

Artigo de revisão

Ana Gabriellen Sousa do Nascimento¹
Napoleão Martins Argolo Neto¹
Silvana Maria Medeiros de Sousa Silva¹

Perspectivas de utilização de células-tronco como terapia de dermatite atópica canina

Prospects for the use of stem cells as a therapy for canine atopic dermatitis

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory and pruritic allergic disease of genetic predisposition and target of numerous researches. Existing treatments can have important side effects in some cases of AD. The search for immunomodulatory treatments with fewer side effects drew attention to the immunomodulatory characteristics of mesenchymal stem cells (MSC). The objective of this work is to list the main publications that used stem cells in the treatment of atopic dermatitis in dogs, trying to identify associations or divergences between the protocols and correlate them with their obtained clinical effects. Despite the small number of published works on this topic, the great therapeutic potential of mesenchymal stem cells in improving the symptoms of canine atopic patients is noted, however, the methodology adopted to evaluate its effectiveness as well as the divergence in the protocols regarding the dosage, frequency and route of administration make this treatment uncertain. More work is needed to prove the efficacy and safety of using these cells in the treatment of canine atopic dermatitis.

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença alérgica inflamatória e pruriginosa de pré-disposição genética e alvo de inúmeras pesquisas. Os tratamentos existentes podem acarretar efeitos colaterais importantes em alguns casos de DA. A busca por tratamentos imunomoduladores com menores efeitos colaterais chamou atenção para as características imunomoduladoras de células-tronco mesenquimais (CTM). O objetivo deste trabalho é elencar as principais publicações que utilizaram células-tronco no tratamento de dermatite atópica em cães tentando identificar associações ou divergências entre os protocolos e correlacioná-los com seus efeitos clínicos obtidos. Apesar do pequeno número de trabalhos publicados envolvendo esta temática, nota-se o grande potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais na melhora dos sintomas de pacientes atópicos caninos, porém a metodologia adotada para avaliar sua eficácia bem como a divergência nos protocolos quanto a dosagem, frequência e via de administração tornam este tratamento incerto. É necessário que mais trabalhos sejam feitos para que se comprove a eficácia e segurança do uso destas células no tratamento da dermatite atópica canina.

¹. Universidade Federal do Piauí

KEYWORDS

atopic dermatitis, stem cells,
immunomodulation, therapy

PALAVRAS-CHAVE

dermatite atópica, células-tronco,
imunomodulação, terapia.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Ana Gabriellen Sousa do Nascimento
anagabriellen.02@gmail.com

Rua Benício Olímpio de Melo, 4127,
apartamento 06 – Ininga, Teresina - Piauí.
CEP: 64048495

Submetido em: 06/08/2020

Aceito em: 21/02/2022

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença alérgica inflamatória e pruriginosa de pré-disposição genética a substâncias inócuas como pólen, ácaros de poeira doméstica e outros alérgenos do ambiente. É comum em cães com idade de 3 a 6 anos que tem como principais sintomas eritema cutâneo e prurido. Apresenta considerável complexidade por ter um diagnóstico essencialmente clínico e estabelecido por exclusão de outras dermatopatias pruriginosas como a hipersensibilidade alimentar e a dermatite por picada de ectoparasitas (SANTORO, 2019; MARSELLA, R.; SAMUELSON, D.; HARRINGTON, L., 2009;).

A imunomodulação constitui-se na abordagem terapêutica padrão para tratamento da DA em cães. As classes de fármacos comumente utilizadas são os glicocorticoides, pois são eficazes no tratamento do prurido. A suplementação com ácidos graxos e a imunoterapia alérgica específica são recomendadas, pois haverá maior controle da microbiota local, minimização das crises e aumento a tolerância aos alérgenos ambientais (MARSELLA, 2006; DIAS et al, 2019; NUTTALL et al, 2019).

