Terapia celular na isquemia e no infarto agudo do miocárdio

Fabrício Cruz Florêncio da Silva[1], Marta Mussi Naves[1], Lílian Piñero Marcolin Eça[2], Daniel Siquieroli Vilas Boas[1]

[1]Faculdade de Ciências Biológicas – Universidade Santa Cecília (UNISANTA)
[2]Instituto de Pesquisa de Células Tronco (IPCTRON)
E-mail: daniel@unisanta.br

Resumo:
A terapia celular emergiu como uma abordagem promissora no tratamento da isquemia e do infarto agudo do miocárdio, representando uma inovação significativa na medicina regenerativa cardiovascular. A isquemia, caracterizada pela diminuição do fluxo sanguíneo para o coração, pode levar a danos irreversíveis ao músculo cardíaco, resultando em um infarto agudo do miocárdio. Este trabalho teve o objetivo de fazer uma revisão bibliográfica sobre os principais estudos sobre a biologia das células-tronco administradas na terapia de coronariopatias, destacando alguns dos princípios moleculares que regem os mecanismos de sinalização na sua diferenciação em cardiomiócitos e células vasculares. Foram incluídos nesse trabalho artigos revisados por pares publicados nas plataformas PubMed, Scopus e Web of Science, além de teses e livros. Concluiu-se que as células-tronco mesenquimais, derivadas de fontes como a medula óssea e o tecido adiposo, mostraram potencial para melhorar a função cardíaca após um infarto. Essas células têm propriedades anti-inflamatórias, promovem a formação de novos vasos sanguíneos e estimulam a regeneração do tecido cardíaco.

Palavras chave: células-tronco, células mesenquimais, isquemia, infarto agudo do miocárdio.

Cellular therapy in ischemia and acute myocardial infarction

Abstract:
Cell therapy has emerged as a promising approach in the treatment of ischemia and acute myocardial infarction, representing a significant innovation in cardiovascular regenerative medicine. Ischemia, characterized by reduced blood flow to the heart, can lead to irreversible damage to the cardiac muscle, resulting in acute myocardial infarction. This study aimed to conduct a literature review on key studies regarding the biology of stem cells administered in the therapy of coronary diseases, highlighting some of the molecular principles governing signaling mechanisms in their differentiation into cardiomyocytes and vascular cells. Peer-reviewed articles published on platforms such as PubMed, Scopus, and Web of Science, as well as theses and books, were included in this review. The findings concluded that mesenchymal stem cells derived from sources such as bone marrow and adipose tissue showed potential in improving cardiac function after an infarction. These cells possess anti-inflammatory properties, promote the formation of new blood vessels, and stimulate the regeneration of cardiac tissue.

Keywords: stem cells, mesenchymal cells, ischemia, acute myocardial infarction.

1. Introdução

O termo terapia celular descreve um conjunto, de limites pouco precisos, de métodos e abordagens tecnológicas fundamentadas no conhecimento de várias ciências, que visam a utilização de células para o tratamento de doenças, sendo seu principal foco de interesse atual a medicina regenerativa, ao buscar a substituição de células ou tecidos lesados, senescentes ou perdidos, para restaurar da sua função (HIGUCHI et al., 2017). Segundo Dohmann (2005) a terapia celular promove uma enorme perspectiva de contribuir para o tratamento de cardiopatas agudos e crônicos.

As células-tronco (CT) se caracterizam pelo potencial ilimitado de proliferação e auto renovação, capacidade de originar linhagens celulares com diferentes funções e de regenerar tecidos (WEISSMAN, 2000; ALAGARSAMY et al., 2019). Em mamíferos, somente o zigoto e as células derivadas de suas primeiras divisões são CT totipotentes, isto é, têm a capacidade de originar os tecidos extraembrionários, o embrião e todos os tecidos e órgãos pós-embrionários. A camada interna do blastocisto é constituída pelas CT pluripotententes, ou embrionárias, que vão formar todas as células do organismo. Elas dão origem aos três folhetos embrionários e às populações de CT mais especializadas ou multipotentes. Entre estas, a melhor estudada é a CT hematopoiética, que geram as células do sangue e estão em permanente atividade na medula óssea adulta (LEMINSHKA et al., 1986; PHILLIPS et al., 2000; CAMBRIA et al., 2017).

Com a obtenção de linhagens de CTE humanas (THOMSON et al., 1998) e a descoberta de populações de CT multipotentes em diversos tecidos adultos, além do hematopoiético, tais como o músculo, epiderme, tecidos nervosos e hepáticos, acelerou-se a pesquisa sobre aplicações terapêuticas dessas células (GARRY et al., 2003). Os principais alvos têm sido doenças crônicas (cardiovasculares e neurodegenerativas, nefropatias e diabetes tipo I), o acidente vascular cerebral, as doenças hematológicas, as imunodeficiências e traumas da medula espinhal (LUMELSKY et al., 2001; BISHOP et al., 2002), com o objetivo de reparo ou reconstituição dos tecidos afetados por essas doenças (TUAN et al., 2003; DAI et al., 2015).

No entanto, algumas questões cruciais precisarão ser resolvidas, para que o uso terapêutico de CT ganhe ampla dimensão na medicina. Em primeiro lugar, existem muitas barreiras políticas e legais que limitam o estudo das CT derivadas de tecido embrionário humano (WERT e MUMMERY, 2003; DYKES, 2017) e há também questões de biossegurança, relativas aos possíveis riscos de transmissão de doenças ao paciente transplantado, que vão de doenças infecciosas ao aparecimento de tumores (McMILIN, 2002; FISHER et al., 2015).

