Artigo Revisão de Literatura
Centro Universitário Una
Belo Horizonte – MG
2023 fev - jul

APLICAÇÕES DA TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

APPLICATIONS OF STEM CELL THERAPY FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Adney Fernandes Amorim Júnior[1], Natália Laura Borges[1], Suellen Rodrigues Martins[2], Alessandra Hermógenes Gomes Tobias[2]

[1] Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una do Barreiro;
[2] Biomédica, Professora Adjunta do Centro Universitário Una do Barreiro

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de memória e comprometimento cognitivo. As opções de tratamentos para essas enfermidades e as taxas de aprovações de medicamentos ainda permanecem baixas. Através dos avanços da tecnologia há esperança para a terapêutica com células-tronco como novos tratamentos para a DA. **Objetivo:** Descrever o uso das células-tronco para o tratamento da DA e os resultados obtidos por meio dessa terapia. **Metodologia:** Revisão de literatura que utilizou estudos das bases de dados SciELO e Pubmed no período de 2012 a 2023. **Resultados:** Por meio deste trabalho identificamos 4 ensaios clínicos, 3 modelos animais e 1 estudo com humanos. Três dos ensaios fizeram transplantes utilizando células-tronco embrionárias, pluripotentes e neurais e o estudo em humanos utilizou células-tronco mesenquimais por meio de injeção intracerebroventricular em nove pacientes com DA leve a moderada, sendo que o procedimento foi considerado viável, seguro e bem tolerado. Dentre os efeitos adversos, o mais importante foi a febre. **Conclusão:** Apesar dos avanços obtidos nos estudos pré-clínicos em modelos animais e humanos ainda é necessário uma compreensão mais profunda do papel crítico das células-tronco na perspectiva de tratamentos para doenças neurodegenerativas e o desenvolvimento de terapias celulares mais seguras.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, terapia, proteína tau, beta-amilóide, células-tronco neurais, células-tronco embrionárias, células tronco pluripotentes, células-tronco mesenquimais.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by memory loss and cognitive impairment. Treatment options for these illnesses and drug approval rates still remain low. Through advances in technology there is hope for stem cell therapy as new treatments for AD. **Objective:** To describe the use of stem cells for the treatment of AD and the results obtained through this therapy. **Methodology:** Literature review that used studies from the SciELO and Pubmed databases from 2012 to 2023. **Results:** Through this work, we identified 4 clinical trials, 3 animal models and 1 study with humans. Three of the trials performed transplants using embryonic, pluripotent, and neural stem cells, and the human study used mesenchymal stem cells via intracerebroventricular injection in nine patients with mild to moderate AD, and the procedure was considered feasible, safe, and well tolerated. Among the adverse effects, the most important was fever. **Conclusion:** Despite the advances obtained in preclinical studies in animal and human models, a deeper understanding of the critical role of stem cells in the perspective of treatments for neurodegenerative diseases and the development of safer cell therapies is still necessary.

Keywords: Alzheimer's disease, therapy, tau protein, beta-amyloid, neural stem cells, embryonic stem cells, pluripotent stem cells, mesenchymal stem cells.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por perda de memória e comprometimento cognitivo. É causada por falha sináptica e acúmulo excessivo de proteínas mal dobradas (LIU *et al*., 2020).

Existem mais de 200 subtipos de demência, 50% a 60% de todos os casos são causados pela DA. Este tipo de demência foi originalmente descrito por Alois Alzheimer em 1907 em Frankfurt am Main, e mais tarde foi designado como a doença neurodegenerativa mais difundida. Entretanto, sua etiologia ainda é desconhecida, apesar de muitos fatos sobre essa patologia terem sido descobertos nas últimas décadas (VASIC *et al*., 2019).

Aproximadamente cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência, com um custo global de cuidados estimado em US$ 818 bilhões. Como a idade é o fator de risco predominante para a ocorrência de quadro de demência, estima-se que esse número deve aumentar para 132 milhões de pessoas até 2050 (DUNCAN, VALENZUELA , 2017).

As doenças neurológicas abrangem um grupo diversificado de distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico, que em conjunto são a principal causa de

carga de doenças em todo o mundo. As opções de tratamentos para essas enfermidades e as taxas de aprovações de medicamentos ainda permanecem baixas (ALESSANDRINI *et al*., 2019).

Há uma extrema necessidade de investigar estratégias terapêuticas e novos tratamentos para a regeneração neural em distúrbios como a DA. Atualmente o desenvolvimento e identificação de células-tronco pluripotentes (iPSCs) permitem a obtenção de um grande número de células neurais para melhorar a recuperação celular após distúrbios neurodegenerativos (KOLAGAR *et al*., 2020).

As células-tronco são células não especializadas do corpo humano. Podem permanecer em baixo estado de atividade metabólica até sua fase adulta, através da auto-replicação, ou se diferenciar em diversos tecidos, a partir da expressão de determinados genes, e exercer funções específicas (SOUZA *et al*., 2003).

O uso da terapia de células-tronco oferece bastante esperança para muitos pacientes no tratamento da DA, entretanto, é de extrema importância que as expectativas sejam ponderadas, devido as comunidades científica e médica ainda necessitar desvendar completamente as complexidades da biologia das células-tronco e fornecer dados e evidências satisfatórios que apoiem a aplicação dessas terapias (ALESSANDRINI *et al*., 2019).

Neste sentido, o objetivo deste trabalho é descrever o uso das células-tronco para o tratamento da DA e os resultados já obtidos por meio dessa terapia.

METODOLOGIA

Nesta revisão bibliográfica de literatura caracterizada por uma pesquisa qualitativa e descritiva, foram selecionados estudos das bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Pubmed usando os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): Doença de Alzheimer e terapia com células-tronco. Os critérios de inclusão foram: publicações no período de 2012 a maio 2023, de livre acesso e os critérios de exclusão: editoriais, revistas e artigos que não permitem acesso e/ou fora do contexto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos avanços das tecnologias de células-tronco e a capacidade de gerar diferentes tipos de células neuronais e gliais a partir de células-tronco, há esperança para a terapêutica com células-tronco como novos tratamentos para a DA (TONG *et al.*, 2015).

Células-tronco embrionárias ou *embryonic stem cells* (ESCs), células-tronco mesenquimais ou *mesenchymal stem cells* (MSCs), células-tronco neurais derivadas do cérebro ou *neural stem cells* (NSCs) e células-tronco pluripotentes induzidas ou *induced pluripotent stem cells* (iPSCs) são mais comumente usadas na pesquisa da DA, com pode ser observado na **Figura 1** (LIU *et al*., 2020).

