

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade De Medicina Veterinária e Zootecnia
Câmpus de Botucatu

NICOLAS DE OLIVEIRA LOBO

CÉLULAS-TRONCO E LESÕES NERVOSAS PERIFÉRICAS: UMA REVISÃO
SOBRE TERAPIAS REGENERATIVAS EMERGENTES

Botucatu

2025

NICOLAS DE OLIVEIRA LOBO

**CÉLULAS-TRONCO E LESÕES NERVOSAS PERIFÉRICAS: UMA REVISÃO
SOBRE TERAPIAS REGENERATIVAS EMERGENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do
grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica de
Pequenos Animais

Preceptor: Rogério Martins Amorim

Coordenador de Estágios: Camila Michele
Appolinário

Botucatu

2025

L799c Lobo, Nicolas de Oliveira
Células-tronco e lesões nervosas periféricas: uma revisão sobre terapias regenerativas emergentes / Nicolas de Oliveira Lobo. -- Botucatu, 2025
21 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu
Orientador: Rogério Martins Amorim

1. Células-tronco. 2. Nervos periféricos. 3. Regeneração. 4. Sistema nervoso. 5. Terapia celular. I. Título.

NICOLAS DE OLIVEIRA LOBO

**CÉLULAS-TRONCO E LESÕES NERVOSAS PERIFÉRICAS: UMA REVISÃO
SOBRE TERAPIAS REGENERATIVAS EMERGENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Data da defesa: 10/11/2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rogério Martins Amorim
Nome e titulação do Docente
UNESP - FMVZ - Campus de Botucatu

Prof. Dr. Felipe Fornazari
Nome e titulação do Docente
UNESP - FMVZ - Campus de Botucatu

Pós-Graduanda Marcela dos Santos Ribeiro
Nome e titulação do Docente
UNESP - FMVZ - Campus de Botucatu

RESUMO

As lesões do sistema nervoso periférico (SNP) têm grande relevância clínica na medicina humana e veterinária, pois comprometem funções sensoriais e motoras, causam dor e desconforto, e acarretam impactos econômicos significativos. Quando ocorre interrupção da conexão entre neurônio e músculo esquelético, instala-se atrofia muscular progressiva, uma das principais consequências funcionais dessas lesões. O SNP apresenta uma capacidade espontânea de regeneração limitada. Os tratamentos convencionais concentram-se na prevenção de danos adicionais e no controle dos sintomas, mas frequentemente têm resultados decepcionantes. Entre os fatores que dificultam a reparação estão o crescimento desorganizado dos axônios regenerados, a perda de fibras musculares pela desconexão nervo-músculo e a degeneração de estruturas essenciais, como células de Schwann (CS) e bandas de Büngner. As CS exercem papel central na regeneração do SNP, atuando de três maneiras principais: removendo restos mielínicos por fagocitose, formando as bandas de Büngner que orientam o crescimento axonal e secretando fatores neurotróficos essenciais para a regeneração. No entanto, a falha em manter essas estruturas compromete o reparo tecidual. Nesse contexto, a terapia celular tem se destacado como uma alternativa promissora. As células-tronco mesenquimais (CTM) apresentam potencial imunomodulador e regenerativo, além da capacidade de se diferenciar em linhagens neurais, incluindo Células Schwann-like (CSL). Diversos estudos pré-clínicos em cães, envolvendo lesões na medula espinhal, doença do disco intervertebral e danos no nervo isquiático, evidenciaram resultados favoráveis com o uso de CTM. As CTM reúnem características que as tornam atrativas para aplicação clínica: são de fácil isolamento e expansão, podem estimular angiogênese, podem ser criopreservadas, têm capacidade de diferenciação em múltiplas linhagens celulares, secretam fatores solúveis com caráter terapêutico como citocinas anti inflamatórias, fatores tróficos e neurotróficos, além de vesículas extracelulares. Ademais, as CTM são consideradas imunoprivilegiadas por não expressarem MHC-II e suprimirem linfócitos. Essas propriedades permitem explorar as CTM como estratégia terapêutica para promover reparo tecidual e recuperação funcional em lesões de nervos periféricos.

Palavras-chave: Sistema nervoso periférico; Células-tronco mesenquimais; Regeneração; Células de Schwann

ABSTRACT

Peripheral nervous system (PNS) injuries are of great clinical relevance in human and veterinary medicine, as they compromise sensory and motor functions, cause pain and discomfort, and have significant economic impacts. When the connection between neurons and skeletal muscle is interrupted, progressive muscle atrophy sets in, one of the main functional consequences of these injuries. The PNS has a limited capacity for spontaneous regeneration. Conventional treatments focus on preventing further damage and controlling symptoms, but often yield disappointing results. Factors that hinder repair include disorganized growth of regenerated axons, loss of muscle fibers due to nerve-muscle disconnection, and degeneration of essential structures such as Schwann cells (SCs) and Büngner bands. SCs play a central role in PNS regeneration, acting in three main ways: removing myelin debris through phagocytosis, forming Büngner's bands that guide axonal growth, and secreting neurotrophic factors essential for regeneration. However, failure to maintain these structures compromises tissue repair. In this context, cell therapy has emerged as a promising alternative. Mesenchymal stem cells (MSCs) have immunomodulatory and regenerative potential, in addition to the ability to differentiate into neural lineages, including Schwann-like cells (SLCs). Several preclinical studies in dogs, involving spinal cord injuries, intervertebral disc disease, and sciatic nerve damage, have shown favorable results with the use of MSCs. MSCs possess characteristics that make them attractive for clinical application: they are easy to isolate and expand, can stimulate angiogenesis, can be cryopreserved, have the capacity to differentiate into multiple cell lineages, and secrete soluble factors with therapeutic properties such as anti-inflammatory cytokines, trophic and neurotrophic factors, as well as extracellular vesicles. Furthermore, MSCs are considered immunoprivileged because they do not express MHC-II and suppress lymphocytes. These properties allow MSCs to be explored as a therapeutic strategy to promote tissue repair and functional recovery in peripheral nerve injuries.