No plano da pesquisa, o desenvolvimento das aplicações terapêuticas das CT depende do entendimento dos sinais moleculares que ativam sua replicação e sua diferenciação, bem como a influência do microambiente celular nessa sinalização (KUME, 2005; HARRELL et al., 2019).

Células-tronco são células primordiais, auto renováveis, capazes de gerar tipos celulares especializados, como, hepatócitos, cardiomiócitos e neurônios. Tais células primordiais estão presentes em todos os organismos. Nos metazoários, as CT são originadas nos primeiros estágios do desenvolvimento ontológico, podendo ser encontradas tanto em tecidos embrionários quanto em adultos (BISHOP et al., 2002; GEPSTEIN, 2002; HIGUCHI et al., 2017).

Embora as propriedades das CT sejam estudadas em camundongos há mais de duas décadas, as primeiras linhagens de CT humanas, capazes de se multiplicar por longos períodos em cultura, foram originadas em 1998 a partir de embriões derivados de fertilização *in vitro* (THOMSON et al., 1998). Verificou-se que as CT podem originar células de todos os tecidos de um indivíduo adulto e possuem função importante na reposição de células de

tecidos diferenciados (em resposta à injúria tecidual ou para renovação celular). Desde então, desenvolveu-se crescente interesse no potencial terapêutico das CT, impulsionado principalmente pela capacidade destas células de regenerar ou repor tecidos danificados. Outras possíveis aplicações das CT incluem a sua utilização como vetores para terapia gênica e como modelo para o estudo dos efeitos de novos fármacos ou toxinas (KRAWETZ et al., 1999; SIPOS et al., 2005; JOO et al., 2017).

2. Objetivo

Este trabalho teve o objetivo de fazer uma revisão bibliográfica sobre os principais estudos sobre a biologia das células-tronco administradas na terapia de coronariopatias, destacando alguns dos princípios moleculares que regem os mecanismos de sinalização na sua diferenciação em cardiomiócitos e células vasculares.

3. Métodos

Foram incluídos nesse trabalho artigos revisados por pares publicados nas plataformas PubMed, Scopus e Web of Science, além de teses e livros.

As palavras chave, com operadores boleanos, utilizadas foram: stem cell and ischemia, stem cell and acute myocardial infarction, mesenchymal cells and ischemia e mesenchymal cells and acute myocardial infarction.

Foram incluídos nesta revisão, trabalhos de revisão e revisão sistemática publicados entre os anos de 2000 e 2020, *free full text*, na língua inglesa, com pesquisa realizadas in vitro e in vivo tanto em humanos quanto em modelos animais.

4. Revisão Bibliográfica

As células-tronco embrionárias (CTE) são originadas nos primeiros estágios do desenvolvimento que antecedem a implantação do embrião na parede uterina. (BARRY et al., 2001; KATARZYNA, 2017). Outros tipos de CTE incluem as derivadas do tecido embrionário germinativo (CTEg) e dos teratomas (CTEt), tumores decorrentes da transposição das células da massa interna do blastocisto em sítios extrauterinos (MANCUSO, 2003; KHODAYARI et al., 2019).

Consideradas pluripotentes, as CTE são capazes de originar células especializadas das três camadas embrionárias: endoderme, mesoderme e ectoderme (SATHANANTHAN e TROUNSON, 2005; LAZAR et al., 2018).

Em camundongos, o potencial de ação das CTE tem sido estudado, no qual foram obtidas células sanguíneas, endoteliais, pancreáticas, nervosas, do tecido adiposo e das musculaturas esquelética e cardíaca. Embora as CTE dos humanos demonstrem grande potencial de diferenciação, os fatores envolvidos nesse processo ainda são pouco conhecidos (PASSIER e MUMMERY, 2003; LIU et al., 2016).

Como em camundongos, as CTE de humanos formam colônias heterogêneas, quando mantidas em cultura. Tais colônias, são constituídas de células pseudo diferenciadas que expressam proteínas características de linhagens neuronais, hematopoiéticas e musculares (ITSKOVITZ-ELDOR et al., 2000; REUBINOFF, 2000). Na presença de substâncias químicas e fatores de crescimento específicos, essas colônias originam células do músculo cardíaco e neurônios (XU, 2002; PRZYBORSKI et al., 2003; MARING et al., 2017).

Apesar dessas evidências, o emprego terapêutico de CTE ainda apresenta certos riscos, como a alta propensão à formação de tumores e a rejeição pelo sistema imunológico do organismo transplantado (ALLEGRUCCI et al., 2004). Diante das limitações de ordem ética para a utilização terapêutica das CTE, as atenções se voltaram para as CT presentes em tecidos diferenciados adultos ou fetais, como as CT do sangue de cordão umbilical (SCU), que parecem apresentar grande capacidade de diferenciação (FERREIRA et al., 2003;

McGUCKIN et al., 2005; MICHEU e DOROBANTU, 2017).

As células-tronco podem ser encontradas em tecidos fetais e no indivíduo adulto. Estas células são conhecidas como células-tronco somáticas ou adultas (CTA) e, assim como as CTE, possuem duas características essenciais: capacidade de se auto renovar por longos períodos e de originar células de funções específicas. As CTA desempenham grande função no reparo e manutenção da integridade dos diversos tecidos em que se encontram (BLAZQUEZ, 2004; OKANO e SHIBA, 2019).