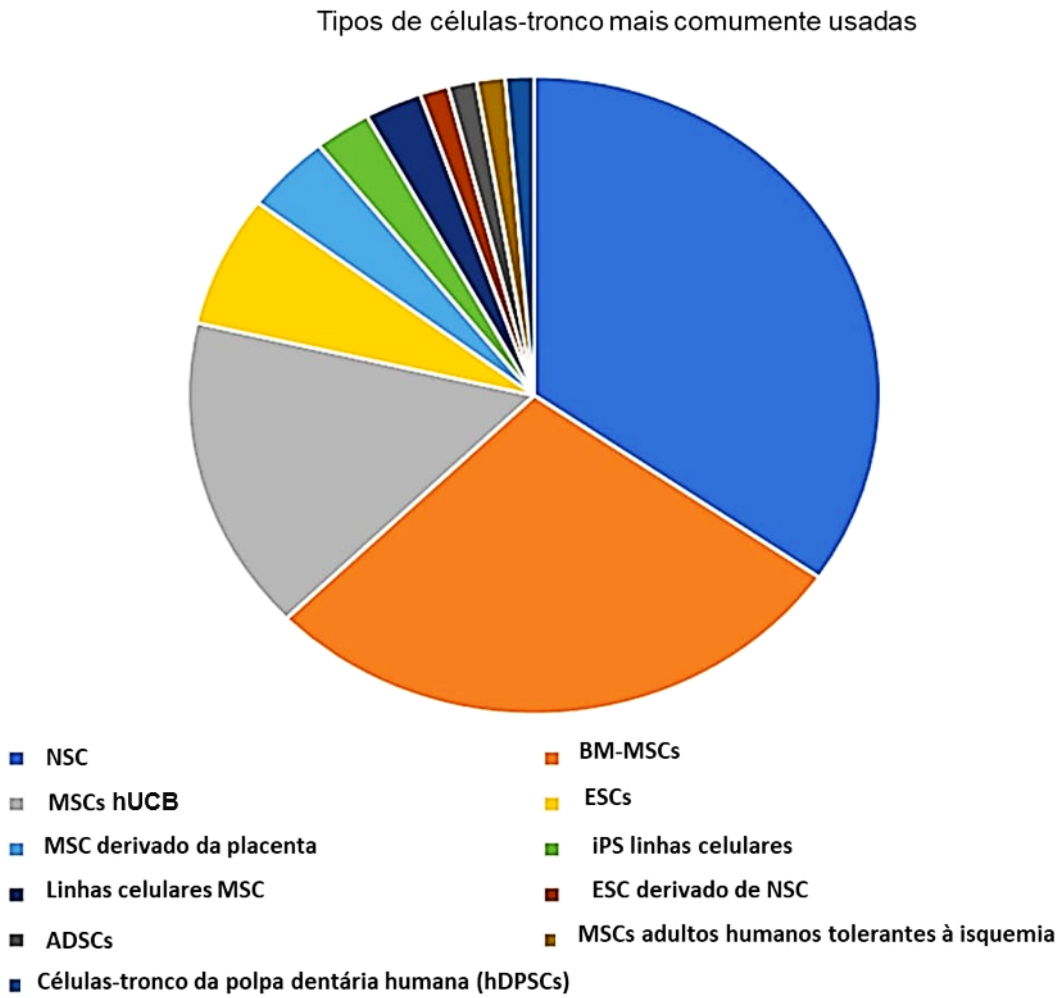

Figura 1: Gráfico ilustrativo sobre os tipos de células-tronco mais comumente usadas no tratamento da doença de Alzheimer. **Fonte:** QIN *et al*., 2022 (adaptado)

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Definição, histórico, método, aplicabilidade, benefícios, prejuízos e relevância clínica em relação a terapia de células-tronco e fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Foram encontrados 22 artigos que contemplaram o objetivo da pesquisa. No quadro abaixo se encontram os artigos e sua breve descrição.

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados para a pesquisa.

Autores (Sobrenome, ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados (Breve descrição)	Conclusão
DUNCAN T, VALENZUELA M, 2017.	Doença de Alzheimer, demência e terapia com células-tronco.	Análise	Revisar os avanços recentes em terapias com células-tronco utilizando modelos animais de DA	Fornecer informações sobre o potencial das células-tronco para o tratamento pré-clínico da DA. Explanar que persiste uma má tradução entre os estudos animais e testes em humanos.	As terapêuticas baseadas em MSC têm sido as mais consistentes e chegaram a ensaios clínicos em humanos. Até o momento, um desses testes foi negativo, mas há muitos outros em andamento.
GUO M, YIN Z, CHEN F, LEI P, 2020	Exossomo derivado de células-tronco mesenquimais: uma alternativa promissora na terapia da doença de Alzheimer	Análise	Elaborar as propriedades terapêuticas de MSC derivados dos exossomos na DA e discutir as vantagens e desafios de MSC derivados dos exossomos como um novo agente terapêutico livre de células.	Os protocolos de isolamento, armazenamento e purificação de MSC derivados dos exossomos ainda precisam de especialização e padronização contínuas; aplicações clínicas dependem de economia de tempo, baixo custo e métodos convenientes.	Os MSC derivados dos exossomos têm vantagens inigualáveis sobre a terapia baseada em células, que são consideradas uma alternativa promissora na terapia da DA.
BOESE AC, HAMBLIN MH, LEE JP, 2019.	Terapia com células-tronco neurais para lesões neurovasculares na doença de Alzheimer	Análise	Discutir ações das NSCs a partir de estudos pré-clínicos da DA para avaliar seu potencial para o futuro tratamento clínico da DA.	A terapia com células-tronco pode apresentar eficácia variável entre modelos animais e humanos.	As terapias baseadas em células-tronco melhoram a coerência das redes neuronais previamente afetadas, melhorando assim a memória e a cognição.

LIU XY, YANG LP, ZHAO L, 2020.	Terapia com células-tronco para a doença de Alzheimer	Análise	Descrever a fisiopatologia da DA e as perspectivas de aplicação de células-tronco relacionadas com base no tipo de célula.	Até o momento, quase todos os ensaios clínicos avançados em vias específicas relacionadas à DA falharam principalmente devido a um grande número de neurônios perdidos no cérebro de pacientes com DA.	O tratamento com células-tronco foi bem-sucedido em modelos animais de DA. Estudos pré-clínicos recentes sobre a terapia com células-tronco para a DA têm se mostrado promissores. No entanto, muitos passos ainda precisam ser dados antes que a terapia com células-tronco se torne um tratamento clinicamente viável para a DA humana e doenças relacionadas.
YUE C, JING N, 2015.	A promessa das células-tronco na terapia da doença de Alzheimer	Análise	Descrever brevemente os avanços contínuos no desenvolvimento de abordagens baseadas em células-tronco para a DA .	Nos últimos anos, os estudos de prova de conceito usando abordagens baseadas em células-tronco em modelos animais de DA transgênicos oferecem uma nova esperança para desenvolver terapias baseadas em células-tronco para o tratamento eficaz da DA.	As abordagens usando neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal derivados de células-tronco como células doadoras precisam ser desenvolvidas, e para fornecer prova de princípio de que esses neurônios específicos de subtipo podem induzir a recuperação funcional de modelos animais de DA.
SRIVASTAVA S, AHMAD R, KHARE SK, 2021.	A doença de Alzheimer e seu tratamento por diferentes abordagens: uma revisão	Análise	Focar nas causas da DA e seu tratamento por diferentes abordagens.	A pesquisa animal é difícil de traduzir em testes humanos. O modelo transgênico utilizado na pesquisa pré-clínica é baseado na hipótese familiar da DA, e a distribuição clínica da DA apresenta heterogeneidade genética.	As células-tronco usadas na DA e em modelos animais alcançaram certos resultados, mas ainda há muitos problemas a serem resolvidos antes que possam ser estendidas para aplicações clínicas.
TONG LM, FONG H, HUANG Y, 2015.	Terapia com células-tronco para a doença de Alzheimer e distúrbios relacionados: estado atual e perspectivas futuras	Análise	Discutir os avanços atuais da pesquisa na patogênese da DA e tecnologias de células-tronco e os possíveis desafios.	Muitas outras etapas permanecem antes que as terapias com células-tronco sejam clinicamente viáveis para a DA e distúrbios relacionados em humanos.	Terapias de substituição de células, tais como células neurais derivadas de células-tronco embrionárias humanas, têm potencial para o tratamento de pacientes com DA.