Keywords: Peripheral nervous system; Mesenchymal stem cells; Regeneration; Schwann cells

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. DESENVOLVIMENTO.....	8
2.1. ANATOMIA DOS NERVOS PERIFÉRICOS.....	8
2.2. LESÕES NERVOSAS E DEGENERAÇÃO WALLERIANA.....	9
2.3. CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES EM NERVOS PERIFÉRICOS.....	10
2.4. REPARAÇÃO TECIDUAL DE NERVOS PERIFÉRICOS	11
2.5. CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS.....	12
2.6. POTENCIAL EFEITO NEUROREGENERATIVO DAS CTM.....	13
3. CONCLUSÃO.....	15
4. REFERÊNCIAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

As lesões que afetam o sistema nervoso periférico (SNP) possuem grande relevância clínica, tanto na medicina humana quanto na veterinária, pois interferem significativamente na qualidade de vida dos pacientes e geram prejuízos econômicos. Essas lesões podem ter diferentes origens, sendo a causa traumática a mais frequente (PIOVESANA et al., 2021).

O comprometimento de um nervo provoca alterações funcionais e impacta diretamente a qualidade de vida do indivíduo, em razão da perda das funções sensorial e motora, além de dor e desconforto. Tanto nas lesões do sistema nervoso central (SNC) quanto do SNP, quando há interrupção da conexão entre o músculo esquelético e o neurônio, ocorre uma atrofia muscular progressiva, que se configura como a consequência mais evidente após o dano nervoso (MARQUESTE et al., 2004).

Diferente de outros tecidos, o SNP apresenta uma capacidade limitada de regeneração espontânea. Em função dessa característica, o tratamento da maioria das lesões em nervos periféricos concentra-se na prevenção de danos adicionais e no controle dos sintomas, frequentemente apresentando resultados insatisfatórios (BJORKLUND; LINDVALL, 2000).

Diversos fatores limitam a capacidade intrínseca de reparação do SNP, como o crescimento desorganizado dos axônios em regeneração que não atingem os órgãos-alvo, dificuldade de obter um grande número de axônios do coto proximal para o distal e perda da conexão nervo-músculo que desencadeia a perda de fibras musculares. Além disso, quando ocorre a perda crônica do contato das células de Schwann (CS) com os axônios, as lâminas basais e as bandas de Büngner não são mantidas, criando um ambiente que não suporta a regeneração (JESSEN; MIRSKY, 2019; RHODE et al., 2021).

Em contraste ao SNC, o SNP é capaz de se regenerar após uma lesão (MAHAR; CAVALLI, 2018) e as CS possuem importância providencial nesse processo. A proliferação de CS no coto distal ocorre em 3 dias após a agressão axonal, sua importância na reparação tecidual está ligada a 3 fatores principais. Essas células são responsáveis pela fagocitose de restos mielínicos ao redor do local agredido, elas também se proliferam, sofrem alongamento e alinham-se dentro de sua lâmina basal para formar as bandas de Büngner, as quais servem de guia e

suporte para o crescimento axonal (JESSEN; MIRSKY, 2019). Além disso, as CS são responsáveis por sintetizar fatores neurotróficos fundamentais para a orientação e o crescimento dos axônios (HOPF et al., 2020).

Nesse contexto, a terapia celular tem despertado grande interesse no tratamento de lesões de nervos periféricos, se mostrando uma importante estratégia terapêutica, principalmente devido ao potencial imunomodulador e regenerativo das células tronco mesenquimais (CTM), assim como pela capacidade de se diferenciarem em células de linhagem neurais, como as Células Schwann-like (CSL) (DEZAWA et al., 2001; YU et al., 2021). As células-tronco são geralmente consideradas com potencial para reparar tecidos altamente diferenciados, a exemplo do sistema nervoso (ROSZEK et al., 2016). Em cães, modelos pré-clínicos de lesões em medula espinhal (HIYAMA et al., 2008), doença do disco intervertebral (LEE et al., 2009) e lesões em nervo isquiático (DING et al., 2010) mostraram resultados favoráveis com aplicação de CTM.

Existem muitas propriedades das CTM que as tornam interessantes para aplicações clínicas, entre elas: fácil isolamento e expansão, secreção de fatores solúveis com caráter terapêutico como citocinas anti-inflamatórias e fatores tróficos e neurotróficos, vesículas extracelulares, possibilidade de criopreservação mantendo a viabilidade celular, possibilidade de diferenciação em diferentes linhagens celulares, ademais, também são consideradas imunoprivilegiadas por não expressarem MHC-II e suprimirem linfócitos (KRAUS; KIRKER-HEAD, 2006; DABROWSKA, S. et al., 2021). Um dos principais mecanismos pelos quais as células-tronco mesenquimais (CTMs) favorecem a regeneração nervosa é a liberação de fatores neurotróficos, incluindo NGF, BDNF, GDNF, CNTF, FGF-2, IGF e HGF. Essas substâncias auxiliam na sobrevivência neuronal e estimulam o crescimento de axônios, contribuindo para a restauração do tecido nervoso. Além disso, as CTMs apresentam propriedades imunomoduladoras relevantes, secretando citocinas anti-inflamatórias e moléculas regulatórias, como IL-10, TGF- β , PGE2,IDO, óxido nítrico (NO) e IL-6. (CARRADE; BORJESSON, 2013).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. ANATOMIA DOS NERVOS PERIFÉRICOS

Os nervos periféricos são formados por componentes neurais e não neurais, os quais se subdividem em axônios, CS e tecido conjuntivo. As fibras nervosas são recobertas por CS, que podem envolver várias fibras simultaneamente, no caso das amielínicas, ou revestir individualmente cada fibra mielinizada (GRANT, 1999).