Contudo, o uso crônico dos fármacos imunomoduladores especialmente a classe de glicocorticoides pode acarretar efeitos colaterais importantes ou até mesmo recalitrantes em alguns casos de DA. A busca por tratamentos imunomoduladores com menores efeitos colaterais chamou atenção para as características imunomoduladoras de células-tronco, pois não expressam níveis significativos de MHC tipo II, inibem a cascata de prostaglandinas bem como a resposta de células dendríticas mediadas por quimiocinas específicas como indoleamina 2,3-dioxygenase (IDO). Portanto, não há risco de rejeição e possuem comprovada atividade imunomoduladora in vitro (SPAGGIARI et al, 2008; MATHEAKAKIS et al, 2021).

Apesar das características imunomoduladoras das células-tronco, ainda são escassas as publicações utilizando diferentes tipos de CTMs para tratamento imunomodulador da DA em cães e gatos. Persistem relevantes dúvidas quanto à utilização destas células, dada a grande variedade de protocolos de tratamento de forma que se torna difícil comparar fidedignamente a utilização de células-tronco frente a esta variação de protocolos.

Por este motivo o presente trabalho tem como objetivo elencar as principais publicações que utilizaram células-tronco no tratamento de dermatite atópica em cães tentando identificar associações ou divergências entre os protocolos e correlacioná-los com seus efeitos clínicos obtidos.

DESENVOLVIMENTO

Para esta revisão utilizou-se a base de dados PUBMED, Scielo, Scopus, Elsevier, Portal de Periódicos Capes, empregando delimitação entre os anos de 2010 a 2019. A pesquisa foi feita na plataforma através de palavras-chave como dermatite atópica E cão E células-tronco, atopic dermatitis AND canine AND stem cells, atopic dermatitis AND canine AND mesenchymal stem cells, mesenchymal stem cells AND imunomodulation AND canine, stem cell therapy AND canine AND atopic dermatitis, atopia E cão E células-tronco, escritas

separadamente por espaçamento simples entre elas. Foi utilizado o critério de busca de artigos primariamente experimentais e de revisão sistemática de estudos experimentais sobre o tema “células-tronco no tratamento da dermatite atópica canina”. Foram encontrados cinco trabalhos experimentais envolvendo tratamento de dermatite atópica com células-tronco, sendo dois estudos pilotos, dois estudos randomizados e um estudo não controlado aberto (Tabela 1).

Imunologia na dermatite atópica

A dermatite atópica canina, que se constitui numa reação de hipersensibilidade do tipo I, é mediada principalmente por IgE. Esta imunoglobulina, ao se ligar aos mastócitos e basófilos teciduais, promove a degranulação dos mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios pré-formados. Acredita-se que haja uma disfunção na barreira lipídica que podem ser responsáveis por um aumento da exposição de antígenos as células dendríticas cutâneas o que estimula resposta imune inata e TH2 (ZANON, 2008).

Estudos apontam que as citocinas Th2 regulam negativamente a expressão de filagrina, proteína que regula a barreira cutânea contra perda de água e evita a entrada de alérgenos. Além da filagrina, mutações nos genes KLK7/SCTE, SCCE, SPINK 5 responsáveis pelo processo de queratinização foram identificados em pacientes humanos atópicos (CAUBET et al., 2004; MARSELLA, R. et al, 2009).

Considera-se que o prurido ocasiona injúria mecânica dos ceratinócitos, os quais liberam IL1, IL2, TNFalfa, GMCSF e TSLP que promovem a migração e proliferação de células dendríticas na epiderme. Estas células, quando ativadas, migram para o sistema linfático e liberam IL4, IL5 e IL13 que induzem a diferenciação do linfócito T (CD4+) em linfócito Th2 que migram para a pele (FARIAS, 2007; OLIVRY, 2016).

Recentemente, a descoberta da interleucina 31(IL31) produzida pelos linfócitos T-helper cutâneos sensibilizados seria a responsável pelo estímulo nervoso e desencadeamento do prurido a qual atua nos receptores tipo Janus quinase JACK tipo 1, presente nas fibras nervosas sensoriais da pele, podendo desencadear o prurido, além de estimular queratinócitos, linfócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos que amplificam a resposta inflamatória (FARIA, 2019; SONKOLY et al., 2006).

