acima de dez anos relacionadas com células-tronco mesenquimais podem ser envolvidas com a medicina regenerativa. Para o estudo realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nas bases de dados ScienceDirect, PubMed, Medline, Web of Science, EMBASE, LILACS, Scielo e Google Acadêmico, entre os anos de 2008 a 2021. Foram totalizadas 09 obras neste trabalho. Os principais resultados encontrados nesta busca, são as medicinas regenerativas, com a implementação de transplantes por meio de células-tronco mesenquimais e, adicionalmente, são utilizadas (as terapias de células-tronco mesenquimais) para reparo e repor células doentes. Na busca realizada pela nossa pesquisa, foi satisfatória para concluir nosso trabalho.

**Palavras-chave:** Regeneração, reparo tecidual, terapias-alvo.

### ABSTRACT

Mesenchymal stem cells are promising in the field of health, especially in veterinary medicine. Elderly dogs, that is, over ten years old, have health and disease problems. Thus, aimed of this work is to show how targeted therapies in dogs over ten years of research with mesenchymal stem cells can be involved with regenerative medicine. For the study, a bibliographic survey of scientific articles published in the ScienceDirect, PubMed, Medline, Web of Science, LILACS, Scielo and Google Scholar databases was carried out, between the years 1987 to 2021. The main results found in this search are as regenerative drugs, with the implementation of transplants through mesenchymal stem cells and, additionally, they are used (as mesenchymal stem cell therapies) for repair and reporting of diseased cells. In the research carried out for our work.

**Key-words:** Regeneration, tissue repair, target therapies.

<sup>1</sup> Rafael Villarrosa, <sup>2</sup>Jansen Jacques. E-mail: contato@vetilha.com.br

## 1 INTRODUÇÃO

A terapia de células-tronco é muito promissora no *campus* da saúde. Estas podem ser aplicadas em situações como envelhecimento de cães, uma vez que após dez anos de idade, estes são considerados cães idosos. Diversas doenças decorrentes ao envelhecimento são ocasionadas devido ao avanço da idade como as doenças mentais, estas principalmente relacionadas com o envelhecimento (FUCHS; BLAU, 2020; KANG; PARK, 2020; SARMENTO, 2012; SASAKI et al., 2019; VOGA et al., 2020).

Dentro deste aspecto, surgem algumas perguntas norteadoras do trabalho, tais como: Quais são os avanços terapêuticos das células-tronco? Quais são os mecanismos envolvidos? Como é o procedimento para cultivo celular e posterior aplicação para as terapêuticas de células-tronco? Quais são os principais estudos envolvidos relacionados com terapia de células-tronco mesenquimais e sua relação com a medicina canina? São estas e outras, que nortearão esse trabalho.

Com base nestas informações, uma pesquisa bibliográfica abordando o tema é de suma importância para a comunidade científica-literária, uma vez que contribui substancialmente para responder estas questões. Com isso, a principal hipótese deste trabalho é que para respostas, a principal terapia-alvo com células tronco mesenquimais é o processo regenerativo, transplante e reposição de células, tecidos e órgãos doentes.

Inicialmente, será apresentado como desenvolvimento, será apresentado abordagens sobre células-tronco, métodos de cultivo celular, abordagem sobre cães, sobre os principais acometimentos relacionados com saúde-doença em cães, as principais doenças relacionadas com o envelhecimento de cães idosos e por fim, serão apresentados os principais artigos envolvidos nesta busca e, como discussão, as principais terapias-alvo relacionadas com cultura de células mesenquimais em cães idosos.

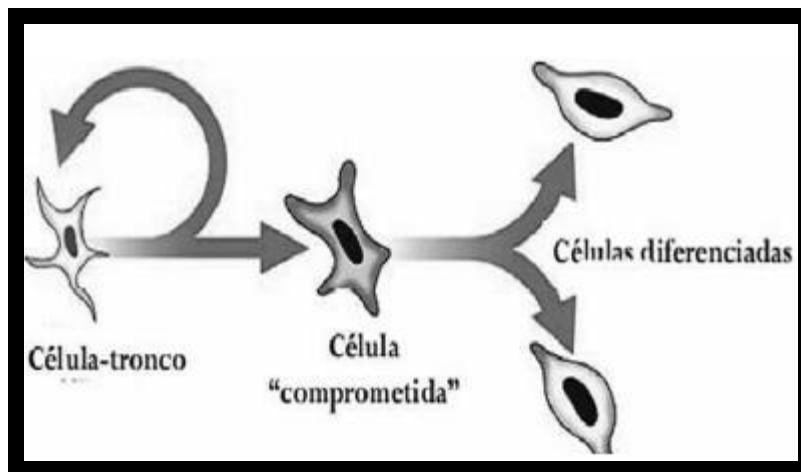
Com isso, o principal objetivo deste trabalho é mostrar como terapias-alvo em cães acima de dez anos relacionadas com células-tronco mesenquimais podem ser envolvidos com a medicina regenerativa.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