Até o momento, as CTA melhor caracterizadas são as células-tronco hematopioéticas (CTH), presentes na medula óssea, no sangue periférico e no sangue de cordão umbilical (SCU). Novas populações de CTA têm sido descobertas em uma variedade de tecidos, incluindo o hepático, muscular, epitelial e nervoso central. Estas CTA possuem características e comportamentos distintos, definidos pelo seu microambiente. As CTH são constantemente produzidas na medula óssea para manutenção do equilíbrio hematopoiético. Por outro lado, as CTA de epitélio digestivo são quiescentes e fisicamente separadas das células maduras (SLACK, 2000; PAIVA e AGBULUT, 2017).

Evidências recentes indicam que as CTA possuem certa plasticidade, isto é, capacidade de gerar células especializadas de tecidos não relacionados ao seu tecido de origem. Essa capacidade de transdiferenciação pode ser observada nas CTA de diversas origens, as hematopoiéticas (CTH), mesenquimais (CTM) e as mais primitivas, denominadas progenitoras (CPAM), sugerindo capacidade de diferenciação superior à previamente imaginada (KUEHNLE e GOODELL, 2002; REDDY et al., 2015).

A formação de células maduras tecido-específicas a partir das CT é um processo de regulação complexo, modulado por vias moleculares que culminam na expressão de genes específicos.

A diferenciação das CT em cardiomiócitos pode ser obtida por exposição a agentes oxidantes como o peróxido de hidrogênio e o radical superóxido. Os fatores de crescimento e moléculas de sinalização, como TGF (transforming growth factor), BMP (bone morphogenic protein) e LIF (leukemia inhibitory factor), parecem ser fundamentais à formação de cardiomiócitos a partir de CTE (BEHFAR et al., 2002; SAMAK e HINKEL, 2019).

A diferenciação das CTEt da linhagem NTERA2 em células neuronais pode ser induzida pela exposição a um agente antioxidante, o ácido retinóico. Análises da expressão gênica por DNA microarrays revelam que a programação genética das CTEt é significativamente alterada durante o seu comprometimento à via de diferenciação neuronal (PRZYBORSKY et al., 2003; SPATH et al., 2016).

Na formação de tecidos ósseo e cartilaginoso ocorre um processo altamente regulado por fatores de crescimento, os quais ativam as moléculas de sinalização e fatores de transcrição específicos. Em tecidos maduros, análises genômicas com CTM e CPAM do estroma da medula óssea humana têm revelado genes relevantes a esses processos de diferenciação (QI et al., 2003; SEKIYA et al., 2002; STANKO et al., 2018).

As propriedades fundamentais características de qualquer CT devem ser determinadas por um grupo comum de genes funcionalmente conservados. Tentativas de identificar tal grupo de genes têm sido realizadas com CT de camundongos. (RAMALHO-SANTOS et al., 2002; INANOVA et al., 2002). A maior parte dos genes de função conhecida está relacionada com a sinalização molecular, incluindo receptores de hormônios, membros da família das proteínas G, tirosinas quinases e componentes das vias JAK/Stat e TGF. Encontram-se também genes envolvidos no controle da transcrição, ciclo celular, degradação proteica e defesa celular (KASZA et al., 2001; RUSCETTI et al., 2005).

É provável que este conjunto de genes comuns seja relevante aos processos de auto renovação e multipotência das CT, podendo, assim, ser interpretado como uma característica molecular que distingue

funcionalmente CT dos demais tipos celulares. As primeiras aplicações terapêuticas das CT ocorreram com o uso de células multipotentes derivadas de tecidos adultos, envolvendo tanto transplantes autólogos como alogênicos (WANG e JING, 2018).

A maior experiência encontra-se no uso das células-tronco derivadas do tecido hematopoiético, as CTH, já largamente empregadas no transplante de medula óssea para o tratamento das leucemias mielóides aguda e crônica com excelentes resultados. As CTH também têm sido usadas para o tratamento da doença granulomatosa crônica, linfomas e após transformação genética (inserção do gene yc), na correção da imunodeficiência combinada grave ligada ao cromossomo X (HACEIN-BEY-ABINA et al., 2002).

As células-tronco do SCU apresentam potencial para reconstituição hematopoiética, apresentando entre outras vantagens, ter o maior número de células primordiais e melhor proliferação, quando comparadas com células da medula (BALSAM, 2004). Aplicações em cardiologia já são administradas, visando à recuperação do músculo cardíaco afetado por infarto. Estudos pré-clínicos com modelos animais com infarto agudo do miocárdio constataram a regeneração do músculo e a formação de neovasos na área infartada (BISHOP et al., 2002 WEIL e NEELAMEGHAM, 2019).

Nas doenças cerebrovasculares e neurologia, o interesse nas CT é seu emprego na redução da morbidade após o acidente vascular cerebral isquêmico (CHEN et al., 2003), em ratos. Essa plasticidade, como o aparecimento do conjunto de precursores neuronais e endoteliais na área isquêmica abre grandes esperanças para o uso das CT nas terapias celulares neuro-restaurativas (HESS et al., 2002).

O potencial terapêutico das CT e as perspectivas de uma medicina regenerativa são altamente promissores. A caracterização mais detalhada de novos tipos de CT em tecidos maduros, como as CPAM, e a exploração de fontes alternativas de CT, como o sangue de cordão umbilical, trazem consigo muitos avanços na área. (EÇA, 2004).

É de fundamental importância o entendimento das bases moleculares que direcionam as CT a se diferenciarem em tipos celulares específicos. O emprego de metodologias genômicas também está atuando na geração de conhecimento sobre a biologia das CT, o que deverá facilitar a manipulação e aplicação eficiente destas células em diversos ramos da medicina, incluindo áreas de transplantes, imunoterapia e terapia gênica (WESTMAN et al., 2016).