Células-tronco Mesenquimais e Atividade Imunomoduladora

As células-tronco mesenquimais são células somáticas, multipotentes que podem ser obtidas de todos os tecidos somáticos incluindo anexos fetais. As características das células-tronco mesenquimais já foram determinadas in vitro e seu alto grau de diferenciação torna-as alvo de inúmeras pesquisas atualmente. Estas células exercem função in vivo predominante sinalizadora, modulando a resposta imunológica local e sistêmica (CAPLAN, 2009; KEAN et al, 2013).

Acredita-se que as células-tronco mesenquimais funcionam como pericitos vasculares, se ocorre uma lesão elas saem de sua posição nos tubos vasculares e produzem

Origem das CTMs utilizadas	Via	Dose	Parâmetros avaliados	Resultado	Referência
CTM alógena derivada do tecido adiposo	Intravenoso	2x10 ⁶ cel/kg	Grau de prurido (VAS); Escore de lesões(CADESI4); Espessura da pele; Hematológico; Temperatura.	↓ Prurido ↓ Lesões ↓ Espessura da pele	Ramos, 2019.
CTM heteróloga derivada do tecido adiposo	Intravenoso	5x10 ⁶ cel/animal	Grau de prurido (EVPE);Escore de lesões (CADESI4);Análise de citocinas; Filagrina por imunohistoquímico; Av lipídeos epidérmicos.	↓ Prurido ↓ Lesões	Faria, 2019
CTM alógena derivada do tecido adiposo	Intravenoso	1,5x10 ⁶ cel/kg	Escore de lesões (CADESI4); Grau de prurido(VAS)	↓ Prurido ↓ Lesões	Villaroto et al, 2018
CTM alógena derivada do tecido adiposo	Intramuscular	0,5x10 ⁶ cel/animal	Grau de prurido (VAS); Escore de lesões (CADLI);Hematológico.	↓ Prurido ↓ Lesões	Enciso et al, 2019
CTM autógena derivada do tecido adiposo	Intravenoso	1,3x10 ⁶ cel/kg	Escore de lesões(CASEDI3);Grau de prurido(VPS);Reação no local de aplicação.	Sem redução significativa dos parâmetros avaliados	Hall et al, 2010

Tabela 1. Origem das CTMs, via, dose, parâmetros avaliados, resultados e referência de trabalhos encontrados utilizando células-tronco mesenquimais no tratamento de Dermatite atópica em cães. FONTE: Dados da pesquisa.

efeito modulador trófico desativando a vigilância de células T do tecido lesionado fornecendo então um bloqueio às reações autoimunes. Além disso, são capazes de suprimir a ação das células T in vivo e in vitro modulando a função imune das principais populações celulares envolvidas no reconhecimento e na eliminação do aloantígeno, incluindo células apresentadoras de antígeno, as células T e células natural killers (CAPLAN, 2009; COVAS et al, 2007; RASMUSSEN, 2006).

Sabe-se que as células-tronco mesenquimais inibem a função das células natural killers através da produção de fatores solúveis, incluindo indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e prostaglandina E2 (PGE2). Segundo Spaggiari e colaboradores (2008) as CTM suprimem acentuadamente as principais funções efetoras de NK, como atividade citolítica e produção de citocinas.

Utilização de células-tronco no tratamento de dermatite atópica

As células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo foram utilizadas em todos os cinco estudos demonstrando que o tecido adiposo além de ser seguro, pois não foram observados efeitos adversos após

transplantes, é uma fonte rica de CTMs, as quais são facilmente isoladas (MIZUMO, 2009).