Ideais para a realização de transplantes, as células-tronco possuem papel de destaque, devido ao fato de apresentar capacidade de sobrevivência a longo prazo, rápida expansibilidade em cultivo e integração no sítio hospedeiro e são propícias para expressão de genes e transfecção, mostrando-se promissoras. Atualmente, aparecem como uma alternativa viável, as quais podem ser isoladas a partir de origens fetais e de estruturas extra-fetais de suporte. Como fontes de células-tronco, o sangue do cordão umbilical, líquido e membrana amnióticos e placenta, destacam-se neste campo (BYDLOWSKI et al., 2009).

Aquelas células capazes de autorrenovação ilimitada ou prolongada por meio de divisões mitóticas assimétricas são conhecidas como células-tronco. Estas são passíveis de originar pelo menos um tipo celular em um estágio mais avançado de diferenciação. Caracterizada como células-tronco não especializadas, ou seja, não tem comprometimento funcional e morfológico com nenhum tipo celular, as células-tronco também podem ser divididas em dois grupos: embrionárias, as quais podem ser derivadas da massa celular interna do blastócito embrionário e adultas, as quais são localizadas em estados mais diferenciados na maioria dos tecidos do organismo adulto. Além disso, podemos considerar o grau de plasticidade das células-tronco e são classificadas em totipotentes, pluripotentes e multipotentes (BYDLOWSKI et al., 2009). A Figura 1, representa a célula-tronco e suas características de diferenciação e autorrenovação.

Figura 1- Características de autorrenovação e diferenciação das células tronco.



Fonte: Adaptado de Janz; Romão; Bydlowski, 2009.

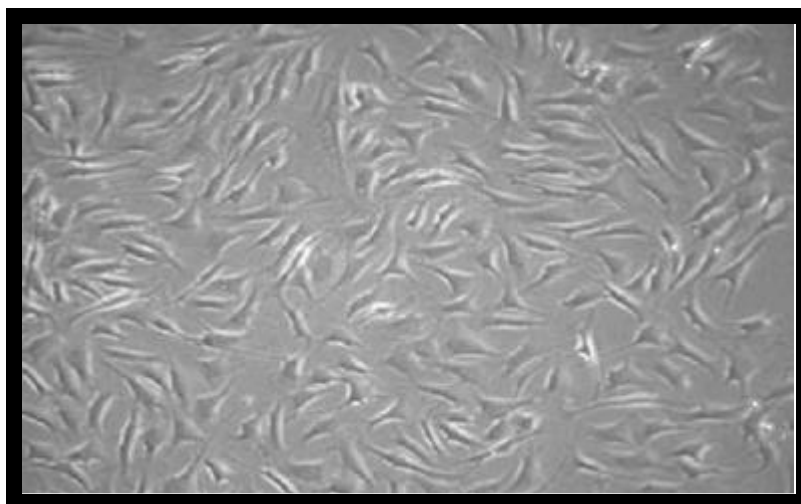
A manutenção da Célula Tronco Hematopoiética (CTH), na medula óssea e a sua regulação de diferenciação *in vivo* e a sua auto-renovação, dependem do microambiente específico ao qual está submetida, este local é conhecido como “nicho da célula tronco hematopoiética”. Na medula óssea, o nicho hematopoiético é formado por um grupo de células não-hematopoiéticas, derivadas do mesênquima, as quais são conhecidas como fibroblastos, adipócitos, precursores osteogênicos e células reticulares. Dentro deste grupo, conhece-se um conjunto de células conhecidas como células tronco ou progenitoras mesenquimais (SARMENTO, 2012).

A célula-tronco mesenquimal possui algumas características tais como potencial de extensão ou expansão superior as células-tronco derivadas de tecidos adultos, menos imunogênicas. A descoberta das células mesenquimais foi realizada por Friedenstein et al. (1976), que foram os primeiros pesquisadores a observar que a medula óssea continha células denominadas com formato de fibroblastos, comumente denominadas MSC, com capacidade de diferenciação em outros tipos celulares. Então, desde esta época, diversos estudos foram contemplados no entendimento da fisiologia, fenótipo, potencial de diferenciação e possíveis aplicações clínicas destas células, as quais possuem o potencial de expansão *in vitro* pois, aderem em placas de cultura e proliferam e, possuem formato, após expandir-se, de fibroblastos, os quais foram colônias celulares (SARMENTO, 2012).