A pluripotencialidade das CT adultas abriu novas possibilidades terapêuticas. Retiradas da medula óssea estão sendo usadas no tratamento da isquemia e do infarto agudo do miocárdio, melhorando a função ventricular e a perfusão miocardiana, ou diminuindo o tamanho do infarto (SANTOS, et al., 2004; KÖRBLING e ESTROV, 2003; ASKARI et al., 2003; WERNLY et al., 2019).

O infarto agudo do miocárdio descrito clinicamente pela primeira vez por Herrick em 1912, consiste na necrose do miocárdio que se instala secundariamente à interrupção aguda do fornecimento de sangue através das coronárias (JULIAN e COWAN, 1996). Apesar de consideráveis avanços em seu tratamento, a sua mortalidade permanece elevada (NETO, 2004), sendo que nos últimos anos, os interesses se dirigiram para novos métodos de interrupção ou de melhora do processo de infarto agudo visando reduzir a quantidade de miocárdio lesado (EAGLE, 1993; YAN et al., 2019).

A terapia celular aplicada para as vítimas de isquemia e infarto agudo do miocárdio tem trazido bons resultados. A injeção de CT obtidas de medula óssea nas bordas da área lesada pela isquemia, induziu o reparo do miocárdio lesado e causou a melhora funcional, inicialmente em estudos utilizando modelos animais (JACKSON et al., 2001; ORLIC et al., 2001), e mais recentemente em pacientes (PERIN et al., 2003; BRAUNWALD et al., 2000; CERADINI et al., 2004; DAI et al., 2015).

Estudos em modelos animais de cardiopatia isquêmica crônica demonstraram

que CT oriundas da medula óssea, que são de fácil obtenção e que podem ser coletadas do próprio indivíduo a ser tratado (transplante autólogo), são eficazes no tratamento de insuficiência cardíaca de origem isquêmica (SANTOS, et al., 2004; DYKES, 2017).

Foi demonstrada a exequibilidade do implante de CTA e células progenitoras hematopoiéticas em tecido miocárdico e sua posterior diferenciação em cardiomiócitos e células endoteliais vasculares, em modelos animais de doença isquêmica (DOMEN e WEISSMAN, 2000; FISHER et al., 2015).

Foi mostrado também que células endoteliais progenitoras humanas mobilizadas com GSCF (granulocyte stimulating colony factor) ou cultivadas, acarretavam diminuição da área de necrose em cerca de 30 % e aumento da vascularização quando injetadas na veia caudal de ratos atímicos após ligadura da artéria coronária esquerda (ASAHARA et al., 2000; HARRELL et al., 2019).

Menasche et al., (2001) realizaram, na França, o primeiro transplante de mioblastos autólogos, em um paciente com grave disfunção ventricular esquerda pós-infarto. Orlic et al. (2001b), demonstraram em camundongos a eficiência do transplante com CTH na miocardiopatia isquêmica, ao documentar um ganho médio de 30 % da função ventricular esquerda em relação aos animais controle.

Um ano após, Xu et al. (2002) estudaram a probabilidade de CTE humanas se diferenciarem em cardiomiócitos prematuros, in vitro, com uma pureza de cerca de 70 %. Esta constatação deu origem a vários estudos dos fatores envolvidos na indução de tecido cardíaco.

Foi em 2002, que o primeiro relato de terapia celular em pacientes portadores de DAC foi publicado. Foram transplantadas, por infusão intracoronária, células progenitoras de medula óssea em vítimas de IAM (DIB et al., 2005; HIGUCHI et al., 2017).

Os grupos Perin et al (2003) e Gowdak et al. (2003) iniciaram, no Brasil, as primeiras terapias para doença isquêmica grave do coração, e para o tratamento de pacientes com doença arterial coronária grave e difusa, respectivamente.

No ano de 2003, Rafii e Lyden (2003) propuseram que as células endotelias progenitoras, isoladas por Asahara et al. (2000), estão implicadas no crescimento vascular por migração, proliferação e brotamento, igualmente como no desenvolvimento fetal, favorecendo a angiogênese a partir da vasculatura preexistente.

Em 2004, CTE humanas foram testadas em animais atímicos para recuperação cardíaca pós-infarto, com documentação histológica da diferenciação celular, o aparecimento de focos ectópicos de condução eletrofisiológica nos locais de injeção sugere a integração funcional destas células (KINNAIRD et al., 2004; JOO et al., 2017; KHODAYARI et al., 2019).

Laugwitz et al. (2005), Beltrami et al. (2003) e Oh et al. (2003), verificaram a presença de CT residentes no músculo cardíaco, ou que migraram ao coração fixando-se.

A constatação de diferenciação das CTE em cardiomiócitos deu origem a estudos de expressão gênica desta especialização celular, assim como a estudos dos fatores envolvidos na indução de tecido cardíaco. Os principais fatores identificados até o momento na diferenciação de CT em cardiomiócito são: TGF-alfa, proteínas morfogenéticas de osso, fator de crescimento de fibroblastos (fibroblast growth factor – FGF), óxido nítrico, e vários membros da família de sinalização Wnt/Wingless (BEHFAR et al, 2002; HARADA et al., 2005; LEE et al., 2003; MAEKAWA et al., 2004; LAZAR et al., 2018). Moléculas como o ácido retinóico, o ácido ascórbico e o neuromodulador dimorfina B também induzem à diferenciação (LIU et al., 2016).

CTE humanas foram testadas em animais atímicos para recuperação cardíaca pós-infarto, resultando na documentação histológica de diferenciação. O aparecimento de focos ectópicos de condução eletrofisiológica nos locais de injeção, sugere a integração funcional destas células, o que, contudo, desperta temor quanto ao risco de

arritmias (MARTIN e KAUFMAN, 2005; REDDY et al., 2015).