Outra similaridade encontrada foi em relação à via de administração das CTMs quando utilizada por via endovenosa, os quatro estudos mostraram que esta via é segura e eficaz, pois ao analisarem os parâmetros sanguíneos, estes se mantiveram dentro da normalidade para a espécie (RAMOS, 2019; FARIA, 2019; VILAROTTO et al, 2018). A escolha por esta via tem como base sua ação parácrina, pois estas células liberam citocinas regulatórias diretamente envolvidas com o mecanismo modulatório da afecção (FERRER et al, 2015). De forma similar, a via intramuscular (ENCISO et al, 2019) também se mostrou segura, pois não foram observadas reações adversas significativas no local de aplicação.

Contudo, mesmo a via endovenosa demonstrando ser uma via segura podem ocorrer perdas de células-tronco na corrente sanguínea. Segundo Gao e outros, (2001), cerca de 5% das células infundidas ficam retidas nos pulmões e acredita-se que isto aconteça devido ao diâmetro das células-tronco mesenquimais ser maior do que o diâmetro dos vasos pulmonares ou seu elevado potencial de ligação

às células epiteliais pulmonares através de receptores de superfície.

Deste modo, a dosagem de células-tronco empregada também parece ser um importante fator quando se avalia a eficácia do tratamento não só na dermatite atópica, mas em outras doenças as quais estas células são utilizadas como método de tratamento. Em um dos trabalhos citados (HALL et al, 2010) o autor atribui o insucesso de seu experimento ao protocolo utilizado por ele quanto à dose, a via de aplicação e a frequência de administração das células. O autor supracitado ainda sugere que aplicações sequenciais de CTMs talvez sejam necessárias para maximizar os efeitos imunomodulatórios destas células já que utilizou somente uma aplicação. No estudo de Faria (2019) no qual utilizou-se o protocolo de aplicação semanal durante seis semanas bem como no estudo de Enciso et al (2019) o qual utilizou-se a frequência de três aplicações com intervalos quinzenais os resultados foram satisfatórios.

Todos os parâmetros clínicos utilizados para avaliar o potencial terapêutico das CTM, nas condições experimentais apresentadas em cada artigo, isoladamente, foram satisfatórias. Contudo, nenhum dos cinco artigos comprovou a eficácia in vivo da ação das células-tronco na remissão dos sinais clínicos observados nos pacientes estudados. Variáveis intervenientes como mensuração da resposta imune individual, efeito da faixa etária sobre a modulação imunológica, intensidade de resposta Th1, Th2 ou Th3, expressão gênica e proteômica das células do sistema retículo endotelial fagocitário em associação in vivo com células-tronco alogênicas e rastreamento da concentração das mesmas infundidas em diferentes tecidos, dentre outras, não foram consideradas. Os artigos, de forma geral, apresentam grande variação tanto do desenho experimental adotado, quanto da padronização das posologias utilizadas, dificultando a comparação entre ambos.

Novos estudos que contemplem técnicas de rastreamento de células-tronco infundidas, baseadas na expressão de marcadores de superfície, bem como expressão de genes de interesse ou técnicas de marcação intracitoplasmática (nanopartículas e similares), poderão contribuir para determinar o real efeito in vivo das células transplantadas em estudos pré-clínicos (ANDRZEJEWSKA et al, 2019).

Portanto, é necessário que mais trabalhos sejam realizados para avaliar a real eficácia do tratamento com CTMs na dermatite atópica canina bem como o estabelecimento de protocolos por parte dos pesquisadores levando em consideração as limitações dos artigos anteriormente publicados, para que tais dúvidas sejam mitigadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos artigos avaliados nesta revisão permitiu identificar a remissão, em média, de 80% dos sinais clínicos mensurados, indicando potencial terapêutico. Contudo, devido à quantidade escassa de artigos identificados e grande variedade de desenhos experimentais adotados, a real eficácia in vivo da terapia

com células-tronco em pacientes atópicos caninos ainda é inconclusiva.

REFERÊNCIAS

ANDRZEJEWSKA, A. et al. Rotulagem de células-tronco mesenquimais humanas com diferentes classes de manchas vitais: robustez e toxicidade. **Células-tronco Res Ther**, v.10, p.187, 2019.