Inicialmente, estes pesquisadores notaram que células da medula óssea, ao serem aderidas ao plástico, formaram uma população que se desenvolvia em Unidades Formadoras de Colônia semelhantes a Fibroblastos (UFC-F). Em uma expansão in vitro, culturas clonais derivadas de UFC-F individuais foram utilizadas em modelos experimentais, com a formação de cartilagem, osso e elementos estroma e, a frequência destas UFC-F era baixa (em torno de 1/10.000 a 1/100.000 das células mononucleares da medula óssea (SARMENTO, 2012).

Dentro das denominações de sua origem, a partir de células estromais da medula óssea e dentro da sua natureza de célula-tronco, levaram à adoção do termo: “células estromais da medula óssea”. Já o termo “Células Tronco-Mesenquimais” (CTM) foi proposto, após esse período, para evidenciar a natureza não-hematopoiética das células tronco derivadas da medula óssea, este refere-se a um tipo celular embrionário com capacidade de gerar tecido hematopoiético, conectivo e vascular. Podendo ser expandidas in vivo e in vitro e, se diferenciar em diferentes tipos celulares, principalmente os esqueléticos, que incluem os osteoblastos, derivados do osso; condrócitos (cartilagem); adipócitos (estroma medular); células reticulares (estroma medular) e fibroblastos (periósteo). A Figura 2, representa uma imagem ilustrativa das CTM.

Figura 2- Células tronco mesenquimais.

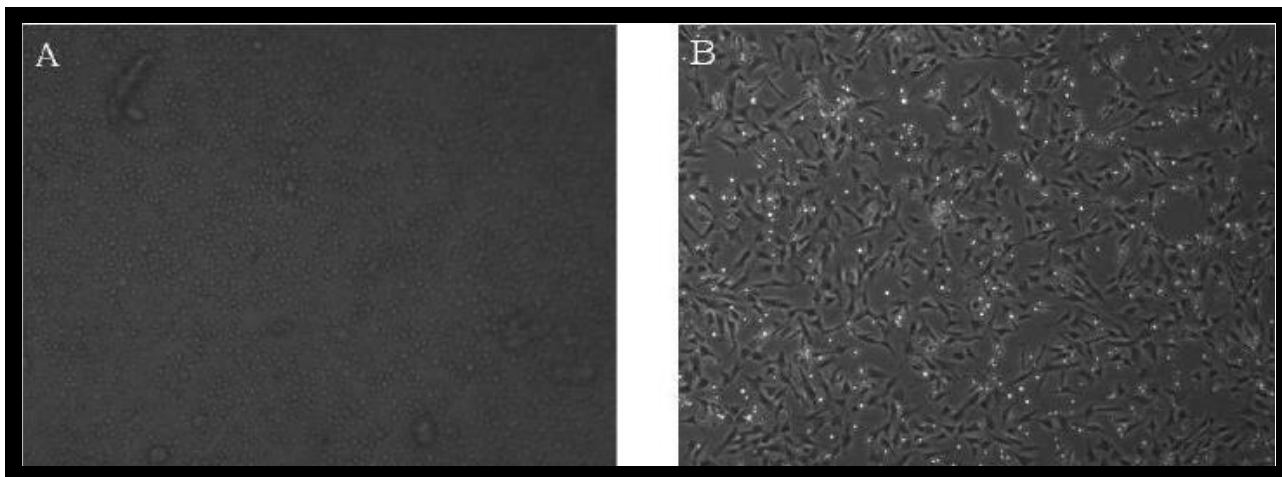


Fonte: Adaptado de Janz; Romão; Bydlowski, 2009.

Na medicina regenerativa, as MSC da medula óssea são um tipo celular, devido à capacidade desse tipo celular de se diferenciar em diversos tipos de tecido, tais como cartilagem, osso, tendões, gordura e estroma. Durante o processo de diferenciação e após seu crescimento, a implementação de blocos de tecido do Sistema Nervoso Central (SNC) fetal, pode possibilitar o desenvolvimento de um meio favorável ao crescimento axonal. Algumas aplicações como a utilização de células nervosas da bainha olfatória, encontradas no nervo e no bulbo olfatórios, como um local de contínuo crescimento celular, com o objetivo de promover regeneração axonal, estas funcionam como suporte para mielinização de axônios, que podem contribuir para recuperação neurológica de pacientes vítimas de lesão medular. Outra aplicação, são as células de Schwann, que podem ser transplantadas, uma vez que a regeneração axonal no sistema nervoso periférico, ocorrem com mais frequência devido às particularidades que podem ser aplicadas no SNC (JANZ; ROMAO; BYDLOWSKI, 2009).