A exequibilidade do implante de CT de várias fontes em tecido miocárdio e sua posterior diferenciação em cardiomiócitos e células endoteliais foi demostrada em uma série de experimentos em modelo animal de origem isquêmica (OHTSUKA et al., 2004; SAMAK e HINKEL, 2019).

Al-Khaldi et al. (2003) sugeriram que CTM são capazes de se diferenciarem ou de contribuir com a formação de vasos sanguíneos no indivíduo adulto, ao demostrarem que células estromais da medula óssea autólogas promoveram a melhoria da isquemia vascular periférica em modelos animais. Davani et al. (2003) e Gojo et al. (2003) afirmam que CTM podem originar células com fenótipo endotelial, cardiomiócitos, pericitos vasculares e células musculares lisas após injeção direta no coração (STANKO et al., 2018; WEIL e NEELAMEGHAM, 2019).

5. Conclusões

Uma das abordagens terapêuticas mais estudadas na atualidade envolve o uso de células-tronco, que têm a capacidade única de se diferenciar em diferentes tipos celulares. As células-tronco mesenquimais, derivadas de fontes como a medula óssea e o tecido adiposo, mostraram potencial para melhorar a função cardíaca após um infarto. Essas células têm propriedades anti-inflamatórias, promovem a formação de novos vasos sanguíneos e estimulam a regeneração do tecido cardíaco.

Estudos clínicos têm demonstrado resultados encorajadores, evidenciando a segurança e eficácia da terapia celular no contexto cardiovascular. Pacientes que receberam tratamento com células-tronco mostraram melhora na função cardíaca, redução do tamanho do infarto e aumento na qualidade de vida. Além disso, a terapia celular tem o potencial de prevenir complicações pós-infarto, como insuficiência cardíaca crônica.

No entanto, desafios permanecem, como a otimização das fontes de células-tronco, aprimoramento das técnicas de administração e compreensão mais profunda dos mecanismos de ação envolvidos.

Apesar disso, a terapia celular na isquemia e no infarto agudo do miocárdio representa uma esperança real para melhorar os resultados clínicos e transformar o paradigma do tratamento cardiovascular, oferecendo uma abordagem inovadora para a regeneração do coração danificado.

6. Referências Bibliográficas

ALAGARSAMY KN, YAN W, SRIVASTAVA A, DESIDERIO V, DHINGRA S. Application of injectable hydrogels for cardiac stem cell therapy and tissue engineering. Rev Cardiovasc Med. 2019 Dec 30;20(4):221-230.

AL-KHALDI, A.; AL-SABTI, H.; GALIPEAU, J.; LACHAPELLE, K. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood in a chronic limb ischemia model. Ann Thorac Surg; 75(1): 204-9, 2003.

ALLEGRUCCI, C; DENNING, C; PRIDDLE, H; YOUNG, L. Stem-cell consequences of embryo epigenetic defects. Lancet 364(9429):206-8, 2004.

ASAHARA, T.; KALKA, C.; ISNER, J.M. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. Gene Ther 7: 451-7, 2000.

ASKARI, A.T.; UNZEK, S.; POPOVIC, Z.B. Effecte of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischemic cardiomyopathy. Lancet 362: 697-703, 2003.

BALSAM, L.B.; WAGERS, A.J.; CHRISTENSEN, J.L.; KOFIDIS, T.; WEISSMAN, I.L.; ROBBINS, R.C. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature 428: 668-673, 2004.

BARRY, F.; BOYNTON, R.E.; LIU, B.; MURPHY, J.M. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. Exp Cell Res 15; 268(2): 189-200, 2001.

BEHFAR, A.; ZINGMAN, L.V.; HODGSON, D.M.; RAUZIER, J.M.; KANE, G.C.; TERZIC, A.; PUCET, M. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the art. FASEB J 16:1558-1566, 2002.

BELTRAMI, A.P.; BARLUCCHI, L.; TORELLA, D. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 114: 763-76, 2003.

BLAZQUEZ, F.E. Therapeutic implications of the differentiation of adult stem cells into ther cell types. An R Acad Nac Med 121(4):533-46, 2004.

BISHOP, A.E.; BUTTERLY, L.D.; POLAK, J.M. Embryonic stem cells. J. Pathol. 197:424-429, 2002.

BRAUNWALD E.; ANTMAN EM.; BEASLEY JW.; CALIF RM.; CHEITLIN MD.; HOCHMAN JS.; et al. ACC/AHA guidelines for the managemente of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. Circulation; 102(10): 1193-209, 2000.

CAMBRIA E, PASQUALINI FS, WOLINT P, GÜNTER J, STEIGER J, BOPP A, HOERSTRUP SP, EMMERT MY. Translational cardiac stem cell therapy: advancing from first-generation to next-generation cell types. NPJ Regen Med. 2017 Jun 13;2:17.

CERADINI, D.J.; KULKARNI, A.R., CALLAGHAN, M.J. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients though HIF-1 induction of SDF-1. Nat Med 10: 858-64, 2004.

CHEN, J.; ZHENG, J.C., LI, Y.; WANG, L.; XU, Y.X.; SUBHASH, C.G.; MEI, L.; ZHU, Z.; CHOPP, M. Circ Res 92:692-699, 2003.

DAI G, XU Q, LUO R, GAO J, CHEN H, DENG Y, LI Y, WANG Y, YUAN W, WU X. Atorvastatin treatment improves effects of implanted mesenchymal stem cells: meta-analysis of animal models with acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2015 Dec 14;15:170.