QIN C, WANG K, ZHANG L, BAI L, 2022	Terapia com células-tronco para a doença de Alzheimer: uma visão geral dos modelos experimentais e da realidade	Análise	Recapitular a potencial eficácia terapêutica das células-tronco para a doença de Alzheimer, tipos de células-tronco, métodos de entrega e os mecanismos subjacentes por trás dessas mudanças.	Em relação à eficácia da terapia com células-tronco em pacientes com DA, será necessário mais tempo para tirar conclusões.	A terapia com células-tronco para a DA é uma promessa enorme, mas continua em desenvolvimento.
ABDI S, JAVANMEHR N, GHASEMI-KASMAN M, BALI HY, PIRZADEH M, 2022	Abordagens terapêuticas e diagnósticas baseadas em células-tronco na doença de Alzheimer	Análise	Resumir as atuais abordagens terapêuticas e diagnósticas baseadas em células-tronco, declarar as vantagens e desvantagens de cada método. Avaliar de forma abrangente os ensaios clínicos em humanos de terapias com células-tronco para a DA.	Embora as terapias com células-tronco tenham sido bem-sucedidas em modelos animais, numerosos ensaios clínicos em pacientes com DA produziram resultados pouco promissores.	É necessária uma compreensão mais profunda do papel crítico das células-tronco na perspectiva de doenças neurodegenerativas e o desenvolvimento de melhores terapias com células-tronco para tratar doenças neurodegenerativas.
CHOI SS, LEE SR, KIM SU, LEE HJ, 2014	Doença de Alzheimer e terapia com células-tronco	Análise	Discutir as características da doença de Alzheimer e várias estratégias terapêuticas disponíveis.	Até o momento, as terapias de Alzheimer giravam em torno de retardar a progressão da doença, em vez de restaurar os neurônios danificados. No entanto, a tendência recente é focar na remoção das causas da doença com terapias baseadas em células-tronco.	Se as causas da DA forem compreendidas mais profundamente e terapias celulares mais seguras forem desenvolvidas, a DA poderá ser conquistada em um futuro não muito distante.
KIM HJ, CHO KR, JANG H, LEE NK, JUNG YH, KIM JP, LEE JI, CHANG JW, PARK S, KIM ST, MOON SW, SEO SW, CHOI SJ, NA DL, 2021	Injeção intracerebroventricular de células-tronco mesenquimais do sangue do cordão umbilical humano em pacientes com demência da doença de Alzheimer: um ensaio clínico de fase I	Ensaio clínico	Conduzir um ensaio clínico de fase I em nove pacientes com demência leve a moderada da doença de Alzheimer para avaliar a segurança e a toxicidade dose-limitante de três injeções intracerebrais ventriculares repetidas de MSCs derivadas do sangue do cordão umbilical humano.	Houve três eventos adversos graves em dois participantes que foram considerados como decorrentes do produto sob investigação. Cinco participantes completaram o estudo de observação estendido de 36 meses e nenhum outro evento adverso grave foi observado.	Atualmente, está ocorrendo um estudo de acompanhamento estendido para aqueles que participaram de um estudo de fase IIa em que, após a conclusão, espera-se obter uma compreensão mais profunda da eficácia clínica da terapia MSC.

XIONG W, LIU Y, ZHOU H, JING S, HE Y, YE Q, 2022.	Doença de Alzheimer: Fisiopatologia e perspectivas terapêuticas com células-tronco da polpa dentária	Análise	Revisar o mais recente avanço da pesquisa na fisiopatologia da DA e elaborar a neuro diferenciação e as propriedades neuroprotetoras das células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária, bem como suas perspectivas de aplicação na DA.	Embora um progresso considerável tenha sido feito na pesquisa do mecanismo e na exploração do tratamento da DA, vários estudos pré-clínicos e experimentos com animais baseados na hipótese da DA ainda são difíceis de traduzir em ensaios em seres humanos.	Muitas tentativas de reparar a DA apenas com células-tronco produziram apenas resultados modestos, e é improvável que as células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária mudem essa situação.
YEH DC, CHAN TM, HARN HJ, CHIOU TW, CHEN HS, LIN ZS, LIN SZ. 2015	Células-tronco derivadas do tecido adiposo na medicina regenerativa neural	Análise	Os mecanismos envolvidos na determinação da capacidade terapêutica permanecem amplamente desconhecidos; no entanto, esse conceito ainda pode ser classificado de maneira metódica, citando as evidências atuais.	A maioria dos estudos existentes relatou que as terapias celulares podem ser capazes de repor as células perdidas e promover a regeneração neuronal, proteger a sobrevivência neuronal, e desempenham um papel na superação da paralisia permanente e perda de sensibilidade e na recuperação da função neurológica.	Neste estudo, vários ensaios clínicos em humanos usando células-tronco derivadas do tecido adiposo para distúrbios neuronais foram investigados. Sugere-se que células-tronco derivadas do tecido adiposo são uma das escolhas entre várias células-tronco para traduzir em aplicação clínica em um futuro próximo.
VALENZUELA M, DUNCAN T, ABEY A, JOHNSON A, BOULAMATSIS C, DALTON MA, JACOBSON E, BRUNEL L, CHILD G, SIMPSON D, BUCKLAND M, LOWE A, SIETTE J, WESTBROOK F, MCGREEVY P, 2022	Terapia com células precursoras neurais derivadas da pele autóloga reverte a síndrome semelhante à demência de Alzheimer canina em um ensaio veterinário de prova de conceito	Ensaio Clínico	Uma nova abordagem terapêutica celular foi testada em pacientes veterinários caninos e posteriormente modelada em ratos idosos para uma análise neurobiológica mais detalhada.	Não houve impacto na patologia da DA ou nos sinais de segurança a longo prazo. A modelagem em ratos idosos replicou os principais achados do estudo canino: os déficits de memória de lugar dependentes do hipocampo foram revertidos e a depleção sináptica resgatada.	Com mais desenvolvimento, da terapia com células-tronco neurais derivadas da pele autóloga pode ter potencial para tratar pacientes com DA cuidadosamente escolhidos com base na restauração neurossináptica no hipocampo.
MACHAIRAKI V. 2020	Células-tronco pluripotentes humanas como modelos in vitro de doenças neurodegenerativas	Analise	Atualmente, está sendo explorada a aplicação potencial de células-tronco pluripotentes humanas em modelo in vitro no diagnóstico, patologia e terapêutica da DA.	Ampliar interesses de pesquisa no campo emergente de exossomos e microvesículas.	Os resultados desta pesquisa podem contribuir substancialmente para a tradução bem-sucedida da biologia das células-tronco em terapia clínica, melhorando nossa compreensão da patogênese e tratamento da doença de Alzheimer.

PEN AE, JENSEN UB.2017	Estado atual do tratamento de doenças neurodegenerativas com células-tronco pluripotentes induzidas	Analise	Esta revisão enfoca as realizações atuais e os desafios remanescentes na produção e uso de iPSCs para o tratamento de doenças neurodegenerativas do cérebro, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson.	Uma variedade de métodos foi desenvolvida para converter células somáticas de todas as camadas germinativas em células-tronco pluripotentes.	O aprimoramento desses métodos é necessário para aumentar a eficiência da reprogramação, a qualidade da pluripotência e a segurança dessas células antes do uso em testes em humanos.
ANGELONI C, GATTI M, PRATA C, HRELIA S, MARALDI T.2020	Papel das células-tronco mesenquimais na neutralização da neurodegeneração relacionada ao estresse oxidativo	Análise	Em particular, a exposição a células-tronco mesenquimais ou seu secretoma pode ser considerada uma estratégia terapêutica promissora para aumentar a capacidade antioxidante e a expressão de neurotrofinas, ao mesmo tempo em que inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias, aspectos comuns em patologias neurodegenerativas.	Além disso, a contribuição das células-tronco tem sido amplamente explorada, observando seu potencial na diferenciação neuronal e relatando descobertas sobre sua aplicação no combate ao estresse oxidativo em diferentes doenças neurodegenerativas.	Mais estudos são necessários para identificar uma abordagem personalizada para cada doença neurodegenerativa, a fim de projetar estratégias terapêuticas de células-tronco mais eficazes para prevenir uma ampla gama de distúrbios neurodegenerativos.
SHARIATI A, NEMATI R, SADEGHIPOUR Y, YAGHOUBI Y, BAGHBANI R, JAVIDI K, ZAMANI M, HASSANZADEH A.2020	Células estromais mesenquimais para doenças neurodegenerativas: uma fronteira promissora	Analise	Na revisão atual, pretendemos fornecer uma breve visão geral das fontes de MSCs, estratégias de expansão e suas características imunossupressoras e discutir mecanismos funcionais credíveis exercidos por MSCs para tratar distúrbios neurodegenerativos.	Os resultados promissores dos estudos em modelos de roedores motivaram os pesquisadores a projetar e realizar vários ensaios clínicos, com um número cada vez maior.	A terapia com MSCs devido às suas pronunciadas propriedades imunomoduladoras é percebida como uma abordagem racional para o seu tratamento. Recentemente, vários tipos de estudos foram realizados principalmente in vitro e modelos de roedores usando MSCs após sua aquisição de várias fontes e expansão.