Algumas técnicas de cultivo celular como uma coleta de células da medula óssea de fetos caninos, como no trabalho de Sarmiento et al. (2012), foram utilizadas úteros de fêmeas grávidas provenientes de campanhas de castração e o procedimento utilizado foi a realização de ovariectomia em fêmeas devidamente sedadas e, normalmente, é retirado o canal medular (proveniente do fêmur, tibia, rádio e ulna) e, lavado com auxílio de seringa e em meio de solução de cultivo (DMEM-high) e antibiótico (estreptomicina a 1%). Para a extração de células, é utilizado placas de cultivo contendo meio de cultivo e células flutuantes e, após 24 horas o sobrenadante é desprezado e, apenas as células aderentes da medula óssea são permanecidas. Após esse processo, todas as placas são incubadas a 37°C com umidade relativa a 100% e atmosfera gasosa de 5% de CO<sub>2</sub>. É utilizado um meio de cultura próprio para células-tronco como o meio DMEM – HIGH com antibiótico (1% de estreptomicina) e suplementos como 1% de Piruvato, 10% de Soro Fetal Bovino (SFB) e 1% de aminoácidos não essenciais. O sobrenadante (o processo de extração) e a posterior implementação do cultivo celular estão representados pela Figura 3.

Figura 3 – Representação ilustrativa do método de extração de células (A) e o cultivo celular de células tronco (B).



Fonte: Sarmiento et al. (2012).

No método de cultivo celular, inicialmente as células em placas ou garrafas esterilizadas (que podem ser de diferentes tamanhos como 25 mm<sup>2</sup>, 50 mm<sup>2</sup> ou 150mm<sup>2</sup>) são cultivadas nas condições acima mencionados (em estufa de CO<sub>2</sub> a 5% em condições atmosféricas de umidade em 100% e temperatura de 37°). Após seu crescimento em confluência de no mínimo 70%, é realizado um repique (ou *split*, na língua inglesa). Este processo é realizado inicialmente, em fluxo laminar e condições de extrema higiene, em um ambiente esterilizado e climatizado (FERRAZ, 2020).

No fluxo laminar, é retirado todo o meio de cultura da garrafa esterilizada ou das placas de cultivo com o auxílio de pipetas sorológicas esterilizadas. A partir disso, a placa ou a garrafa esterilizada é lavada com 2 mL de PBS com antibiótico ou autoclavado para fins estéreis e, é adicionado a depender do tamanho da garrafa utilizada, 1 a 2 mL de Tripsina Suína estéril para fins de soltar as células aderidas do fundo da garrafa ou placa de cultivo. Após aplicar a tripsina suína, é colocada a garrafa, fechada no fluxo laminar, para a estufa condicionada durante 30 segundos e, após isto, para parar o processo de tripsinização, é colocado meio de cultivo (DMEM, RPMI ou similar, próprio para o tipo celular em questão) com Soro Fetal Bovino a 10%, antibiótico a 1% e suplementos a 1% (neste caso, se necessários)(FERRAZ, 2020).

A partir da solução encontrada, é realizado contagem celular em câmara de Neubauer e, a partir do cálculo encontrado, é realizado a sub-divisão da solução de



células suspensas e divididas em outras garrafinhas (estas previamente preenchidas com 5 ou 10 mL de meio de cultura completo). Após aplicar a solução de células subdivididas com o meio de cultura, estas são deitadas na horizontal, homogeneizadas e colocadas novamente em estufa para crescimento celular.

A tripsinização é realizada com a finalidade de se obter uma quantidade de células ideais para posterior tratamento com soluções como plantas medicinais, medicamentos ou outros afins terapêuticos.

Para um tratamento, por exemplo, como uma planta medicinal, esta deve ser previamente lavada, retirada as partes não interessantes. Moída, posteriormente, em moinho criogênico (em nitrogênio líquido). O nitrogênio líquido, por sua vez, realiza o papel de preservar as substâncias interessantes para tratamento como macro e micronutrientes e substâncias de metabolismo secundário, como antioxidantes e compostos bioativos. Após moer estas partes de plantas em moinho criogênico, estas (que virarão pó), são liofilizadas em liofilizador, o qual realiza o papel de retirar toda a água encontrada na planta de interesse. A água por sua vez, não é interessante tê-la na amostra pois, esta realiza processo de oxidação, deteriorando todos os compostos presentes na amostra e, assim, torna-se um composto seco e livre de água.