Cada axônio é envolvido por uma matriz frouxa de colágeno denominada endoneuro, responsável por proteger os tubos endoneurais. Já os feixes de axônios são circundados pelo perineuro, estrutura que organiza as fibras em fascículos. Estas, por sua vez, encontram-se envolvidas pelo neurilema (bainha de Schwann), que é delimitado externamente por tubos endoneurais compostos por finas redes de fibrilas associadas a uma matriz intercelular amorfa. A proteção contra impactos externos é realizada pelo epineuro, tecido conjuntivo frouxo que percorre todo o comprimento do nervo, recobrindo o tronco nervoso (LUNDBORG, 1987).

A irrigação dos nervos periféricos é garantida por artérias provenientes de vasos sanguíneos vizinhos que penetram no tronco nervoso. Essa rede arterial é composta por diversos ramos colaterais responsáveis por suprir tanto as regiões externas quanto as internas do nervo (FISHER, 2003).

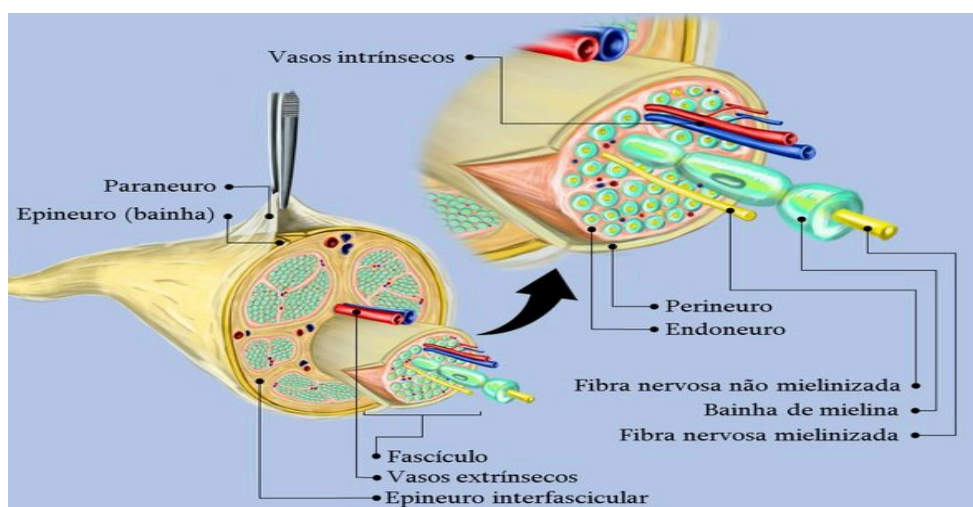


Figura 1: Anatomia do nervo periférico. Fonte: Adaptado de MAIA et al., 2020.

2.2. LESÕES NERVOSAS E DEGENERAÇÃO WALLERIANA

As lesões nervosas têm como principais estruturas-alvo os axônios e as CS. Quando o dano ocorre nas bainhas de mielina, geralmente há apenas desmielinização localizada, com manutenção significativa do axônio e recuperação relativamente rápida por meio da remielinização (STOLL; MÜLLER, 1999).

Outro tipo de comprometimento é a lesão axonal, que pode resultar de esmagamento, axotomia, isquemia ou processos inflamatórios, levando à perda da integridade do axônio (STOLL; MÜLLER, 1999). Esse tipo de lesão desencadeia um processo degenerativo que se inicia no segmento proximal e avança de forma retrógrada até o nódulo de Ranvier (TERENGI, 1999). O processo de degeneração leva de 48 a 96 horas para alcançar as fibras distais ao ponto de lesão, sendo esse fenômeno conhecido como degeneração Walleriana (LEE; WOLFE, 2000).

A degeneração Walleriana é um processo fundamental de reciclagem do local lesionado, no qual o influxo de cálcio promove a ativação de proteases responsáveis pela degradação do axolema e do axoplasma. Esse mecanismo remove os remanescentes miélinicos e axonais, criando um ambiente favorável para o crescimento de axônios em regeneração (STOLL; MÜLLER, 1999).

Logo após a preparação desse microambiente, as fibras nervosas do coto proximal iniciam seu alongamento por meio de cones de crescimento, avançando pelo segmento distal e, eventualmente, reinervando os tecidos-alvo (ROSS; REITH; ROMRELL, 1993).

