



Estudo detalha benefícios do transplante de células-tronco no tratamento da esclerose sistêmica

05 de agosto de 2021

Karina Ninni | Agência FAPESP – A esclerose sistêmica afeta uma em cada

20 mil pessoas, em sua maioria mulheres na faixa dos 30 a 50 anos. É uma doença reumática autoimune, rara e agressiva, que compromete o paciente funcionalmente pela substituição de tecido normal por tecido cicatricial. Nos indivíduos que têm a forma mais grave, a mortalidade é de 30% a 50% em cinco anos.

Um dos tratamentos existentes é o transplante de células-tronco hematopoiéticas – aquelas capazes de se diferenciar em células especializadas do sangue e do sistema imune. Os mecanismos envolvidos no transplante vêm sendo estudados por cientistas do [Centro de Terapia Celular \(CTC\)](#) da Universidade de São Paulo (USP) que, em trabalho recente, estabeleceram o efeito do procedimento sobre o compartimento de células B do sistema imune (grupo de linfócitos responsável pela produção de anticorpos), correlacionando-o à melhora dos pacientes e sinalizando outras possíveis opções de tratamento futuras.

“Os pacientes com esclerose sistêmica perdem o que chamamos de tolerância imunológica, desenvolvendo linfócitos B e T autorreativos, ou seja, que reconhecem e atacam tecidos do próprio organismo. O papel das células B na esclerose sistêmica ainda não é bem definido na literatura. Conseguimos descobrir um novo mecanismo de ação do transplante: as células B reguladoras são importantes para o controle da autoimunidade e remissão da doença logo após o tratamento”, resume [Kelen Malmegrim de Farias](#), professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP) da USP.

“Como a ideia nesse caso é tratar o sistema imunológico, pois é ele que agride o organismo do paciente, nossos resultados são bastante promissores. O transplante ainda é muito genérico, já que impacta todo o sistema imune, e também muito agressivo. Mas resultados como este mostram que, no futuro, talvez consigamos ser mais pontuais e focar somente nas células que interessam – e isso vale também para pacientes não transplantados, tratados com imunossuppressores. Conhecendo o

mecanismo de ação de cada célula envolvida, talvez consigamos desenvolver terapias mais específicas”, explica a reumatologista [Maria Carolina de Oliveira](#), livre-docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP.

Oliveira enfatiza a gravidade da esclerose sistêmica. “A pessoa acometida pela doença não consegue se movimentar, em muitos casos não consegue sair da cama, é muito debilitante. A pele do rosto e das mãos engrossa, às vezes até a do tórax e do abdômen. Além de atingir a pele, pode endurecer ou paralisar órgãos internos como esôfago, estômago, intestino, rins, pulmões e coração. Quando afeta os pulmões, a pessoa sente falta de ar.”

Malmegrim e Oliveira são coautoras de um artigo recentemente [publicado](#) na revista *Rheumatology*, que tem como primeiro autor o biomédico [João Rodrigues Lima-Júnior](#), doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da FCFRP-USP. Ambas são também pesquisadoras do CTC, um Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID) financiado pela FAPESP desde 2000 e formado por pesquisadores da USP e do Hemocentro Regional de Ribeirão Preto, entre eles médicos, biólogos, biomédicos, farmacêuticos e veterinários. O CTC é referência em pesquisa com células-tronco e terapias celulares no Brasil e a única instituição do país com tamanha experiência acumulada em transplantes para tratamento de doenças autoimunes, incluindo a esclerose sistêmica.

Transplante

Como explica Oliveira, a doença traz lesões irreversíveis (como a “mão em garra”, por exemplo), mesmo com o transplante. No entanto, o transplantado consegue voltar a realizar as atividades do dia a dia e vive mais tempo.

No CTC são transplantados casos graves, quando há comprometimento do pulmão ou de grande parte da pele. Desde 2004 a equipe já transplantou por volta de 120 pessoas, com resultados clínicos considerados muito bons. “Os pacientes têm melhora na pele e ganho funcional, conseguem voltar a trabalhar e a realizar atividades como dirigir, cozinhar ou cuidar da família. A parte respiratória, ao menos, estabiliza e há ganho de qualidade de vida. Já sabíamos sobre as evidências da melhora clínica, mas não conhecíamos os mecanismos envolvidos”, diz a médica.

O transplante é autólogo, ou seja, não é necessário doador. “Colhemos as células-tronco saudáveis do próprio paciente e as congelamos. Esse procedimento é todo feito no Hemocentro Regional de Ribeirão Preto, onde fica a sede do CTC. Então, ministramos ao paciente uma mistura de imunoterapia com quimioterapia, um mix de fármacos que destrói as células produzidas na medula óssea: as do sangue e as do sistema imune. Depois, descongelamos aquelas células-tronco e as colocamos de volta. E, assim, praticamente reiniciamos o sistema imunológico. As células-tronco vão

gerar uma medula óssea nova, um sangue novo e um sistema imunológico novo, que deixa de agredir o organismo”, explica Oliveira.