ÅKESSON E, SUNDSTRÖM E.2016	Células progenitoras neurais humanas em lesões do sistema nervoso central	Análise	É altamente esperado que os resultados benéficos observados em modelos experimentais também possam ser repetidos no ambiente clínico.	O transplante de células-tronco neurais e progenitoras é essencial para substituir as células perdidas, particularmente no SNC com capacidade regenerativa endógena muito limitada.	Compreender os efeitos terapêuticos das células transplantadas é crucial para determinar o desenho dos ensaios clínicos. Durante os últimos anos, foram iniciados vários ensaios clínicos para doenças e insultos do SNC, como esclerose lateral amiotrófica (ALS), acidente vascular cerebral e trauma da medula espinhal usando células progenitoras neurais.
TAKAMATSU K, IKEDA T, HARUTA M, MATSUMURA K, OGI Y, NAKAGATA N, UCHINO M, ANDO Y, NISHIMURA Y, SENJU S, 2014	Degradação de beta-amilóide por macrófagos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos que expressam Neprilisina-2	Ensaio clínico	O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial terapêutico de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) humanas semelhantes a macrófagos para a doença de Alzheimer (DA).	redução significativa no nível de Aβ no líquido intersticial cerebral após a administração de iPS humanas que expressam Neprilisina-2.	iPS humanas que expressam Neprilisina-2 podem ser um potencial agente terapêutico no tratamento da DA.
PARK D, JOO SS, KIM TK, LEE SH, KANG H, LEE HJ, LIM I, MATSUO A, TOOYAMA I, KIM YB, KIM SU, 2012	Células-tronco neurais humanas que superexpressam a colina acetiltransferase restauram a função cognitiva de animais com déficit de aprendizagem e memória induzidos por ácido caínico	Ensaio clínico	Investigar se o transplante cerebral de células-tronco neurais humanas (NSCs) geneticamente modificadas para codificar o gene colina acetiltransferase (ChAT) melhora a função cognitiva de ratos com déficit de aprendizado induzido por ácido caínico (KA).	As células F3.ChAT NSCs humanos transplantados intracerebroventricularmente melhoraram totalmente a função de aprendizado e memória de animais com déficit de aprendizado induzido por KA.	As NSCs humanas que expressam ChAT têm propriedade trópica de lesão e melhoram a função cognitiva de ratos modelo de déficit de aprendizagem com lesão no hipocampo, aumentando o nível de Acetilcolina.
YUE W, LI Y, ZHANG T, JIANG M, QIAN Y, ZHANG M, SHENG N, FENG S, TANG K, YU X, SHU Y, YUE C, JING N, 2015	Neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal derivados de ESC melhoram os sintomas cognitivos associados à doença de Alzheimer em modelos de camundongos	Ensaio clínico.	Abordagens de diferenciação para direcionar ESCs de camundongos e humanos em neurônios colinérgicos do prosencéfalo maduros.	A proliferação de progenitores neurônios colinérgicos do prosencéfalo enxertados diminuiu gradualmente com o desaparecimento de células KI67+ enquanto a diferenciação neuronal entre essas células enxertadas aumentou com o aparecimento de neurônios NEUN+.	ESCs de camundongos e humanos se diferenciaram eficientemente em neurônios colinérgicos do prosencéfalo maduros e funcionais e esses neurônios colinérgicos do prosencéfalo derivados de ESC integraram-se no prosencéfalo basal de camundongos com DA e aliviaram os déficits cognitivos da DA.

Fonte: Produzidos pelos autores

Fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA)

A fisiopatologia da DA é considerada complexa, sendo que evidências moleculares, celulares e genéticas apontam a hipótese de que a cascata amilóide seja uma das principais causas, em que o acúmulo de β-amilóide (Aβ), especialmente de Aβ 42 e o desenvolvimento de emaranhados intracelulares feitos de proteínas Tau hiperfosforiladas em neurônios, são apontados como o principal desencadeador de eventos fisiopatológicos que levam à neurodegeneração na DA. Sabe-se que a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) aumenta significativamente com a progressão de várias doenças neurodegenerativas, evidências também sugerem que o acúmulo de Aβ na vasculatura cerebral leva a angiopatia amilóide cerebral (CAA) que pode comprometer a integridade da BHE: uma estrutura que desempenha um papel crítico na homeostase cerebral ao restringir o tráfego molecular entre o SNC e o sistema circulatório. Diversos estudos também abordam outros mecanismos que podem desencadear o desenvolvimento da neurodegeneração, uma ligação entre disfunção cerebrovascular e múltiplas características da DA, incluindo, perda neuronal e declínio cognitivo subsequente (BOESE *et al*., 2019).

Terapias baseadas em células-tronco embrionárias (ESCs)

Este tipo de célula tronco é encontrada nos embriões, aproximadamente 5 dias após a fecundação. São células que se formam no começo do desenvolvimento embrionário. Foram testadas muitas terapias para melhorar ou pelo menos modificar efetivamente o curso da DA. Vários dados significativos mostram que o transplante de células-tronco pode aliviar a neuropatologia e melhorar os déficits cognitivos em modelos animais com doença de Alzheimer. Ao realizar estes testes, as células-tronco transplantadas mostraram suas vantagens em melhorar o comprometimento cognitivo e a disfunção da memória, embora há fraquezas ou limitações que precisam ser vencidas. (QIN *et al*., 2022).

Terapias de substituição celular, como células-tronco embrionárias humanas ou células neurais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas, têm o potencial de tratar pacientes com DA (LIU *et al*., 2020).

Um estudo realizado por Wei Yue no ano de 2015 em modelos animais, para este foram utilizados neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (BFCNs) derivados de ESC. O objetivo deste estudo foi melhorar os sintomas cognitivos associados à DA (YUE *et al.,* 2015).