Após tornar-se uma amostra seca, esta massa de pó é geralmente, de acordo com o trabalho de Ferraz (2020), percolada em percolador de exaustão com solvente específico (como o Etanol 100% HPLC), o qual, de acordo com as características qualitativas da amostra (como por exemplo, muito lipídica ou hidrossolúvel) é ajustado uma velocidade de extração (mL/min). Ao ser percolado, o líquido, deve ser condicionado em geladeira com temperatura em torno de 5° C até o seu processamento. Após uma verificação da total extração como uma verificação qualitativa (a exemplo: o líquido esverdeado tornar-se transparente), mostra que todos compostos foram eficientemente extraídos. Estes devem ser rotoevaporados, a fim de que todo o solvente evapore. E, se, como no caso do trabalho de Ferraz (2020), houveram líquidos restantes (água), na solução encontrada e, estas, novamente foram submetidas ao liofilizador para a secagem completa da amostra. Obtendo-se então, um pó de amostra final da planta em estudo.

Para aplicação da amostra de planta medicinal em cultivo celular, é necessário que seja pesado 1g de amostra obtida pelo método de extração mencionado anteriormente e dissolvido em 1mL de Dimetilsulfóxido (DMSO), um solvente próprio para aplicação biológica. Assim, é necessário realizar dissoluções em concentrações idealizadas, mediante metodologia prévia do experimento, em meio de cultura.

Neste processo, para o tratamento, é retirado todo o meio de cultura das garrafas estéreis, lavado com PBS, de uma a duas vezes. Aplicado então, o meio de cultura contendo as concentrações de finalidade da planta medicinal da Stock Solution (1g de planta para 1 mL de DMSO) e, assim, inicia-se o tratamento, nas garrafinhas ou mediante *split* em placas de 6, 12 ou 24 poços. Durante um tempo, que pode ser definido por 24, 48 ou 72 horas. A partir deste processo, é retirado o meio de cultura (contendo a Stock Solution, com apenas antibiótico a 1%, sem SFB e suplementos), lavado com PBS e, passa por um processo de lise celular, que pode ser utilizado um RIPA® e, submetido a análises. Uma representação do cultivo celular, está representado pela Figura 4.

Figura 4 – Representação ilustrativa do cultivo celular.



Fonte: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/greiner-bio-one-brasil-apresenta-novas-superficies-para-frascos-e-placas-para-cultura-de-celulas/>

O *Canis lupus familiaris*, antigamente tido como *Canis familiaris*, *Canis domesticus* e *Canis Canis* como origem do cão doméstico, ocupa a seguinte posição taxonômica: ordem *Carnivora*, família *Canidae*, gênero *Canis*, espécie *Canis lupus*, subespécie *Canis lupus familiaris*. O mais antigo ancestral canino é *Miacis*, um pequeno carnívoro que atualmente definiríamos como um mustalídeo, o qual viveu no período Eoceno (em torno de 57 a 36 milhões de anos atrás). Posteriormente a esse período, *Miacis* originou a *Cynidictus*, o qual, após o período Oligoceno (em torno de 36 a 23 milhões de anos atrás), evoluiu até *Hesperocyon*. O gênero *Hesperocyon* evoluiu até *Tomarctus* ou *Lepocyon* durante o período *Plioceno* (5,2 milhões a 1,7 milhões de anos atrás), os possíveis ancestrais diretos da família *Canidae*(FIGHERA, 2008).

Dentre os principais grupos de canídeos selvagens, os cães atuais podem ter sido originários dos Chacais (*Canis mesomelas*, *Canis adustus* e *Canis aureus*), coiotes (*Canis latrans*) ou lobos (*Canis lupus*) e, como principal característica, todos com o mesmo número de cromossomos (78) que o cão e com capacidade de reprodução. Sobre a filogenética, a espécie mais provável de ser o ancestral imediato do cão doméstico, é o lobo, baseada que lobos e cães compartilham 71 de 90 questões de padrões comportamentais semelhantes e são baseados em fatos genéticos.

Sobre a origem dos animais domésticos, Fighera (2008) apud Charles Darwin (1859), discorre:

Estamos confinados a hipóteses desde que tentamos avaliar o valor das diferenças de conformação que separam as nossas raças domésticas mais vizinhas; não sabemos, com efeito, se elas se originam de uma ou de muitas espécies-mãe. Seria, portanto, um ponto muito interessante para esclarecer. Por exemplo, se pudesse provar que o galgo, o sabujo, o caçador, o espanhol e o buldogue, animais cuja raça, como sabemos, se propaga tão fielmente, a duvidar da imutabilidade de um grande número de espécies selvagens estreitamente afins à das raposas, por exemplo, que vivem em diferentes regiões do globo. Não creio, como veremos em breve, que a divergência, que constatamos entre as nossas diversas raças de cães, se tenha produzido inteiramente no estado de domesticidade; penso, ao contrário, que uma parte provém da geração de espécies distintas (FIGHERA, p. 33, 2008 apud DARWIN, p.31, 2004).