Segundo ela, nem todos os acometidos pela esclerose sistêmica são elegíveis para o transplante. “Para aquele que tem a doença em forma muito leve não compensa o risco, pois é possível tratá-lo de maneira relativamente satisfatória com imunossuppressores, que são os medicamentos geralmente utilizados. E para aquele que já está em estado muito grave, com muitas lesões irreversíveis, também não, pois ele correrá o risco do procedimento sem nenhum benefício. A seleção é uma das coisas mais difíceis do processo. Os médicos tendem a encaminhar para o transplante o paciente que já está muito gravemente acometido. É preciso um trabalho de alertar o reumatologista para diagnosticar e enviar o paciente a tempo para o transplante, ainda encarado por muitos profissionais como a última solução possível. Além disso, como se trata de uma doença rara, poucos têm experiência em lidar com ela, e o diagnóstico se confunde com o de lúpus e de artrite reumatoide”, relata Oliveira, lembrando que a idade-limite para o transplante no CTC é de 60 anos.

A médica esclarece que, após o transplante, o sistema imune demora algo em torno de dois anos e meio ou três anos para se reconstituir completamente. “Nós retiramos os imunossuppressores do paciente, tomamos muito cuidado com infecções e, naturalmente, temos de refazer todas as vacinas da pessoa, que é acompanhada até cinco anos após o procedimento.”

Gatilho ambiental

Para fazer as análises necessárias para o estudo das células B, a equipe coletou o sangue periférico de 22 pacientes antes do transplante e depois de 30, 60, 120, 180 e 360 dias de sua realização. “Depois de ‘zerarmos’ o sistema imunológico, as células-tronco são infundidas e o sistema hematopoiético e imunológico vão se reinicializar. As células B, formadas na medula óssea, se recuperam mais rapidamente do que as células T, objeto do nosso primeiro [artigo](#). Em um ou dois meses após o transplante já há a reconstituição do compartimento de células B. Assim, neste novo trabalho publicado na *Rheumatology*, nos concentramos no primeiro ano após o transplante. Avaliamos os pacientes um mês, dois meses, quatro meses e assim por diante, até um ano após o procedimento, focando nas células B”, explica Malmegrim.

As células foram analisadas por citometria de fluxo (método usado para examinar simultaneamente diversos parâmetros de células ou partículas em suspensão) e ensaios funcionais. Foram analisadas as características biológicas das células B, como a produção de citocinas, as vias de sinalização e a capacidade supressora das células B reguladoras. De acordo com Malmegrim, os resultados mostraram que, nos portadores da doença, há uma desregulação das células B. Antes do transplante há mais células B de memória, que produzem os autoanticorpos que atacam os tecidos

do paciente; e menos população de células B jovens (chamadas pelos cientistas de *naive*), que ainda não aprenderam a reconhecer os antígenos (substâncias que desencadeiam a produção de anticorpos).

“Uma população importante de células B são as reguladoras: aquelas responsáveis por colocar um freio nas respostas imunes patogênicas do organismo, que podem levar a danos teciduais. Nos pacientes com esclerose sistêmica, essas células estão diminuídas em número e função. Depois do transplante, o número de células B reguladoras aumenta, bem como sua capacidade supressora. Além disso, após o transplante, o paciente começa a apresentar maior frequência de células B *naive* e as células B de memória diminuem”, revela Malmegrim.

A cientista menciona os estudos de correlação feitos posteriormente mostrando que, a esse impacto do transplante sobre as células B, correspondeu uma melhora clínica dos pacientes. E observa: “Só é possível manipular o sistema imunológico do paciente com tal grau de êxito porque, nas doenças autoimunes, não está envolvido apenas o fator genético. Se fosse assim, o transplante autólogo não funcionaria. Há sempre um gatilho: geralmente um fator ambiental que, aliado à predisposição genética, faz com que a doença autoimune seja desencadeada na pessoa. Ainda sabemos pouco sobre os gatilhos dessa e de outras doenças autoimunes.”

Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas para tratamento da esclerose sistêmica não faz parte da lista de procedimentos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Também não integra o rol de procedimentos cobertos pelos planos de saúde privados. Oliveira afirma que essa inclusão é uma longa batalha dos profissionais da área.

“Europa e Estados Unidos já têm o transplante como tratamento-padrão, coberto pelos seguros ou planos de saúde. Aqui no Brasil temos batalhado para incorporá-lo ao SUS. Não é um tratamento caro. Na verdade, talvez seja até barato se compararmos ao custo que a rede pública terá para tratar o portador da doença pelo resto da vida com internações, oxigênio etc.”

O artigo *Autologous hematopoietic stem cell transplantation restores the suppressive capacity of regulatory B cells in systemic sclerosis patients* pode ser acessado em:

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab257>.