DAVANI, S.; MARANDIN, A.; MERSIN, N.; ROYER, B.; KANTELIP, B.; HERVE, P. Mesenchymal progenitor cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a rat cellular cardiomyoplasty model. Circulation 9; 108 Suppl 1: II253-II258, 2003.

DIB, N.; McCARTHY, P.; CAMPBELL, A. Feasibility and safety of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. Cell Transplant 14: 11-19, 2005.

DOHMANN, H.F.R.; PERIN, E.C.; BOROJEVIC, R.; SUZANA, A.S.; SOUZA, A.L.S.; SILVA, G.V.; ASSAD, J.A.R.; ROSSI, M.I.D.; MESQUITA, C.T.; DOHMANN, H.J. Melhora sintomática e da capacidade de exercício após o transplante autólogo, transendocárdico, de células mononucleares da medula óssea em pacientes com cardiopatia isquêmica grave, sustentada até o sexto mês de evolução. Arq. Bras. Cardiol 5:360-366. Vol 84, 2005.

DOMEN, J.; WEISSMAN, I.L. Self-renewal differentiaton and death: regulation and manipulation of hematopoietic stem cell fate. Mol Med Today 5;201-208, 2000.

DYKES IM. Exosomes in Cardiovascular Medicine. Cardiol Ther. 2017 Dec;6(2):225-237.

EÇA, L.P.M. Biologia Molecular: Guia Prático e Didático. Ed Revinter. Rio de Janeiro, 2004.

EAGLE, K.A.; HABER, E.; DeSANCTIS, R.W.; AUSTEN, W.G. Cardiologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1993. 814p.

FERREIRA, A.T.; EÇA, L.P.M.; RAMOS, D.L.P. Clonagem e clonagem terapêutica. Revista Cultura IMAE (4) 82-86. Vol 10, 2003.

FISHER SA, ZHANG H, DOREE C, MATHUR A, MARTIN-RENDON E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;2015(9):CD006536.

GARRY, D.J.; MASINO, A.M.; MEESON, A.P.; MARTIN, C.M. Stem cell biology and the therapeutic applications. Curr Opin Nephrol Hypertens 12:447-454, 2003.

GEPSTEIN, L. Derivation and potential applications of humam embryonic stem cells. Circ Res 91:866-76, 2002.

GOJO, S.; GOJO, N.; TAKEDA, Y.; MORI, T.; ABE, H.; KYO, S. In vivo cardiovasculogenesis by direct injection of isolated adult mesenchymal stem cells. Exp Cell Res 1; 288(1): 51-9, 2003.

GOWDAK, L.H.; SCHETTERT, I.; ROCHITTE, C.E. Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization for refractory angina. Ann Thorac Surg 80: 712-4, 2005.

HACEIN-BEY-ABINA, S.; LE DEIST, F.; CARLIER, F. E COL. Sustained correiction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. N Eng J Med 346:1185-1193, 2002.

HARADA, M.; QIN, Y.; TAKANO, H. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarctation by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. Nat Med 11: 305-11, 2005.

HARRELL CR, FELLABAUM C, JOVICIC N, DJONOV V, ARSENIJEVIC N, VOLAREVIC V. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. Cells. 2019 May 16;8(5):467.

HESS, D.C.; HILL, W.D.; MARTIN-STUDDART, B.S.; CAROLL, J.; BRAILER, J.; CAROTHERS, J. Bone marrow as a souce of endothelial cells and NeuN-expressing cells after stroke. Stroke 33:1362-1368, 2002.

HIGUCHI A, KU NJ, TSENG YC, PAN CH, LI HF, KUMAR SS, LING QD, CHANG Y, ALARFAJ AA, MUNUSAMY MA, BENELLI G, MURUGAN K. Stem cell therapies for myocardial infarction in clinical trials: bioengineering and biomaterial aspects. Lab Invest. 2017 Oct;97(10):1167-1179.

ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SCHULDINER, M.; KARSENTI, D.; EDEN, A.; YANUKA, O.; AMIT, M.; SOREQ, H.; BENVENISTY, N. Differentiantion of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. Mol Med 6:88-95, 2000.

IVANOVA, N.B.; DIMOS, J.T.; SCHANIEL, C.; HACNEY, J.A.; MOORE, K.A.; LEMISCHKA, J.R. A stem cell molecular signature. Science 298; 601-604, 2002.

JACKSON, K.A.; MAJKA, S.M.; WANG, H.; POCIUS, J. HARTLEY, C.J.; MAJESKY, M.W.; ENTMAN, M.L.; MICHAEL, L.H.; HIRSCHI, K.K.; GOODELL, M.A. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. Journal of Clinical Investigation 107:1395-1402, 2001.

JOO HJ, KIM JH, HONG SJ. Adipose Tissue-Derived Stem Cells for Myocardial Regeneration. Korean Circ J. 2017 Mar;47(2):151-159.

JULIAN, D. G.; COWAN, J.C. Cardiologia. 6ª edição. São Paulo: Ed. Santos, 1996. 403p.

KASZA, A.; ROGOWSKI, K.; KILARSKI, W; SOBOTA, R.; BERNAS, T.; DOBRUCKI, J.; TRAVIS, J.; KOJ, A.; BUGNO, M.; KORDULA, T. Differential effects of oncostatin M and leukaemia inhibitory factor expression in astrocytoma cells. Biochem J. 355(Pt 2):307-14, 2001.

KATARZYNA R. Adult Stem Cell Therapy for Cardiac Repair in Patients After Acute Myocardial Infarction Leading to Ischemic Heart Failure: An Overview of Evidence from the Recent Clinical Trials. Curr Cardiol Rev. 2017;13(3):223-231.