Foi transplantado progenitores de BFCN derivados de ESC de camundongos para o núcleo basal de Meynet (NBM) de duas cepas de camundongos modelo AD transgênicos: 5XFAD e APP/PS1. Ambos os camundongos modelo de AD podem recapitular as principais características neurais da patologia amilóide da DA e o desenvolvimento de sintomas da DA. Antes de realizar o transplante foram examinados os níveis de Aβ no cérebro de camundongos, as placas Aβ no cérebro de camundongos 5XFAD apareceram no subículo e nas camadas profundas do córtex já aos 2 meses de idade e acumularam-se de forma robusta na maioria das regiões do cérebro, incluindo o NBM aos 3 a 4 meses de idade (**Figura 2- A**), nos camundongos APP/PS1, o amilóide depositado não apareceu até os 6 meses de idade e começou a se espalhar para a maioria das regiões do cérebro aos 9 meses de idade (**Figura 2- B**). Foi realizado transplantes de células na idade em que cada cepa exibe placa amilóide dramática, mas não mostra degeneração neuronal detectável ou déficits cognitivos, que é de 4 meses de idade para 5XFAD camundongos e 10 meses para camundongos APP/PS1. Para rastrear as células transplantadas in vivo, progenitores de BFCN de ESCs de camundongo marcados com EGFP. A proliferação e diferenciação de progenitores GFP + BFCN no cérebro de camundongos 5XFAD foram medidas em diferentes períodos, como 2 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses e 6 meses após o transplante. A proliferação de progenitores BFCN enxertados diminuiu gradualmente com o desaparecimento de células KI67+ enquanto a diferenciação neuronal entre essas células enxertadas aumentou com o aparecimento de neurônios NEUN+ (**Figura 2- C**). Dois meses após o transplante, as células proliferativas entre as células enxertadas raramente foram detectadas, e a maioria das células entre as células enxertadas eram neurônios NEUN+ (**Figura 2- D**), indicando que 2 meses são suficientes e necessários para a diferenciação neuronal de progenitores BFCN enxertados, como pode ser observado na **Figura 2.** Assim, os progenitores BFCN enxertados foram mantidos por 2 meses no cérebro de camundongos AD nos experimentos seguintes. Com isso o estudo conclui que, ESCs de camundongos se diferenciam

eficientemente em BFCNs maduros e funcionais e esses BFCNs derivados de ESC integraram-se no prosencéfalo basal de camundongos com DA e aliviaram os déficits cognitivos da DA (YUE *et al.,* 2015).

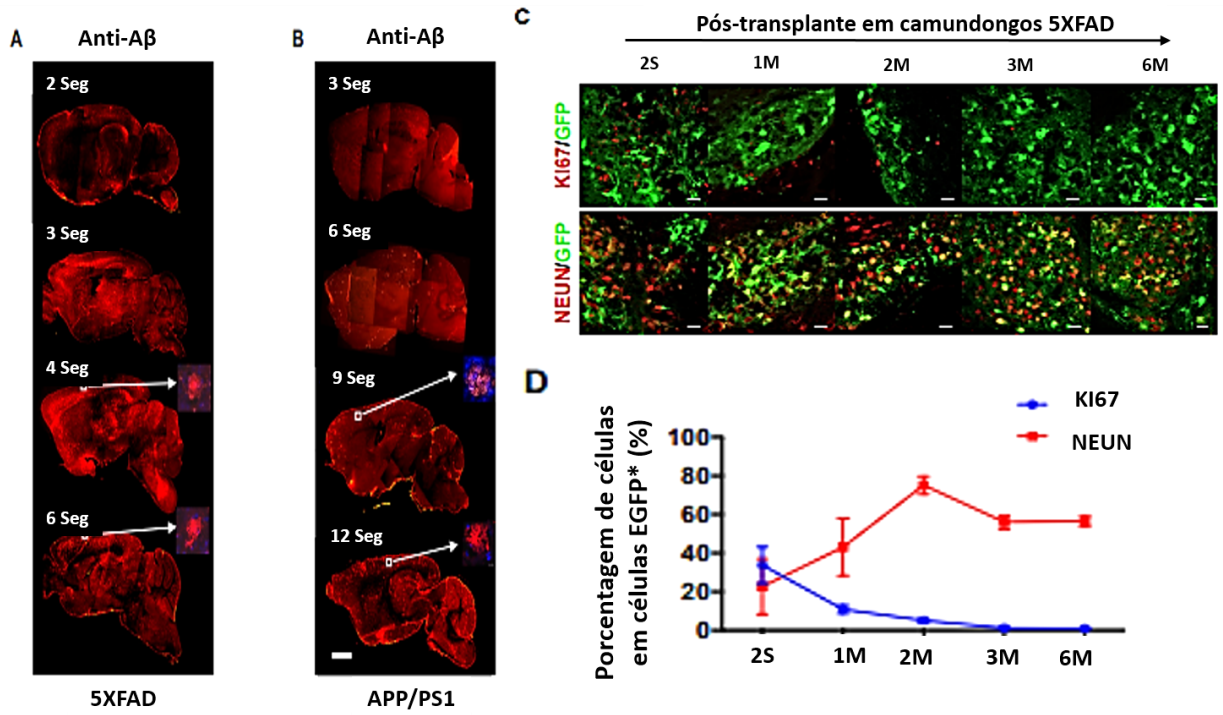

Figura 2: Os processos patológicos dos modelos de camundongos AD 5XFAD (A) e APP/PS1 (B) foram examinados medindo o depósito de Aβ em seus cérebros em diferentes estágios de desenvolvimento, conforme indicado. A linha da direita é um close-up da região delineada na linha da esquerda. (C) Análise imunocitoquímica de KI67 e NEUN no cérebro de camundongos 5XFAD com progenitores BFCN enxertados duas semanas, um mês, dois meses, três meses e seis meses após o transplante. (D) A quantificação de células KI67+ e NEUN+ mostradas em C. Barras de escala, 2 mm (A, B), 25 μm (C). n=3 réplicas biológicas. **Fonte:** YUE *et al.,* 2015. (adaptado).

Terapias baseadas em células-tronco mesenquimais (MSCs)

As células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (BM-MSCs) têm sido amplamente investigadas no tratamento de modelos animais com doença de Alzheimer. Devido à sua acessibilidade, relativa facilidade de manuseio e à ampla gama de tipos de células nas quais podem se diferenciar, as BM-MSCs são agora um dos tipos de células-tronco mais usadas. As BM-MSCs transplantadas podem se

trans diferenciar em neurônios, secretar neurotransmissores acetilcolina e produzir neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento nervoso (NGF). Além disso, as BM-MSCs transplantadas inibem a morte celular relacionada à Aβ e à tau. As características benéficas das células-tronco mesenquimais derivadas do sangue do cordão umbilical humano (CTMs-hUCB) incluem coleção não invasiva, hipo imunogenicidade, tropismo superior, alto potencial de diferenciação e atividade parácrina. Portanto, as CTMs-hUCB têm emergido como uma fonte alternativa para a terapia mediada por CTMs alogênicas (QIN *et al*., 2022).

Os exossomos, que é a nova abordagem emergente para a comunicação intercelular, fornecem uma nova perspectiva sobre as estratégias terapêuticas identificadas da DA. Exossomos derivados de células-tronco mesenquimais (MSC-exos) estão emergindo como uma ferramenta terapêutica atraente para a DA, com as propriedades derivadas do doador e as características de imunogenicidade mínima, armazenamento sem esforço, veículos de entrega natural e baixos riscos de formação de tumor com base em pesquisas anteriores (GUO *et al*., 2020).

Um ensaio clínico de fase I realizado por Hee Jin Kim no ano de 2021 sobre Injeção intracerebroventricular de células-tronco mesenquimais do sangue do cordão umbilical humano em pacientes com demência da DA. O objetivo deste ensaio foi avaliar a segurança e a toxicidade limitante da dose de injeções intracerebroventriculares repetidas de hUCB-MSCs em nove pacientes com demência de DA leve a moderada (KIM *et al*, 2021).