A origem da maior parte dos animais domésticos permanecerá para sempre duvidosa. Mas devo salientar que, depois de laboriosamente haver escolhido todos os fatos conhecidos referentes aos cães domésticos de todo o mundo, cheguei à conclusão de que muitas espécies caninas selvagens deveriam ter sido aprisionadas, e que o seu sangue corre mais ou menos misturado nas veias de nossas raças domésticas naturais (FIGHERA, p. 33, 2008 apud DARWIN, p.33, 2004).

Estudos sobre a mortalidade dos cães promove informações úteis em diversos aspectos e provém diversas aplicações. Além disso, é interessante conhecer as diferenças entre raça, sexo, o porte ou a idade com a finalidade de aconselhar proprietários de cães sobre medidas de saúde que possam prevenir ou retardar o aparecimento de doenças. Nas estimativas de Fighera et al. (2008), mostra que o envelhecimento (geralmente em cães acima de 10 anos), foi a categoria, dentre as principais causas de morte, a mais prevalente em cães que foram submetidos à eutanásia em decorrência a problemas que aparecem no envelhecimento.

Dentre as principais causas de morte em decorrência à morte súbita, estão as doenças cardíacas, doenças gastrointestinais, trauma, diátese hemorrágica não-traumática e intoxicações. Dentre as doenças cardíacas, a mais frequentes foram miocardiopatias, estenose de grandes vasos, endocardite valvar bacteriana, endocardiose e, dentre as substâncias envolvidas com intoxicação, a estricnina foi responsável pela morte de quase todos os cães intoxicados. Sobre as doenças gastrointestinais, destacamos a dilatação-vólvulo gástrico com mais frequência e, sobre o trauma, os cães que morreram foram vítimas de atropelamento por veículo automotivo e, nos casos de diátese hemorrágica não-traumática foram decorrentes de ruptura de hemangiossarcoma no átrio direito ou baço, com sequência em hemopericárdio e tamponamento cardíaco ou hemoperitônio e choque hipovolêmico, respectivamente (FIGHERA, 2008).

Em relação às doenças ocorrentes ao envelhecimento, destacamos os distúrbios comportamentais em cães idosos, decorrente a disfunção cognitiva canina (DCC), a qual é caracterizada por processos neurodegenerativos no cérebro, similares aos pacientes humanos com doença de Alzheimer (DA) e, a DCC e a DA possuem uma

inter-relação. O seu diagnóstico, que semelhante à DA, é difícil atualmente de estabelecer-se de forma precisa e precoce, devido a este fato, este é realizado por exclusão de outros quadros mórbidos que podem afetar o desempenho cognitivo do paciente(FIGHERA, 2008).