KHODAYARI S, KHODAYARI H, AMIRI AZ, ESLAMI M, FARHUD D, HESCHELER J, NAYERNIA K. Inflammatory Microenvironment of Acute Myocardial Infarction Prevents Regeneration of Heart with Stem Cells Therapy. Cell Physiol Biochem. 2019;53(5):887-909.

KINNAIRD, T.; STABILE, E.; BURNETT, M.S. Local delivery of marrowderived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. Circulation 109: 154-9, 2004.

KÖRBLIN, M.; ESTROV, Z. Adult stem cells for tissue repair. A new therapeutic concept?. N Engl. J. Med 349:570-82, 2003.

KRAWETZ, S.A.; KRAMER, J.A.; McCARREY, J.R. Reprogramming the male gamete genome: a window to successful gene therapy. Gene 234(1):1-9, 1999.

KUEHNLE, I.; GOODELL, M.A. The therapeutic potential of stem cells from adults. BMJ 325:372-376, 2002.

KUME, S. Stem-cell-based approaches for regenerative medicine. Dev Growth Differ. 47(6):393-402, 2005.

LAUGWITZ, K.L.; MORETTI, A.; LAM, J. Postnatal is1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. Nature 433: 647-53, 2005.

LAZAR E, BENEDEK T, KORODI S, RAT N, LO J, BENEDEK I. Stem cell-derived exosomes - an emerging tool for myocardial regeneration. World J Stem Cells. 2018 Aug 26;10(8):106-115.

LEE, H.S.; CRANY, G.G.; MEROK, J.R.; TUNSTEAD, J.R.; HATHE, N.L.; PANCHALINGAM, K.; POWERS, M.J.; SHERLEY, J. Clonal expansion of adult rat hepatic stem cell lines by suppression of asymmetric cell kinetics (SACK).Biotechnology and Bioengineneering 83: 760-71, 2003.

LEMINSHKA, I.R.; RAULET, D.H.; MULLIGAN, R.C. Developmental potential and dynamic behavior of hematopoietic stem cells. Cell 45:917-927, 1986.

LIU B, DUAN CY, LUO CF, OU CW, WU ZY, ZHANG JW, NI XB, CHEN PY, CHEN MS. Impact of Timing following Acute Myocardial Infarction on Efficacy and Safety of Bone Marrow Stem Cells Therapy: A Network Meta-Analysis. Stem Cells Int. 2016;2016:1031794.

LUMELSKY, N.; BLONDEL, O.; LENG, P.; VELASCO, I.; RAVIN, R.; Mc KAY, R. differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. Science 294:1389-1394, 2001.

MAEKAWA, Y.; ANZAI, T.; YOSHIKAWA, T. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inducer on left ventricular remodeling after acute myocardial infarctation. J Am Coll Cardol 44: 1510-20, 2004.

MANCUSO, S. Stem cell research need not be carried out utilizing human embryos. Reprod Biomed Online 6(2):168-9, 2003.

MARING JA, BEEZ CM, FALK V, SEIFERT M, STAMM C. Myocardial Regeneration via

Progenitor Cell-Derived Exosomes. Stem Cells Int. 2017;2017:7849851.

MARTIN, C.H.; KAUFMAN, D.S. Synergistic use of adult and embryonic stem cells to study human hematopoiesis. Curr Opin Biotechnol, 2005.

McGUCKIN, C.P.; FORRAZ, N.; BARAZEZ, M.O.; NAYRAN, S.; ZHAO, J.; URBAN, R.; TILTON, R.; DENNER, L. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. Cell Prolif 38(4):245-55, 2005.

McMILIN, K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for transmission of hereditable malignancy. Transfusion 42:495-504, 2002.

MENASCHE, P.; HAGEGE, A.A.; VILQUIN, J.T. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 41: 1078-83, 2003.

MICHEU MM, DOROBANTU M. Fifteen years of bone marrow mononuclear cell therapy in acute myocardial infarction. World J Stem Cells. 2017 Apr 26;9(4):68-76.

NETO J. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca no Brasil. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo 14:1-10, 2004.

OH H.; BRADFUTE, S.B.; GALLARDO, T.D. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. Proc Natl Acad Sci 100: 12313-8, 2003.

OHTSUKA, M. TAKANO, H. ZOU, Y. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. FASEB J 18: 851-3, 2004.

OKANO S, SHIBA Y. Therapeutic Potential of Pluripotent Stem Cells for Cardiac Repair after Myocardial Infarction. Biol Pharm Bull. 2019;42(4):524-530.

ORLIC, D.; KAJSTURA, J.; CHIMENTI, S. JAKONIUK, I.; ANDERSON, S.M.; LI, B.; PICKEL, J.; MCKAY, R.; NADAL-GINARD, B.; BODINE, D.M.; LERI, A.; ANVERSA, P. Mobilized bone marrow cells repair the infracted heart, improving function and survival. Proc Natl Acad Sci 98: 10344-9, 2001a.

ORLIC, D.; KAJSTURA, J.; CHIMENTI, S.; JAKONIUK, I.; ANDERSON, S.M.; LI, B.; PICKEL, J.; MCKAY, R.; NADAL-GINARD, B.; BODINE, D.M.; LERI, A.; ANVERSA, P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 410:701-705, 2001b.

PAIVA S, AGBULUT O. MiRroring the Multiple Potentials of MicroRNAs in Acute Myocardial Infarction. Front Cardiovasc Med. 2017 Nov 20;4:73.

PASSIER, R.; MUMMERY, C. Origin and use of embryonic and adult stem cells in differentiation and tissue repair. Cardiovasc Res 58:324-35, 2003.