Para este estudo foram utilizados nove pacientes elegíveis com idade de 50 a 85, preenchiam os critérios para provável demência de DA de acordo com o grupo de trabalho da Associação do Instituto Nacional de Envelhecimento-Alzheimer (NIA-AA), e teve uma pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) de 18–26 na triagem. O tecido hUCB foi obtido após o consentimento informado por escrito de mulheres normais em sua gravidez a termo, as hUCB-MSCs foram cultivadas em α-Minimum Essential Medium, suplementado com 10% de soro fetal bovino. Dando início aos estudos, foi implantado repetidamente hUCB-MSCs no ventrículo lateral direito de nove pacientes com demência de DA leve a moderada por meio de um reservatório Ommaya, três receberam uma dosagem baixa (1,0 × 10

7 células/2 mL) e seis pacientes receberam uma dose alta (3,0 × 10 7 células/2 mL) de hUCB-MSCs, quatro semanas após a primeira injeção, a toxicidade limitante da dose (DLT) foi avaliada após cada administração de MSC, depois de confirmar a ausência de DLT, os dois primeiros participantes (LD_01 e LD_02) receberam suas segundas injeções de hUCB-MSC e os próximos dois participantes (LD_03 e HD_01) foram subsequentemente inscritos para receber injeções de baixa (1,0 × 10 7 células / 2 mL) e alta (3,0 × 10 7 células/2 mL) dose de MSCs, respectivamente. Durante todo o período do estudo, o DLT foi avaliado, como pode ser observado na **Figura 3** (KIM *et al.*, 2021).

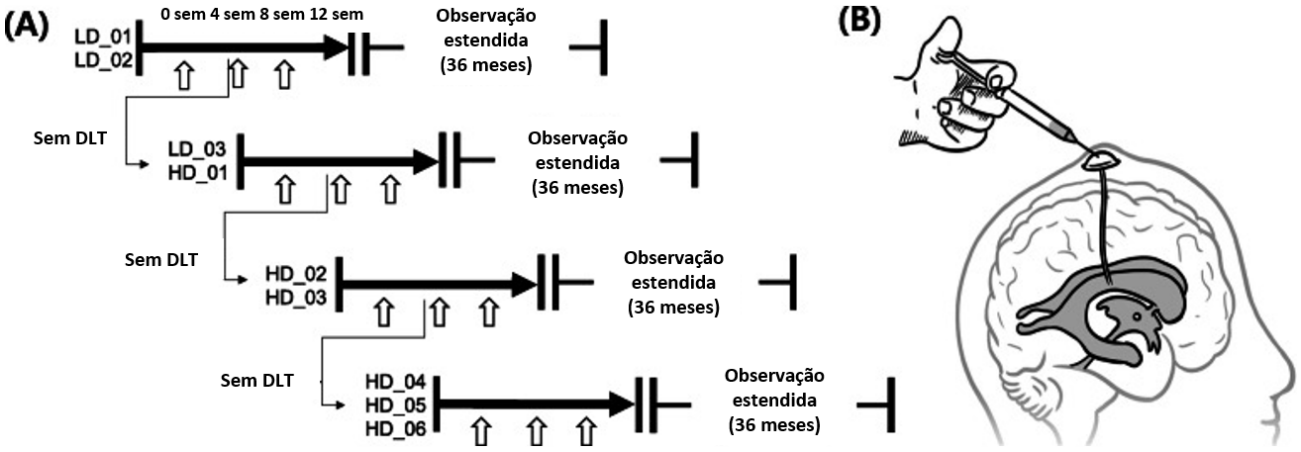

Figura 3: Diagrama de fluxo de estudo para um protocolo de fase I em participantes com doença de Alzheimer. (A) Os participantes foram submetidos a três injeções repetidas de hUCB-MSC de forma aberta e escalonada com duas doses sequenciais (1,0 × 10 7 células /2 mL no grupo de dose baixa [LD] e 3,0 × 10 7 células/2 mL em o grupo de alta dose [HD]). Antes de continuar o estudo com participantes subsequentes, confirmamos que não havia DLT. As setas vazias indicam a injeção de hUCB-MSC. (B) Desenho esquemático da injeção intracerebroventricular direita de hUCB-MSCs através do reservatório Ommaya. **Fonte:** KIM *et al.*, 2021. (adaptado).

Neste ensaio clínico de fase I foi injetado repetidamente hUCB-MSCs no ventrículo lateral direito de nove pacientes com demência de DA leve a moderada, sendo que o procedimento foi considerado viável, seguro e bem tolerado. Dentro de 24 horas após o procedimento foi observado consistentemente febre transitória e aumento da contagem de leucócitos nas amostras de LCR dos pacientes, entretanto, a febre

diminuiu após 1 a 2 dias. Os eventos adversos foram avaliados 18, 24 e 36 meses após o final do estudo de fase I. Foi constatado que três doses repetidas da injeção no ventrículo lateral através do reservatório Ommaya foram viáveis e relativamente seguras e bem toleradas. Até o presente momento, está sendo conduzido um estudo de acompanhamento estendido para chegar em mais especificações e entendimento da eficácia das injeções. (Kim et al., 2021).

Terapias baseadas em células-tronco neurais (NSCs)

As NSCs podem ser derivadas de tecidos primários, incluindo tecido cerebral fetal, pós-morte neonatal ou adulto, ou de ESCs e iPSCs (TONG *et al*., 2015). São células pluripotentes autorrenováveis que produzem neurônios, oligodendrócitos ou astrócitos (LIU *et al*., 2020).

NSCs tem como função poder substituir diretamente neurônios ou outras células que estão danificadas ou morrendo em cérebros afetados por DA e se integram com redes neuronais hospedeiras, ajudar a prevenir mais danos nos tecidos e aumentar os mecanismos endógenos de reparo na DA por meio de seus efeitos secundários . Esses efeitos secundários incluem a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias para amortecer a neuroinflamação e secretar fatores neurotróficos para apoiar a barreira hematoencefálica e fornecer fatores de sinalização anti-apoptóticos ao tecido neural (BOESE *et al*., 2019).

O transplante de NSC possui um grande potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a DA, que ainda não foi totalmente explorada (BOESE *et al*., 2019).

Um estudo realizado por Parque Dongsun no ano de 2012 em modelo animal através de transplante NSCs humanas geneticamente modificadas para codificar o gene colina acetiltransferase (ChAT), enzima responsável pela síntese de acetilcolina, melhora função cognitiva de ratos com déficit de aprendizado induzido por ácido caínico (KA). Para este estudo, uma linha NSC imortalizada, HB1.F3 (F3), foi estabelecida por meio de culturas primárias de um cérebro fetal humano. A linha F3 NSC foi infectada com um retrovírus que codifica gene ChAT humano (F3.ChAT). Foi inserida solução KA no hipocampo CA3 esquerdo em ratos machos Sprague-Dawley pesando 220-230g. Após 4 semanas as células F3 ou F3.ChAT

foram inseridas em ratos com perda de funções de aprendizado e memória por meio de injeção intracerebroventricular (ICV). Os ratos foram submetidos a testes de memórias e aprendizagem, após a realização destes testes os ratos foram sacrificados e o líquido cefalorraquidiano (LCR) foi coletado para análise do conteúdo de ACh. Com isso, o estudo concluiu que os ratos desafiados com KA exibiram grave comprometimento das funções de aprendizado e memória nas 6, 8 e 10 semanas após a injeção KA. Os ratos desafiados com KA que receberam células F3.ChAT recuperaram totalmente as funções de memória e aprendizado já na 2 semana após o transplante e duraram até 6 semanas (DONGSUN *et al.,* 2012).