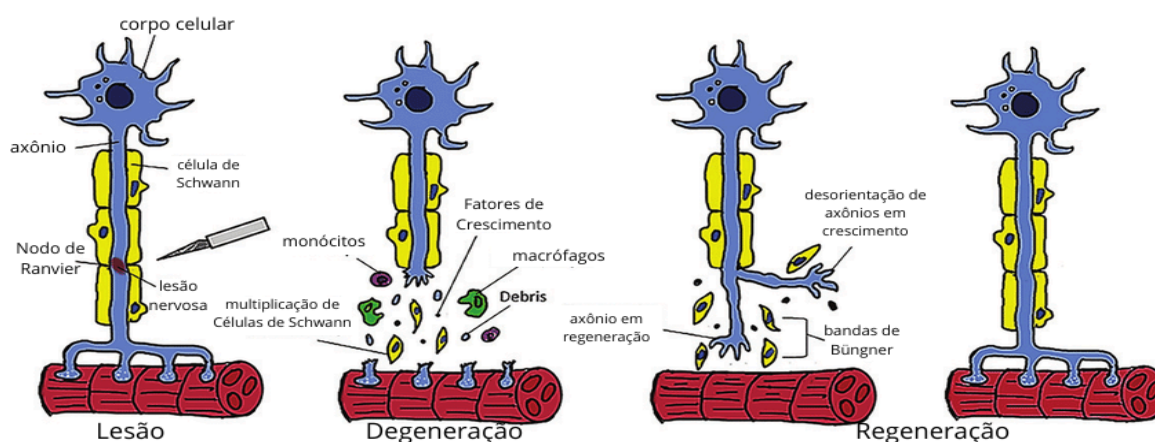


Figura 2: Representação esquemática da degeneração Walleriana. Fonte: Adaptado de ALVITES et al.

2.3. CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES EM NERVOS PERIFÉRICOS

A classificação das lesões nervosas proposta pelo Professor Henry Cohen em 1941 é considerada por Seddon (1943) como adequada para aplicação tanto na clínica quanto na pesquisa experimental. A neurotmeose corresponde a um dano no qual todas as estruturas essenciais do nervo são seccionadas, não sendo obrigatória a ruptura visível do epineuro, mas resultando nos mesmos efeitos da perda de

continuidade anatômica. Nessas situações, a recuperação espontânea é limitada e geralmente requer intervenção cirúrgica (GRANT, 1999).

A axonotmese, por sua vez, é comumente ocasionada por esmagamento, estiramento ou impacto direto, atingindo as fibras nervosas e provocando a perda da continuidade axonal. A lesão apresenta gravidade suficiente para desencadear degeneração Walleriana no segmento distal, mas preserva em grande parte o epineuro e as demais estruturas de sustentação. Essa integridade estrutural favorece uma regeneração espontânea e eficaz, pois os envoltórios servem como guia para o crescimento axonal (GRANT, 1999).

Já o termo neuropraxia refere-se à perda de função motora e sensitiva na ausência de degeneração nervosa periférica ou alterações estruturais, sendo caracterizada por um tempo de recuperação menor em comparação aos casos que apresentam degeneração Walleriana completa (GRANT, 1999).

Embora pouco usada na prática, a classificação feita por Seddon (1943) foi refinada por Sunderland (1951), dividindo-a em cinco graus ou tipos, a neuropraxia foi classificada como tipo I, a axonotmese foi dividida de acordo com a gravidade da lesão em três subtipos II, III e IV, com ordem crescente de danos, por fim, a neurotmeose foi denominada como uma lesão do tipo V (Figura 3).

Seddon	Sunderland	Lesão
Neuropraxia	I	Desmielinização focal
Axonotmesis	II	Lesão axonal sem envolvimento do tecido conjuntivo
	III	Lesão em axônio e endoneuro
	IV	Lesão em axônio, endoneuro e perineuro
Neurotmesis	V	Secção completa do nervo

Figura 3: Resumo da classificação das lesões nervosas periféricas. Fonte: Adaptado de AMORIM, R.; FERREIRA, L., 2024.

2.4. REPARAÇÃO TECIDUAL DE NERVOS PERIFÉRICOS

Por volta de três dias após uma lesão axonal, ocorre proliferação das CS no segmento distal, acompanhada da liberação de fatores neurotróficos que atraem os axônios em crescimento por meio de neurotropismo ou quimiotaxia. Com a degradação da bainha de mielina, as CS se proliferam e se organizam em sua lâmina basal, originando as bandas de Büngner, que servirão como guia estrutural para os axônios em regeneração (LUNDBORG, 1987). A preservação dessas bandas, observada em lesões por esmagamento, explica o melhor prognóstico

nesses casos em comparação a lesões por axotomia, nas quais ocorre sua ruptura (JACOBS, 1997).

Vale ressaltar que células do sistema imune participam do suporte neurotrófico junto das CS, uma vez que, em estágios mais avançados da degeneração, macrófagos passam a expressar o fator de crescimento semelhante à insulina IGF-1 (STOLL; MÜLLER, 1999).

No segmento proximal, dias após a lesão, ocorrem modificações estruturais e funcionais, incluindo a emissão de brotos colaterais e terminais a partir dos axônios, que se direcionam aos sinais tróficos oriundos das estruturas-alvo no coto distal, visando restabelecer conexões (LUNDBORG, 1987). Os brotos distais apresentam filopódios ricos em actina, nos quais se forma o cone de crescimento. A ação de fatores de crescimento sobre receptores específicos é fundamental para a extensão, maturação e sobrevivência desses axônios. A ligação do cone de crescimento às CS é mediada por moléculas de adesão celular (CAMs) (RUTISHAUSER, 1993).

Após cerca de oito dias de regeneração, as CS passam a envolver os axônios e, por meio de seus tubos endoneurais, formam novamente a mielina nos axônios mielinizados. Quando reconectados aos seus alvos, esses axônios podem estabelecer novas terminações nervosas funcionais. Aqueles que sofreram desmielinização recuperam a bainha de mielina e restabelecem a estrutura do corpo cromatolítico (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003).