### **3 METODOLOGIA**

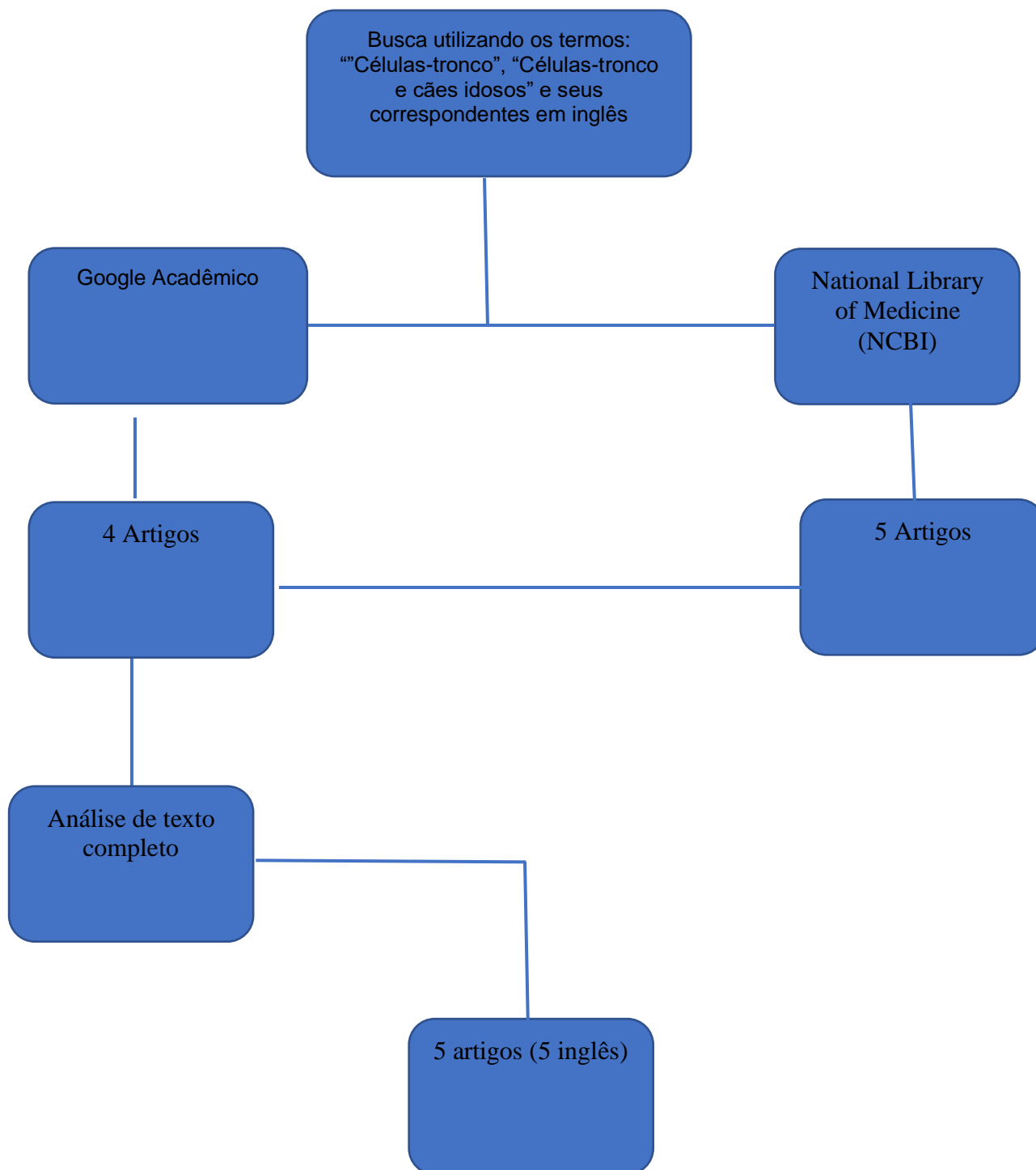
O estudo foi apresentado na forma de revisão bibliográfica por meio de artigos científicos publicados em revistas científicas nacionais e internacionais, as quais informam sobre o contexto de terapia de células tronco mesenquimais em cães de faixa etária acima de 10 anos. Para o estudo realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nas bases de dados ScienceDirect, PubMed, Medline, Web of Science, EMBASE, LILACS, Scielo e Google Acadêmico, entre os anos de 2008 a 2021. Para a pesquisa utilizou-se os descritores: “Células-tronco”, “Células-tronco mesenquimais”, e seus correspondentes em inglês: “Stem cells”. A busca ocorreu entre os meses de outubro e novembro de 2021, totalizando 09 obras, das quais 09 foram selecionadas para o desenvolvimento desta revisão.

Utilizou-se, como critério de inclusão, artigos envolvendo terapia de células-tronco mesenquimais e sua relação em cães de faixa etária acima de 10 anos. Foram excluídas as literaturas publicadas antes de 2011 e consideradas os trabalhos padrão-ouro, excluídas as que tinham metodologia não esclarecida, outras abordagens terapêuticas ou que não se enquadraram dentro do objetivo desta revisão bibliográfica.

Uma busca bibliográfica avançada, portanto, abrangendo o contexto de células-tronco mesenquimais e a terapia em cães acima de dez anos é de suma contribuição para a comunidade intelectual, acadêmica e da Medicina Veterinária. Com bases literárias reforçadas evidenciadas em revistas de alto impacto, esse trabalho se faz. Com isso, é de suma relevância o entendimento da importância de uma revisão bibliográfica, e esta é discorrida por Conforto et al. (2011):

“A revisão bibliográfica sistemática é um método científico para busca e análise de artigos de uma determinada área da ciência. É amplamente utilizada em pesquisas na medicina, psicologia e ciências sociais, onde há grandes massas

de dados e fontes de informações. Pesquisas na área de gestão de operações também necessitam analisar crescentes quantidades de artigos e informações. No entanto, técnicas de revisão sistemática são pouco difundidas nessa área, em especial em desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos.” (Conforto et al., p.1, 2011).



#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1, traz os principais autores encontrados neste trabalho.

Tabela 1 – Principais autores encontrados na pesquisa.