Em um grau limitado, o cérebro dos mamíferos tem a capacidade de se reparar ao longo da vida, substituindo células mortas ou danificadas por meio da neurogênese e da gliogênese . Infelizmente, a neurogênese endógena e a gliogênese diminuem significativamente com a idade e não podem regenerar células cerebrais suficientes sozinhas para mitigar adequadamente a neurodegeneração da DA. A terapia com células-tronco pode apresentar eficácia variável entre modelos animais e humanos. Enquanto a DA humana se manifesta esporadicamente entre uma população predominantemente heterogênea, os modelos de camundongos transgênicos da DA têm populações geneticamente homogêneas e são muito dependentes das hipóteses familiares relacionadas à DA. Além disso, os modelos transgênicos não respondem por um aspecto patológico principal da DA, perdas sinápticas e neuronais maciças (BOESE *et al*., 2019).

Terapia baseadas em células-tronco pluripotentes (IPSCs)

As células-tronco pluripotentes são um produto de origem autóloga usando tecnologia celular atualizada (QIN *et al*., 2020), evitando assim as limitações éticas e os problemas de rejeição imunológica de fontes não específicas do paciente (DUNCAN, VALENZUELA, 2017). As iPSCs humanas foram geradas a partir de fibroblastos primários isolados de pacientes com DA familiar ou de indivíduos saudáveis (QIN *et al*., 2020).

Um estudo em modelo animal realizado por Koutaro Takamatsu em 2014, foram utilizadas células iPS humanas expressando Neprilisina-2 (iPS-ML/NEP2) transplantado intracerebralmente, reduzindo a beta-amilóide solúvel in vivo. A neprilisina é uma protease ligada à membrana com eficiente

atividade de degradação de Aβ. A neprilisina-2 (NEP2) tem duas formas de splicing alternativo: uma variante ligada à membrana e uma variante secretada solúvel (TAKAMATSU *et al.,* 2014).

Para este estudo foram gerados camundongos 5XFAD (modelo de camundongos AD), que acumulam Aβ em seu tecido cerebral observável a partir dos 2 meses de idade. O objetivo deste estudo é administrar intrahipocampalmente iPS-ML/NEP2 em camundongos 5XFAD e examinar se resultou em redução de beta-amilóide oligômero (AβO) no tecido cerebral. Para evitar a rejeição imunomediada de células transferidas e inflamação concomitante, foi realizado um cruzamento com camundongos 5XFAD com camundongos com imunodeficiência combinada grave (SCID) e estabelecer camundongos 5xFAD com origens genéticas scid/scid (camundongos 5XFAD/scid). Com isso foi inserido a sonda de microdiálise com um tubo de microinjeção no hipocampo direito de camundongos machos 5XFAD/scid de 3 a 4 meses de idade, para confirmar a administração correta de iPS-ML no hipocampo, foi injetado iPS-ML-A marcado pelo corante fluorescente (PKH26) ou iPS-ML-B que expressa proteína verde fluorescente (GFP), como pode ser observado na **Figura 4.** Após 24 horas, os camundongos foram sacrificados e o tecido cerebral removido (TAKAMATSU *et al.,* 2014).

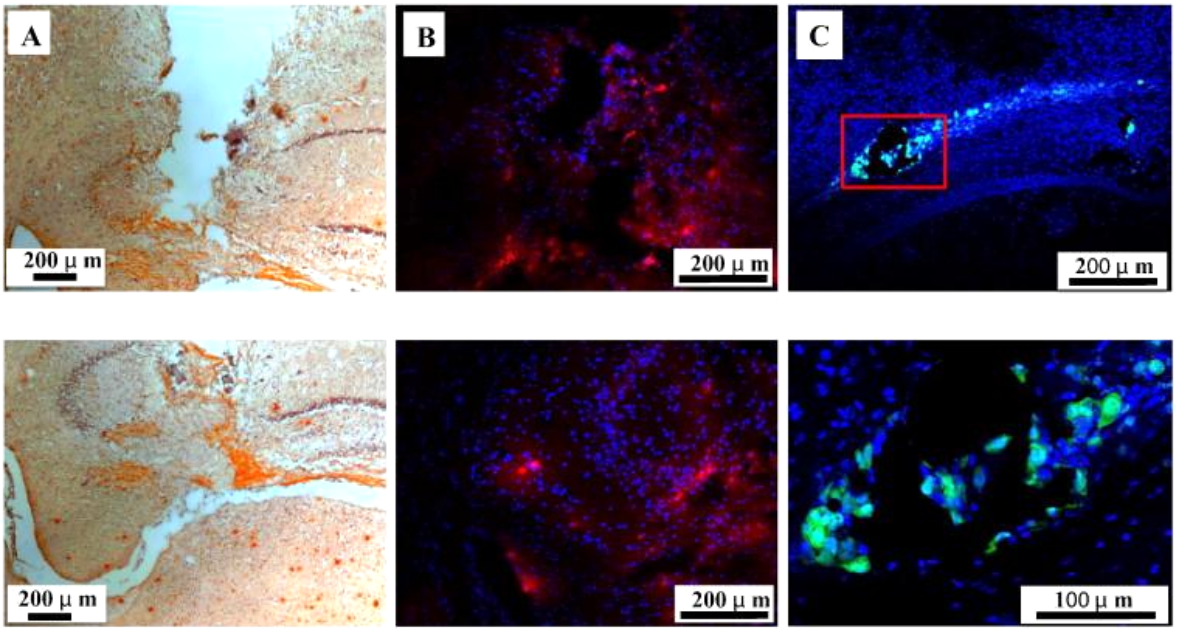

Figura 4: Injeção intrahipocampal de iPS-ML em camundongos 5XFAD/scid. A coloração das seções de tecido em vermelho visualizou as placas amilóides no hipocampo (A), já a migração de iPS-ML para uma região adjacente ao local da inserção do tubo de microinjeção, que foi revelado por meio de microscopia de fluorescência (B e C). **Fonte:** TAKAMATSU *et al*., 2014.

Após 2 horas de amostragem da linha de base, iPS-ML-A, iPS-ML-A/NEP2 ou solução de Ringer como controle foram injetados no hipocampo direito através do tubo de microinjeção. A administração de iPS-ML-A/NEP2 resultou na diminuição das concentrações de Aβ1-42 no fluido intersticial (ISF) em mais de 40% em comparação com o nível basal. O nível de Aβ1-42 no ISF dos camundongos tratados com iPS-ML-A/NEP2 foi significativamente menor do que o dos camundongos tratados com iPS-ML-A não transfectado ou solução de Ringer. Esses resultados indicam que a administração intracerebral de iPS-ML/NEP2 reduziu a concentração de Aβ1-42 no ISF pela degradação de Aβ1-42 por NEP2 derivado de transgene, como pode ser observado na **Figura 5** (TAKAMATSU *et al.,* 2014).

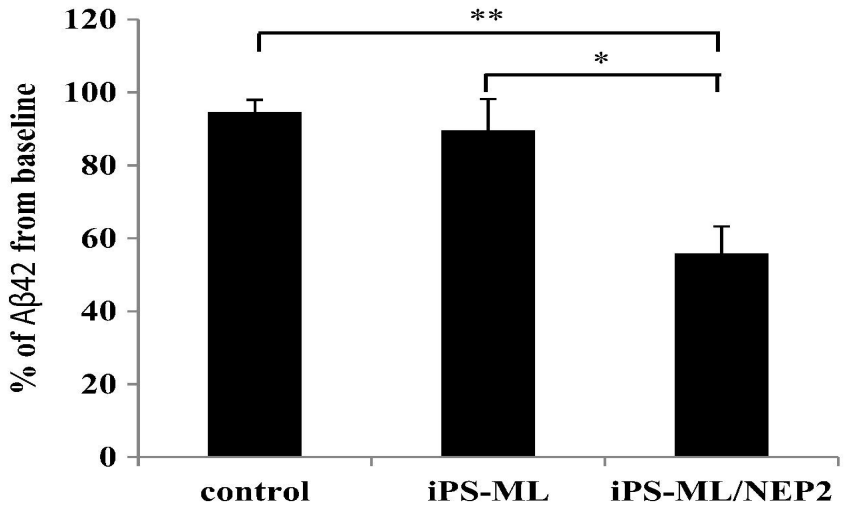

Figura 5: Degradação de Aβ no fluido intersticial cerebral de camundongos 5XFAD por iPS-ML que expressa NEP2 administrado por via intra-hipocampal. **Fonte:** TAKAMATSU *et al*., 2014.