2.5. CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

Células-tronco são células indiferenciadas capazes de se multiplicar, mantendo seu estado indiferenciado, proporcionando uma reposição de sua população de maneira constante nos tecidos, além de também poderem se diferenciar em diversos tipos celulares (LEMISCHKA, 2005). Devido a essas características, em caso de lesão ou injúria, acredita-se que as células-tronco desempenhem um papel regenerativo em diferentes tecidos (FODOR WL, 2003).

Dentre os vários tipos de células tronco (CT), as CTM são as maiores contribuintes para as terapias com CT em cães (SIPP; ROBEY; TURNER, 2018), dentre elas, as mais estudadas clinicamente são as cCTM de tecido adiposo (cCTM-TA) e cCTM de medula-óssea (cCTM-MO) (GUGJOO et al., 2015).

As CTM não só são facilmente colhidas e expandidas em cultura como também podem ser obtidas em diversas fontes como tecido adiposo, medula óssea,

cordão umbilical, dentre outros tecidos. Além disso, apresentam propriedades como autorrenovação, multiplicação e capacidade de diferenciação, tanto em tecidos mesodérmicos quanto extramesodérmicos. As CTM são células que podem migrar e se estabelecer em tecidos distantes e possuem características imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antioxidantes e angiogênicas (BHAT et al., 2019; EL-MENOUFY et al., 2010). As CTM possuem baixo índice de formação de teratoma, além de estarem livres de problemas éticos associados às CT embrionárias (GUGJOO; AMARPAL; SHARMA, 2019).

Apesar de não haver consenso na literatura, alguns estudos indicam que as CTM, sob condições específicas, também possuem capacidade de se transdiferenciar em neurônios, células da glia e hepatócitos (WU; TAO, 2012; VILLAGRÁN et al., 2014; ANDRZEJEWSKA et al., 2019).

A caracterização das cCTM é similar à realizada nas CTM humanas, de acordo com a Sociedade Internacional de Terapia Celular. Os critérios são: aderência ao plástico, expressão de marcadores de superfície e diferenciação nas linhagens adipogênica, condrogênica e osteogênica (DOMINICI et al., 2006). Os marcadores de superfície positivos mais comuns em cCTM-TA são CD90, CD44, CD105, OCT4, CD29, SOX2, NANOG e CD73 e os negativos são CD45, CD34 e CD14 (GUGJOO; AMARPAL; SHARMA, 2019).

2.6. POTENCIAL EFEITO NEUROREGENERATIVO DAS CTM

As CT são uma abordagem terapêutica promissora para lesões em nervos devido a sua rápida expansão em cultura, produção de fatores neurotróficos, imunomoduladores, pró-angiogênicos e anti-inflamatórios (DE SCHAUWER et al., 2012) (Figura 4). Além disso, a depender dos fatores tróficos aos quais são expostas, elas podem se diferenciar em outros tipos celulares. Com relação ao sistema nervoso, as células-tronco têm a capacidade de se diferenciar em células de suporte, incluindo oligodendrócitos, astrócitos, microglia, células semelhantes a CS e os neurônios (LADAK et al., 2011). O transplante de CTM se mostrou benéfico na regeneração do SNP em diversas espécies, incluindo ratos, humanos, cães e ovinos. O transplante pode ocorrer com as CTM diferenciadas previamente *in vitro* ou indiferenciadas, permitindo a diferenciação *in vivo* no local da lesão (AZIZI SA. et al., 1998; WALSH; MIDHA, 2009; SANCHEZ et al., 2017; CUI et al., 2018; YOUSEFI et al., 2019).

As CTM produzem diversos fatores neurotróficos que auxiliam na neuroregeneração, como o fator de neurotrofina derivado do cérebro (BDNF), que dá suporte aos axônios em crescimento e desempenha um papel fundamental após lesões neurais (ENGLISH et al., 2014). O Fator de Crescimento Nervoso (NGF) traz benefícios para o alongamento dos axônios sensoriais em crescimento, além de aumentar a migração das CS. O fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF) auxilia na quimiotaxia para CS (JOHNSON et al., 2015; CORNEJO et al., 2010). Já Sox11 é um fator de transcrição muito importante que aumenta a expressão em resposta a lesões nervosas periféricas. Sua expressão auxilia na mielinização, no alongamento axonal, nos níveis de BDNF e também na sobrevivência dos neurônios por meio da expressão do ativador NF- κ B associado ao receptor de TNF (TANK) (JANKOWSKI et al., 2006). Além disso, em geral, os efeitos imunomodulatórios das CTM estão relacionados com a secreção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), prostaglandina E2 (PGE2), óxido nítrico (ON), IL-6 e IL-10 e efeitos angiogênico principalmente por meio do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) (CARRADE; BORJESSON, 2013; KOTA et al., 2017).

