

ANAIS DA 65ª REUNIÃO ANUAL DA SBPC – RECIFE, PE – JULHO/2013

IMPACTOS DAS CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Nestor Schor (UNIFESP)

A insuficiência renal aguda (IRA) ou lesão renal aguda (LRA) é uma doença de múltiplas causas (isquemia renal, nefrotoxicidades ou sepSES), caracterizada pela perda abrupta da função renal. Este evento agudo causa uma alteração na homeostase global implicando em importante morbimortalidade. Atualmente a mortalidade, nos melhores centros médicos mundiais, ocorre em média de 40%, sendo que na sepSES pode chegar a significativa cifra de 80%, caracterizando assim uma das doenças com maior mortalidade conhecida.

Apesar do substancial avanço da medicina com a introdução de novas tecnologias, o controle da LRA é precário sendo que o tratamento principal é o suporte a vida, sem que haja tratamentos específicos eficientes. O desenvolvimento e aplicação de células tronco (CTs), ainda em fase pré-clínica, tem trazido uma expectativa bastante positiva.

Nesta apresentação, após a introdução da importância da LRA, do racional da escolha das CTs mais comumente utilizadas nos estudos pré-clínicos, trazemos dados do nosso Laboratório enfocando modelos experimentais de nefrotoxicidade (gentamicina, aciclovir), de sepSES (LPS e inoculação de E.coli nefritogênica), de obstrução ureteral e de irradiação.

Em todos estes modelos, desenvolvidos em ratos, observamos proteção significativa tanto da função renal como da morfologia renal.

Nestes estudos avaliamos o transplante de CTs mesenquimais (CTMs) derivadas da medula óssea e também a administração dos meios de cultura (MC) destas células bem como de vesículas (VESs) provenientes destes meios de cultura.

A alteração da função renal avaliada pela creatinina, ureia e fração de excreção de sódio é minimizada pelo transplante de CTMs ou pela administração do MC ou das VESs.

Avaliamos o perfil de citocinas que indicaram que em todos estes modelos ocorre uma elevação significativa das citocinas pró-inflamatórias (IL-1; IL-6; TNF) e redução da anti-inflamatória (IL-10) sendo que após a administração das CTMs; do seu MC ou de VESs produzidas pelas mesmas, ocorre inversão do padrão inflamatório, com diminuição das pró-inflamatórias e elevação da anti-inflamatória.

Adicionalmente avaliamos a proliferação celular pelo marcador KI-67 e a atividade da apoptose pela caspase 3. Quando tratamos os animais, nos diferentes protocolos, verificamos um aumento da proliferação celular (recuperação do tecido lesado) e redução da apoptose.

Visando acompanhar as CTMs, marcamos os cromossomos "Y" já que as CTMs foram obtidas de ratos machos e transplantadas em ratos fêmeas. Observamos que quando existe lesão,

ocorre fixação destas células no glomérulo e nos túbulos por dias, sugerindo interação com células residentes.

Finalmente, foi avaliada a morfologia renal, mostrando substancial melhoria das lesões induzidas.

Discutimos os prováveis mecanismos de ação destas estratégias que sugerem efeito parácrino. Este efeito ainda não está totalmente esclarecido se ocorreria via estímulo nas células lesadas para proliferar e/ou redução do fenômeno inflamatório com redução de posterior perda celular e/ou sobre as células tronco residentes. Investigadores internacionais tem discutido a existência de células tronco residentes no tecido renal.

Como o efeito protetor/regenerador do MC e das VESs provenientes das CTMs sugerimos um potencial importante para pesquisas envolvendo os fatores envolvidos, caracterizando as moléculas envolvidas, pois o melhor entendimento destes mecanismos poderia proporcionar efeitos positivos sem a administração das CTMs e assim evitar os conhecidos fatores negativos da terapia celular.

nestor@nefro.epm.br