Embora as iPSCs forneçam ferramentas para terapia de substituição celular, ainda é necessário aprender sobre as suas propriedades únicas e condições de culturas. Devido aos métodos de reprogramação não padronizados e à

variação de doador para doador, as iPSCs em particular também podem variar em suas eficiências de diferenciação e antecedentes genéticos, o que pode afetar as aplicações a jusante, tanto para testes de drogas quanto para transplantes. As comparações de casos de doenças geralmente envolvem derivações de um grande número de linhas iPSC específicas do paciente, o que pode ser tecnicamente desafiador e trabalhoso (TONG *et al*., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que as opções de tratamentos para DA são relativamente baixas, com isso, a terapia com células-tronco revela um enorme potencial para o tratamento desta doença.

As análises pré-clínicas obtiveram sucesso, transplantes utilizando ESC, NSC e IPS foram realizados em modelos animais e um ensaio clínico de injeção intracerebroventricular de fase I utilizando hUCB-MSCs realizado em modelos humanos. O transplante realizado por ESC concluiu que BFCNs derivados de ESC integram-se no prosencéfalo basal de camundongos com DA e aliviaram os déficits cognitivos da DA, já o transplante de NSC que os ratos desafiados com KA que receberam células F3.ChAT recuperaram totalmente as funções de memória e aprendizado já na segunda semana após o transplante e duraram até seis semanas, o transplante de NSC conclui que a administração intracerebral de iPS-ML/NEP2 reduziu a concentração de Aβ1-42 no ISF pela degradação de Aβ1-42 por NEP2 derivado de transgene. O ensaio clínico de hUCB-MSCs concluiu que após cada a administração de MSCs pode-se confirmar a ausência de DLT, entretanto, dentro de 24 horas foi observado uma febre transitória e aumento de contagem de leucócitos da amostras LCR dos pacientes. Após 1 a 2 dias a febre diminuiu e eventos adversos foram avaliados 18,24 e 36 meses após o final do estudo de fase I. Até o presente momento, está sendo conduzido um estudo de acompanhamento estendido para modelos que participaram de um ensaio clínico randomizado de fase IIa controlado por placebo.

Embora tenha-se observado avanços nos estudos pré-clínicos, ainda é necessário uma compreensão mais profunda do papel crítico das células-tronco na perspectiva de tratamentos para doenças neurodegenerativas e o desenvolvimento de terapias celulares mais seguras.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todo corpo docente por apoiar e direcionar na condução deste estudo.

REFERÊNCIAS

LIU, X.Y. *et al*. Stem cell therapy for Alzheimer 's disease. Pubmed**,** 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477654/. Acesso em: 10 abr. 2023.

VASIC, V *et al*. Neurodegeneration and Neuro-Regeneration-Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy**.** Pubmed, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480448/. Acesso em: 10 abr. 2023.

DUNCAN, T *et al*. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. Pubmed, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494803/. Acesso em: 10 abr. 2023.

ALESSANDRINI, M *et al*. Stem cell therapy for neurological disorders. Pubmed, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662153/. Acesso em: 10 abr. 2023.

KOLAGAR, T.A. *et al*. Human Pluripotent Stem Cells in Neurodegenerative Diseases: Potentials, Advances and Limitations. Pubmed, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441732/. Acesso em: 10 abr. 2023.

SOUZA, V.F. *et al*. Células-tronco: uma breve revisão. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 2003. Disponível em: https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4292. Acesso em: 10 abr. 2023.

GUO, M *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosome: a promising alternative in the therapy of Alzheimer‘s disease. Pubmed, 14 set. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32928293/. Acesso em: 10 abr. 2023.

BOESE, AC *et al*. Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease. Pubmed, 12 nov. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730762/. Acesso em: 10 abr. 2023.

YUE, C *et al*. The promise of stem cells in the therapy of Alzheimer's disease. Pubmed, 28 abr. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954503/. Acesso em: 10 abr. 2023.

SRIVASTAVA, S *et al*. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. Pubmed, 15 abr. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652356/. Acesso em: 10 abr. 2023.

TONG, LM *et al*. Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. Pubmed, 13 mar. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766620/. Acesso em: 10 abr. 2023.

QIN, C *et al*. Tem cell therapy for Alzheimer's disease: An overview of experimental models and reality. Pubmed, 29 jan. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229995/. Acesso em: 10 abr. 2023.

ABDI, S *et al.* Stem Cell-based Therapeutic and Diagnostic Approaches in Alzheimer's Disease. Pubmed, 16 maio 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970956/. Acesso em: 10 abr. 2023.

CHOI, SS *et al*. Alzheimer's disease and stem cell therapy. Pubmed, 23 mar. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737939/. Acesso em: 10 abr. 2023.

KIM, HJ *et al*. Ntracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease. Pubmed, 14 set. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34521461/. Acesso em: 10 abr. 2023.

XIONG, W *et al*. Alzheimer's disease: Pathophysiology and dental pulp stem cells therapeutic prospects. Pubmed, 15 set. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36187488/. Acesso em: 10 abr. 2023.

YEH, D.C *et al.* Adipose tissue-derived stem cells in neural regenerative medicine. [S. l.], 2 fev. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25647067/. Acesso em: 12 jun. 2023.

VALENZUELA, M *et al*. Autologous skin-derived neural precursor cell therapy reverses canine Alzheimer dementia-like syndrome in a proof of concept veterinary trial. [S. l.], 17 set. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35715872/. Acesso em: 12 jun. 2023.

MACHAIRAKI, V Human Pluripotent Stem Cells as In Vitro Models of Neurodegenerative Diseases. [S. l.], 29 maio 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468463/. Acesso em: 12 jun. 2023.

AE, P *et al*. Current status of treating neurodegenerative disease with induced pluripotent stem cells. [S. l.], 8 jan. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748435/. Acesso em: 12 jun. 2023.

ANGELONI, C *et al.* Role of Mesenchymal Stem Cells in Counteracting Oxidative Stress-Related Neurodegeneration. [S. l.], 7 maio 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392722/. Acesso em: 12 jun. 2023.

SHARIATI, A *et al*. Mesenchymal stromal cells (MSCs) for neurodegenerative disease: A promising frontier. [S. l.], 6 ago. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800276/. Acesso em: 12 jun. 2023.

ÅKESSON, E *et al.* Human neural progenitor cells in central nervous system lesions. [S. l.], 17 dez. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803559/. Acesso em: 12 jun. 2023.

YUE, W *et a*l. ESC-Derived Basal Forebrain Cholinergic Neurons Ameliorate the Cognitive Symptoms Associated with Alzheimer‘s Disease in Mouse Models. [S. l.], 10 nov. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489896/. Acesso em: 15 jun. 2023.

TAKAMATSU, K *et a*l. Degradation of amyloid beta by human induced pluripotent stem cell-derived macrophages expressing Neprilysin-2. [S. l.], 13 nov. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460605/. Acesso em: 15 jun. 2023.

PARK, D *et al*. Human neural stem cells overexpressing choline acetyltransferase restore cognitive function of kainic acid-induced learning and memory deficit animals. [S. l.], 1 jan. 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929870/. Acesso em: 15 jun. 2023.