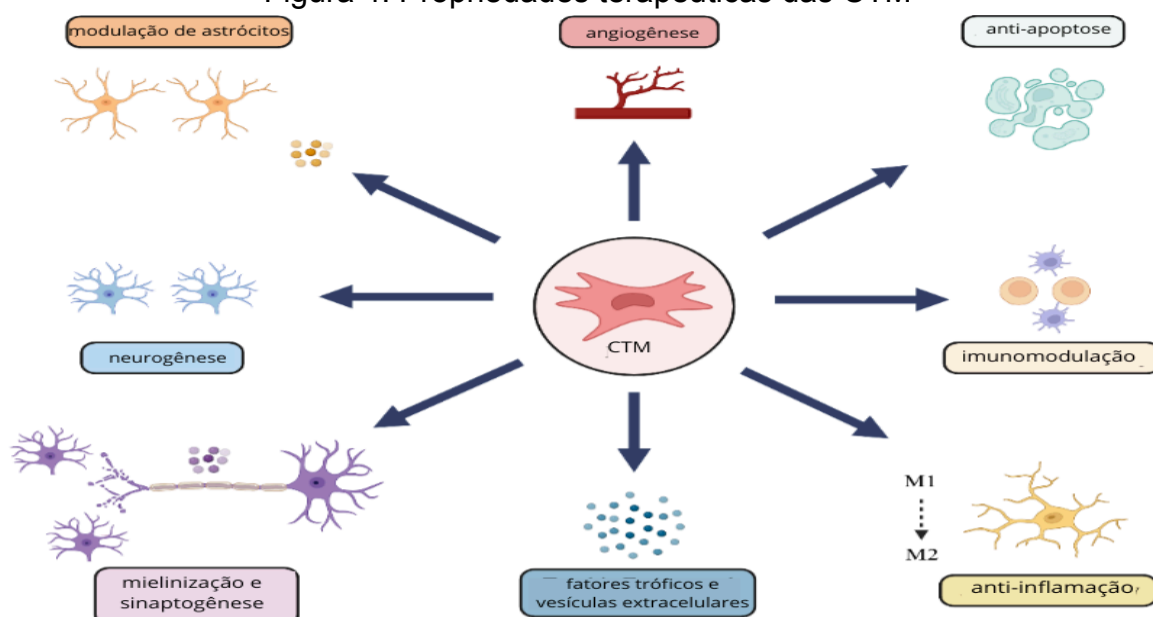
Além de todas essas características pró-regenerativas do SNP, nos últimos anos, foi demonstrado *in vitro* que o uso de um meio de cultura condicionado com fatores neurotróficos, obtido a partir do nervo isquiático de ratos, é eficaz na transdiferenciação de CTM murinas derivadas de tecido adiposo (CTM-TA) e de medula óssea (CTM-MO) em Células Schwann - like (CSL) (LIU et al., 2013; TAWAB et al., 2018; GALHOM et al., 2018). Com base nesse método, Ferreira et al. (2023) relatou a transdiferenciação de CTM-TA e CTM-MO de origem equina em CSL, utilizando um meio condicionado por explante de nervo facial de equino.

Uma função crucial das CSLs na regeneração de lesões em nervos periféricos é sua capacidade de remielinização dos axônios em regeneração. Mesmo que os axônios atinjam seu alvo, a mielinização adequada é crucial para a função axonal normal e a velocidade de condução (CLAUSE; LIU; TOBITA, 2010)

CSL derivados de CTM-TA de rato alinhadas em uma matriz de colágeno auxiliaram na regeneração axonal em um modelo de lesão nervosa de 15 mm em ratos. Após 8 semanas, uma quantidade 3,5 vezes maior de axônios é observada em condutos com CSL do que em condutos livres de células (GEORGIU, M. et al., 2015). Outro estudo foi realizado causando neurotmesa crítica em ratos que foram

tratados com condutos de fibrina ou silicone semeados com CSL. Com lacunas de 10mm, os animais apresentaram melhor regeneração nervosa e resultado funcional pós-operatório em 2 semanas (DI SUMMA, P.G. et al., 2010) e 16 semanas (DI SUMMA, P.G. et al., 2011), com lacunas de 1 cm, a melhora pós-operatória foi notada com 6 meses (ORBAY, H. et al., 2012).

Figura 4: Propriedades terapêuticas das CTM



Fonte: Adaptado de AMORIM, R.; FERREIRA, L., 2025.

Legenda: As CTMs têm efeitos terapêuticos através da secreção de fatores solúveis e vesículas extracelulares, além de interações célula a célula. Mecanismos que contribuem para a neuroproteção e regeneração, promovendo angiogênese, sinaptogênese, mielinização axonal, neurogênese, modulação de astrócitos e a mudança da microglia de um fenótipo pró-inflamatório M1 para um protetor M2. Ademais, as CTMs apresentam propriedades imunomodulatórias e antiapoptóticas, limitando a inflamação e favorecendo a reparação tecidual no sistema nervoso.

3. CONCLUSÃO

A regeneração de lesões nervosas periféricas é um processo altamente complexo, envolvendo uma interação coordenada entre CS, macrófagos, fatores de crescimento e moléculas de adesão celular. A formação das bandas de Büngner, o aumento da expressão de neurotrofinas e a ativação de receptores específicos demonstram a importância do ambiente celular e molecular no direcionamento do crescimento axonal e na remielinização dos nervos lesionados.

Nesse contexto, as células-tronco, especialmente as CTM, vêm se destacando como uma abordagem promissora para terapias regenerativas. Sua capacidade de autorrenovação, diferenciação multipotente e produção de fatores tróficos, além de suas propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e regenerativas, conferem a elas um papel terapêutico relevante no suporte à

regeneração do SNP. A possibilidade de diferenciação das CTM em CSL, reforça ainda mais seu potencial clínico.