CAPLAN, A.I. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. **Journal of Pathology**, v.217, p.318-324, 2009.

CAUBET, C. et al. Degradation of corneodesmosome proteins by two series proteases of the kallikrein family, SCTE/KLL5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. **Journal of Investigative Dermatology**, v.122, n. 5, p. 1235-1244, 2004.

COVAS, D. T. et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. **Experimental hematology**, v.36, n.5, p. 642–654, 2008.

DIAS, I.E. et al. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases?. **BMC Vet Res**, v.15, p. 358, 2019.

ENCISO, N.; AMIEL, J.; PANDO, J.; ENCISO, J. Multidose intramuscular allogeneic adipose stem cells decrease the severity of canine atopic dermatitis: A pilot study. **Vet World**. v.12, n.11, p.1747-1754, 2019.

FARIA, C.D.O. **Avaliação do uso de células-tronco mesenquimais nos lipídeos epidérmicos e na resposta inflamatória da dermatite atópica canina pela técnica de imunoistoquímica**. 2019. 129p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

FARIAS, M.R. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. **Clínica Veterinária**, n.69, p.48-62, 2007.

GAO J.; DENNIS J.E.; MUZIC R.F.; LUNDBERG M.; CAPLAN A.I. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. **Cells Tissues Organs**; v.169, n.1, p. 12-20, 2001.

HALL, M.N.; ROSENKRANTZ, W.S.; HONG, J.H. et al. Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. **Vet Therapeutics**, v.11, n.2, 2010.

KEAN, T.J.; LIN, PAUL.; CAPLAN, A.I.; DENNIS, J.E. MSCs: Delivery Routes and Engraftment, Cell-Targeting Strategies, and Immune Modulation. **Stem Cells International**, v.2013, p.13, 2013.

MARSELLA, R. Atopy: New targets and new therapies. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 36, n. 1, p. 161-174, 2006.

MARSELLA, R.; SAMUELSON, D.; HARRINGTON, L. Evaluation of filaggrin expression in sensitized atopic Beagles and in normal controls before and after allergen exposure. **Vet Dermatol**, v.20, p.547-554, 2009.

MATHEAKAKIS, A. et al. Therapeutic implications of Mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in autoimmune diseases: from biology to clinical applications. **International journal of molecular sciences**, v.22, n.18, 2021.

MIZUMO, H. Células-tronco derivadas do adiposo para reparo e regeneração de tecidos: dez anos de pesquisa e uma revisão de literatura. **J Nippon Med Sch**, v. 76, n.2, p.56-66, 2009.

NUTTALL, T.J. et al. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 254, n.11, p.1291-1300, 2019.

OLIVRY, T. et al. Early Activation of Th2/Th22 inflammatory and pruritogenic pathways in acute canine atopic dermatitis skin lesions. **The Journal of investigative dermatology**, v.136, n.10, 2016.

RAMOS, F.O. **Uso de célula tronco mesenquimal alógena derivada de tecido adiposo em cães com dermatite atópica: eficácia e segurança**. 2019. Tese (Mestrado) –Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília. Brasília, 2019.

RASMUSSEN, I. Immune modulation by mesenchymal stem cells. **Experim Cell Research**, v.312, p.2169-2179, 2006.

SANTORO, D. Therapies in canine atopic dermatitis: an update. *The Veterinary clinics of North America*. **Small animal practice**, v. 49, n.1, p.9-26, 2019.

SPAGGIARI, G.M. et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. **Blood**, v.111, n.3, p.1327–1333, 2008.

SONKOLY, E. et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v. 117, n. 2, p, 411-417, 2006.

VILLATORO, A.J.; PRIETO-HERMIDA, M.; FERNANDEZ, V. et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in dogs with refractory atopic dermatitis: clinical efficacy and safety. **Vet Records**, v.183, p.1- 7, 2018.

ZANON, J.P.; GOMES, L.A.; CURY, G.M.M.; TELES, T.C.; BICALHO, A.P.C.V. Dermatite atópica canina. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 29, p.905-920, 2008.