<b>Título do Artigo</b>	<b>Autores</b>	<b>Periódico/Ano de publicação</b>
Challenges of stem cell therapies in companion animal practice.	KANG, M.E; PARK, H.M.	<b>Journal of Veterinary Science</b> , v. 21, n. 3, 2020.
Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in dogs	SASAKI, A. et al	<b>World J Stem Cells</b> , v. 11, n. 5, p. 254-269.e3, 2019.
Stem Cells in Veterinary Medicine—Current State and Treatment Option.	VOGA, M. et al.	<b>Front Vet Sci</b> , v. 7, p. 278, 2020.
Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches	FUCHS, E; BLAU, H.M.	<b>Cell Stem Cell</b> , v.27, n. 4, p.532-556, 2020.
The Role of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Veterinary Medicine and Their Use in Musculoskeletal Disorders	PRZADKA, P. et al.	<b>Biomolecules</b> , v. 11, n.8, p. 1141, 2021.

Fonte: O autor.

O uso da medicina regenerativa é um campo que pode reparar ou repor células danosas ou doentes, além de tecidos e órgãos. De acordo com o estudo de Voga et al. (2020), as células mesenquimais são comumente mais aceitáveis em condições terapêuticas, baseado na sua simplicidade de isolamento e técnicas de cultura (VOGA et al., 2020). O processo de imunomodulação proveniente de terapias com células tronco é um procedimento inovador, que envolve o transplante (KANG; PARK, 2020). Basicamente, de acordo com Kang; Park (2020), inicialmente, em cães, as células mesenquimais provenientes de blastocitos, proveniente de cães adultos e seus tecidos, são acionadas células adultas somáticas e são reprogramadas, formando as células-tronco. Em um procedimento de expansão e diferenciação em células neuronais, células sanguíneas, osteócitos, células do fígado, células musculares, células intestinais e células cardíacas são propícias para formação de órgãos e, assim, ocorre o transplante.

De acordo com Fuchs; Blau (2020), as células-tronco mantém a homeostasia e repara eventos adversos em decorrência de variação de arquitetura de tecido e demandas regenerativas. Células-tronco fazem paradigmas em comunicação no “nicho” na transição entre estados quiescentes e regenerativos. No mecanismo de reparo, como em células quiescentes musculares, há a aderência de M e N- caderina, que desencadeia  $\beta$ - CAT, ativando a via canônica WNT. WNT 4, também é ativado e atua na via não canônica WNT e, NOTCH ativa NKCD no núcleo e, concomitantemente, é ativado RTK que é inibido por SPROUTY 1 (FUCHS; BLAU, 2020).

Em processos de regeneração, em células-tronco nos processos de reparo de cartilagem, células mesenquimais são um procedimento de ferramenta devido à sua capacidade de regeneração. Evidenciado pelo trabalho de Sasaki et al. (2019), as células-tronco, principalmente, são utilizadas para regeneração de cartilagem em cães idosos.



## CONCLUSÃO

As principais terapias-alvo encontradas para cães idosos foram transplante de células mesenquimais, reparo e reposição de células, órgãos e tecidos encontrados na pesquisa bibliográfica exploratória realizada pela nossa pesquisa. Mais trabalhos acerca do assunto são necessários para enfatizar as terapia-alvo seletivas com células mesenquimais no campo da Medicina Veterinária.

## 6 REFERÊNCIAS

- BYDLOWSKI, S. P. et al. Biological characteristics of mesenchymal stem cells. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. SUPPL. 1, p. 25–35, 2009.
- FERRAZ, A. P. C. R. **Atividade bioativa do extrato dos frutos de Jurubeba (Solanum paniculatum L.) em linhagens celulares humanas de adenocarcinoma mamário**. Tese. UNESP Botucatu, 2020.
- FIGHERA, R. A. Causas de morte e razões para eutanásia de cães. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, 2008.
- FUCHS, E.; BLAU, H. M. Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches. **Cell Stem Cell**, v. 27, n. 4, p. 532–556, 2020.
- JANZ, F. L.; ROMAO, C. M.; BYDLOWSKI, S. P. Líquido amniótico como fonte de células-tronco mesenquimais. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 1, n. 15, p. 007–010, 2009.
- KANG, M. H.; PARK, H. M. Challenges of stem cell therapies in companion animal practice. **Journal of Veterinary Science**, v. 21, n. 3, p. 1–22, 2020.
- SARMENTO. **Utilização de células tronco da medula óssea de fetos caninos em cães adultos com lesão medular crônica toracolombar**. Tese Universidade de São Paulo, 2012.
- SASAKI, A. et al. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in dogs. **World Journal of Stem Cells**, v. 11, n. 5, p. 254–269, 2019.
- VOGA, M. et al. Stem Cells in Veterinary Medicine—Current State and Treatment Options. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. May, p. 1–20, 2020.