Estudos pré-clínicos demonstraram que o uso de CTM e CSL pode melhorar significativamente a regeneração axonal, a mielinização e a recuperação funcional em modelos animais, evidenciando que a integração de terapias celulares com biomateriais pode representar uma alternativa eficaz às abordagens tradicionais. Ainda que existam desafios quanto à padronização de protocolos e translação para a prática clínica, os resultados até aqui são encorajadores e indicam um futuro promissor para o uso de células-tronco no tratamento de lesões nervosas periféricas. O avanço contínuo nesse campo poderá, futuramente, oferecer soluções terapêuticas mais eficazes e acessíveis para pacientes acometidos por essas lesões, promovendo não apenas a regeneração tecidual, mas também a restauração funcional e a melhora da qualidade de vida.

4. REFERÊNCIAS

ALVITES et al. Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem Cells and Biomaterials: A New Combination to Regenerative Therapies after Peripheral Nerve Injury. **London: InTech**, cap. 5, p. 81-82, 2017.

AMORIM, R.; FERREIRA, L. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapeutic Strategies for Neurological Disorders in Dogs. **InTechOpen**, p.4 - 5, 2025.

AMORIM, R.; FERREIRA, L. Schwann-Like Cells Derived from Mesenchymal Stem Cells: Their Potential for Peripheral Nerve Regeneration. **InTechOpen**, p.3, 2024.

ANDRZEJEWSKA, A.; LUKOMSKA, B.; JANOWSKI, M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. **Stem Cells**, v.37, n.7, p.855-864, 2019.

AZIZI SA. et al. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats - similarities to astrocyte grafts. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.95, p.3908 - 3913, 1998.

BHAT, et al. An allogenic therapeutic strategy for canine spinal cord injury using mesenchymal stem cells. **Journal of Cellular Physiology**, v.234, n.3, p.2705 - 2718, 2019.

BJORKLUND A, LINDVALL O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. **Nature Neuroscience**, v.3, p.537-44, 2000.

CARRADE, D.D.; BORJESSON, D.L. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells in Veterinary Species. **Comparative Medicine**, v.63, n.3, p.207-217, 2013.

CLAUDE, K.C.; LIU, L.J.; TOBITA, K. Directed stem cell differentiation: The role of physical forces. **Cell Communication and Adhesion**, v.17, p.48-54, 2010.

CORNEJO M. et al. Effect of NRG1, GDNF, EGF and NGF in the migration of a Schwann cell precursor line. **Neurochemical Research**, v.35, p.1643-1651, 2010.

CUI, Y. et al. Functional collagen conduits combined with human mesenchymal stem cells promote regeneration after sciatic nerve transection in dogs. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v.12, n.5, p.1285-1296, 2018.

DABROWSKA, S. et al. Immunomodulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles: therapeutic outlook for inflammatory and degenerative diseases. **Frontiers in Immunology**, v.11, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2020.591065.

DEZAWA, M. et al. Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone-marrow stromal cells. **European Journal of Neuroscience**, v.14, n.11, p.1771-1776, 2001.

DE SCHAUWER, C. et al. In search for cross-reactivity to immunophenotype equine mesenchymal stromal cells by multicolor flow cytometry. **Cytometry part A**, v.81, n.4, p.312-323, 2012.

DING et al. Use of tissue-engineered nerve grafts consisting of a chitosan/poly (lactic-coglycolic acid) - based scaffold included with bone marrow mesenchymal cells for bridging 50mm dog sciatic nerve gaps. **Tissue Engineering, Part A**, v.16, p.3779-3790, 2010.

DI SUMMA, P.G. et al. Long-term in vivo regeneration of peripheral nerves through bioengineered nerve grafts. **Neuroscience**, v.181, p.278-291, 2011.

DI SUMMA, P.G. et al. Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, v.63, p.1544-1552, 2010.

DOMINICI et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, v.8, n.4, p.315-317, 2006.

EL-MENOUFY, et al. The role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in treating formocresol induced oral ulcers in dogs. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v.39, p.281-289, 2010.

ENGLISH AW; WILHELM JC; WARD PJ. Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS. **Physiology (Bethesda)**, v.29, p.437-445, 2014.

FERREIRA, L.; AMORIM, R. et al. In vitro transdifferentiation potential of equine mesenchymal stem cells into Schwann-like cells. **Stem Cells and Development**, v. 32, n. 13-14, p. 422-432, 2023.

Fisher MA. Neuropatia periférica. **Neurologia para o Não-Especialista**, v.4, p.187-8, 2003.

FODOR WL. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: the potential to replace, repair and regenerate. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.1, p.102, 2003.

GALHOM, R.A.; ABD EL RAOUF, H.H.H.; ALI, M.H.M. Role of bone marrow derived mesenchymal stromal cells and Schwann-like cells transplantation on spinal cord injury in adult male albino rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.108, p.1365-1375, 2018.

GEORGIU, M. et al. Engineered neural tissue with aligned, differentiated adipose-derived stem cells promotes peripheral nerve regeneration across a critical sized defect in rat sciatic nerve. **Biomaterials**, v.37, p.242-251, 2015.

GRANT GA; GOODKIN R; KLIOT M. Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. **Neurosurgery**, v.44, n.6, p.825-39, 1999.

GUGJOO; AMARPAL; SHARMA. Mesenchymal stem cell basic research and applications in dog medicine. **Journal of Cellular Physiology**, v.1, p.33, 2019.

GUGJOO; AMARPAL. et al. Isolation, culturing and characterization of New Zealand White rabbit mesenchymal stem cells derived from bone marrow. **Asian Journal Animal and Veterinary Advances**, v.10, n.10, p.537-548, 2015.

HIYAMA et al. Transplantation of mesenchymal stem cells in a canine disc degeneration model. **Journal of Orthopaedic Research**, v.26, p.589-600, 2008.