PERIN, E.C.; DOHMANN, H.F.; BOROJEVIC, R.; SILVA, G.V.; SOUSA, A.L.; MESQUITA, C.T.; ROSSI, M.TI.; CARVALHO, A.C.; DUTRA, H.S.; DOHMANN, H.J.; SILVA, G.V.; BELEM, L.; VIVACQUA, R.; RANGEL, F.O.; ESPORCATTE, R.; GENG, Y.J.; VAUNGHN, W.K.; ASSAD, J.A.; MESQUITA, E.T.; WILERSON, J.T. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 107:2294-2302, 2003.

PHILLIPS, R.L.; ERNST, R.E.; BRUNCK, B.; IVANOVA, N.; MAHAN, M.; DEANEHAN, J.K.; MOORE, K.A.; OVERTON, G.C, LEMISHKA, I.R. The genetic program of hematopoietic stem cells. Science 288:1635-1640, 2000.

PRZYBORSKY, S.S.; SMITH, S. WOOD, A. Transcriptional Profiling of Neuronal Differentiation by Human Embryonal Carcinoma Stem Cells In Vitro. Stem Cells 21:459-471, 2003.

QI, H.; AGUIAR, D.J.; WILLIANS, S.M.; LA PEAN, A.; PAN, W.; VERFAILLIE, C.M. Identification of genes responsible for osteoblast differentiation from human mesodermal progenitor cells. Proc Natl Acad Sci USA 100:3305-3310, 2003.

RAFII S, LYDEN D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. Nat Med. 2003 Jun;9(6):702-12.

RAMALHO-SANTOS, M.; YOON, S.; MATSUZAKI, Y.; MULLIGAN, R.C.; MELTON, D.A. "Stemness"; transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells. Science 298(5593):601-4, 2002.

REDDY K, KHALIQ A, HENNING RJ. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. World J Cardiol. 2015 May 26;7(5):243-76.

REUBINOFF, B.E.; PERA, M.F.; FONG, C.Y.; TROUNSON, A.; BONGSO, A. Embryonic stem cell lines from humam blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol 18:399-404, 2000.

RUSCETTI, F.W.; AKEL, S.; BARTELMEZ, S.H. Autocrine transforming growth factor-beta regulation of hematopoiesis: many outcomes that depend on the context.Oncogene 24(37):5751-63, 2005.

SAMAK M, HINKEL R. Stem Cells in Cardiovascular Medicine: Historical Overview and Future Prospects. Cells. 2019 Nov 27;8(12):1530.

SANTOS, R.R.; SOARES, M.B.P.; CARVALHO, A.C.C. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37(6):490-405, 2004.

SATHANANTHAN, A.H.; TROUNSON, A. Human embryonic stem cells and their spontaneous differentiation. Ital J Anat Embryol 110(2 Suppl 1):151-7, 2005.

SEKIYA, I.; VUORISTO, J.T.; LARSON, B.L.; PROCKOP, D.J. In vitro cartilage formation by human adult stem cells from bone marrow stroma defines sequence of cellular an molecular events during chondrogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 99:4397-4402, 2002.

SIPOS, F.; TIHANYI, E.; MOLNAR, B.; TULASSAY, Z. Extraction and therapeutic use of human adult stem. Orv Hetil 146(25):1327-33, 2005.

SLACK, J.M. Stem cells in epithelial tissues. Science 287:1431-1433, 2000.

SPATH NB, MILLS NL, CRUDEN NL. Novel cardioprotective and regenerative therapies in acute myocardial infarction: a review of recent and ongoing clinical trials. Future Cardiol. 2016 Nov;12(6):655-672.

STANKO P, ALTANEROVA U, JAKUBECHOVA J, REPISKA V, ALTANER C. Dental Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Exosomes. Stem Cells Int. 2018 Apr 15;2018:8973613.

THOMSON, J.A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S.S.; WAKNITZ M.A.; SWIERGIEL, J.J.; MARSHALL, V.S.; JONES, J.M. Embryonic stem cells lines derived from human blastocysts. Science 282:1145-1147, 1998.

TUAN, R.S.; BOLAND, G.; TULI, R. adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. Arthritis Res Ther 5:32-45, 2003.

WANG C, JING Q. Non-coding RNAs as biomarkers for acute myocardial infarction. Acta Pharmacol Sin. 2018 Jul;39(7):1110-1119.

WEIL BR, NEELAMEGHAM S. Selectins and Immune Cells in Acute Myocardial Infarction and Post-infarction Ventricular Remodeling: Pathophysiology and Novel Treatments. Front Immunol. 2019 Feb 27;10:300.

WEISSMAN, I.L. Stem cells: units of developmente, units of regeneration, units of evolution. Cell 100:157-168, 2000.

WERNLY B, MIRNA M, REZAR R, PRODINGER C, JUNG C, PODESSER BK, KISS A, HOPPE UC, LICHTENAUER M. Regenerative Cardiovascular Therapies: Stem Cells and Beyond. Int J Mol Sci. 2019 Mar 21;20(6):1420.

WERT, G.; MUMMERY, C. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. Human Reproduction 18:672-682, 2003.

WESTMAN PC, LIPINSKI MJ, LUGER D, WAKSMAN R, BONOW RO, WU E, EPSTEIN SE. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2016 May 3;67(17):2050-60.

XU, C.; POLICE, S.; RAO, N.; CARPENTER, M.K. Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonics stem cells. Circ Res 91:501-508, 2002.

YAN W, ABU-EL-RUB E, SARAVANAN S, KIRSHENBAUM LA, ARORA RC, DHINGRA S. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem cells as potential immunomodulators. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019 Aug 1;317(2):H213-H225.