HOPF, A. et al. Schwann cell-like cells: origin and usability for repair and regeneration of the peripheral and central nervous system. **Cells**, v.9, n.9, p.1990, 2020.

JANKOWSKI et al. SRY-box containing gene 11 (Sox11) transcription factor is required for neuron survival and neurite growth. **Neuroscience**, v.143, p.501-514, 2006.

JACOBS. Pathology of Nerve Damage. The peripheral nerve in leprosy and other neuropathies. **Delhi: Oxford University Press**, p. 57-78, 1997.

JESSEN, K.; MIRSKY, R. The success and failure of the Schwann cell response to nerve injury. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v.13, p.33, 2019.

JOHNSON et al. 3D Printed Anatomical Nerve Regeneration Pathways. **Advanced Functional Materials**, v.25, p.6205-6217, 2015.

KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL. A formação e regeneração das sinapses. **Princípios da Neurociência**, v.4, p.1087-14, 2003.

KOTA D.J. et al. Prostaglandin E2 Indicates Therapeutic Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Experimental Traumatic Brain Injury. **Stem Cells**, v.35, n.5, p.1416-1430, 2017.

KRAUS KH; KIRKER-HEAD C. Mesenchymal stem cells and bone regeneration. **Veterinary Surgery**, v.35, p.232-242, 2006.

LADAK et al. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model. **Experimental Neurology**, v.228, p.242-252, 2011.

LEE et al. Augmentation of bone healing of nonunion fracture using stem cell based tissue engineering in a dog: A case report. **Veterinarni Medicina**, v.54, n.4, p.198-203, 2009.

LEE SK; WOLFE SW. Peripheral nerve injury and repair. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v.8, n.4, p.243-52, 2000.

LEMISCHKA IR. Stem cell biology: a view toward the future. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1044, p.132-8, 2005.

LIU, Y. et al. A new method for Schwann-like cell differentiation of adipose derived stem cells. **Neuroscience Letters**, v.551, p.79-83, 2013.

LUNDBORG G. Nerve regeneration and repair. **Acta orthopaedica Scandinavica**, v.58, p.145-69, 1987.

MAHAR, M.; CAVALLI, V. Intrinsic mechanisms of neuronal axon regeneration. **Nature Reviews Neuroscience**, v.19, n.6, p.323-337, 2018

MAIA et al. Bloqueios perineurais diagnósticos em equinos: revisão de pontos relevantes e a contribuição da ultrassonografia. **Veterinária e Zootecnia**, v.27, p. 1-10, 2020.

MARQUESTE T. et al. Neuromuscular rehabilitation by treadmill running or electrical stimulation after peripheral nerve injury and repair. **Journal of Applied Physiology**, v.96, p.1988-95, 2004.

ORBAY, H. et al. Differentiated and undifferentiated adipose-derived stem cells improve function in rats with peripheral nerve gaps. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, v.65, p.657-664, 2012.

PIOVESANA, R. et al. Schwann-like adipose-derived stem cells as a promising therapeutic tool for peripheral nerve regeneration: effects of cholinergic stimulation. **Neural Regeneration Research**, v.16, n.6, p.1218-1220, 2021.

RHODE, S.C.; BEIER, J.P.; RUHL, T. Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. **Journal of Neuroscience Research**, v.99, n.2, p.545-560, 2021.

ROSS; REITH; ROMRELL. Tecido Nervoso. **Histologia - Texto e Atlas**, v.2, p. 241-281, 1993.

ROSZEK, K. et al. Canine adipose-derived stem cells: Purinergic characterization and neurogenic potential for therapeutic applications. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.9999, p.1-8, 2016.

RUTISHAUSER. Adhesion molecules of the nervous system. **Current Opinion in Neurobiology**, v.3, p.709-15, 1993.

SANCHEZ, D.N.R. et al. Effects of canine and murine mesenchymal stromal cell transplantation on peripheral nerve regeneration. **International Journal of Stem Cells**, v.10, n.1, p.83, 2017.

SEDDON HJ. Three types of nerve injury. **Brain**, v.66, p.237-288,1943.

SIPP; ROBEY; TURNER. Clear up this stem-cell mess. **Nature**, v.561, p.455-457, 2018.

STOLL G.; MÜLLER HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. **Brain Pathology**, v.9, p.313-25, 1999.

SUNDERLAND, S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. **Brain**, v.74, p.491-516, 1951.

TAWAB, S. et al. Role of Adipose Tissue Derived Stem Cells versus Differentiated Schwann-like cells Transplantation on the Regeneration of Crushed Sciatic Nerve in Rats, A Histological Study. **International Journal of Stem Cell Research and Therapeutics**, v.1, p.1-10, 2018.

TERENGI G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. **Journal of Neuroscience**, v.194, p.1-14, 1999.

VILLAGRÁN, C.C. et al. Differentiation of equine mesenchymal stromal cells into cells of neural lineage: potential for clinical applications. **Stem Cells International**, v.2014, ID:891518, 2014.

WALSH S; MIDHA R. Practical considerations concerning the use of stem cells for peripheral nerve repair. **Neurosurgical Focus**, v.2, p.26, 2009.

WU, X.B.; TAO, R. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells. **Hepatobiliary & Pancreat Diseases International**, v.11, n.4, p.360–371, 2012.

YOUSEFI, F. et al. Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries. **Life Sciences**, v.221, p.99-108, 2019.

YU, J. et al. Schwann-like cell conditioned medium promotes angiogenesis and nerve regeneration. **Cell and Tissue Banking**, v.23, n.1, p.101-118, 2021.