

Ponto
de Vista

Células Endoteliais Progenitoras: uma terapia possível?

Endothelial Progenitor Cells: a possible therapy?

Bruno Sevá Pessoa

Resumo

A capacidade de proliferação e diferenciação das células progenitoras endoteliais (CPE) tornaram-nas candidatas ideais para a pesquisa de reparação de danos vasculares. Embora os resultados sejam animadores, há uma série de fatores responsáveis pelo número e função das CPE que permanecem desconhecidos. Limitações quanto à identificação e regulação dos fatores envolvidos são encontradas, e as estratégias para reverter os danos vasculares são generalizadas. Portanto, há ainda um grande caminho até que as CPE sejam usadas de forma segura e promovam uma efetiva reparação.

Palavras-chave: Células Endoteliais; Doenças cardiovasculares; Lesões do sistema vascular; Aterosclerose

Abstract

The proliferation and differentiation capabilities of endothelial progenitor cells (EPC) make them ideal candidates for vascular damage repair research. Despite encouraging findings, several factors affecting the numbers and functions of these cells are still unknown, imposing constraints on the identification and regulation of the factors involved, while strategies for reversing vascular damage are widespread. There is thus still a long way to go before EPCs can be used safely for effective repairs.

Keywords: Endothelial cells; Cardiovascular diseases; Vascular system injuries; Atherosclerosis

Introdução

Desde 1997, quando foi descrita a existência de células progenitoras endoteliais (CPE) na circulação¹, várias pesquisas demonstraram sua importância na reparação de vasos sanguíneos danificados, na neovascularização de lesões isquêmicas e reendotelização²⁻³, sugerindo que essas células apresentem importante função na patogênese da aterosclerose e doenças cardiovasculares. Essa capacidade de proliferação e diferenciação, característica das células progenitoras, tornaram-nas candidatas ideais para a pesquisa de reparação de danos vasculares. Embora os resultados experimentais *in vitro* e *in vivo* sejam animadores, há uma série de fatores responsáveis pelo número e função das CPE que permanecem desconhecidos.

Demonstrou-se que fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão arterial, hiperlipidemia, tabagismo e diabetes contribuem para a redução do número e da funcionalidade das CPE, tanto em indivíduos com doença coronariana quanto em indivíduos saudáveis⁴. Por outro lado, a prática de atividade física atua de forma positiva sobre as CPE, aumentando o número de células circulantes⁵, e o sedentarismo promove sua redução⁶. Já as terapias com inibidores do sistema renina-angiotensina⁷, estatinas⁸ ou eritropoietina⁹ promovem aumento de CPE circulantes e, conseqüentemente, melhora de parâmetros como estresse oxidativo, inflamação e pressão arterial.

Assim, temos um cenário aparentemente claro da participação das CPE nas doenças cardiovasculares.

Dept. of Pharmacology, Vascular and Metabolic Disease - Erasmus Medical Center - Rotterdam, The Netherlands

Correspondência: Bruno Sevá Pessoa

Dr. Molewaterplein 50 room Ee1402b - 3015 GE - Rotterdam - The Netherlands

E-mail: b.sevapessoa@erasmusmc.nl, brunosevapessoa@gmail.com

Recebido em: 20/04/2011 | Aceito em: 27/04/2011

Fica evidente, também, que o desequilíbrio entre o danos ao sistema cardiovascular e o reparo promovido pelas CPE é o ponto-chave da terapia. Portanto, as CPE são consideradas importante marcador de capacidade regenerativa e uma alternativa ao tratamento de doenças cardiovasculares.

Nesse contexto, um possível tratamento exclusivamente com o uso de CPE ainda está distante, pois o ajuste desse desequilíbrio entre dano e reparação não é simples. Ajustar a dose de um ou mais medicamentos e modificar o estilo de vida é um processo lento e rigoroso e, ainda assim, o resultado pode não ser o esperado. Ao se adicionar ou regular CPE, também se promove um desequilíbrio, e então se deve adicionar alguns reguladores^{7,9} e promover uma nova mudança, um novo desequilíbrio.

Sabe-se que as terapias regenerativas com CPE ainda são dependentes de células suportes, como células musculares lisas e pericitos¹⁰, ou citocinas³. Dessa forma, seu uso mais imediato está associado ao reparo vascular através de *stents* e válvulas cardíacas no qual ocorre uma sinalização por meio das citocinas, facilitando a proliferação, mobilização, adesão e diferenciação das CPE. Contudo, as inter-relações entre alterações vasculares estruturais e funcionais permanecem parcialmente desconhecidas, e vários mecanismos podem alterar o estado das CPE.

Há ainda limitações quanto à identificação e, principalmente, regulação dos fatores envolvidos nos experimentos *in vivo*. O óxido nítrico, as moléculas de adesão e os fatores inflamatórios são conhecidos como biomarcadores de disfunção endotelial, e as estratégias para reverter os danos são generalizadas².

Portanto, a compreensão do papel das CPE é de extrema importância para os estudos das doenças cardiovasculares e abrirão caminho para um método mais específico de medida de função endotelial e tratamento mais eficiente. Mesmo com futuro promissor, os pesquisadores ainda terão um longo caminho entre experimentos *in vitro* e *in vivo* até que as CPE sejam usadas de forma segura e promovam uma efetiva reparação de vasos sanguíneos, neovascularização de lesões isquêmicas e reendotelização.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflitos de interesse pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação universitária

O presente estudo está associado ao Programa de pós-graduação (Doutorado em Clínica Médica – Farmacologia, Doenças Vasculares e Metabólicas) da Erasmus University – Rotterdam (Erasmus Medical Center).

As opiniões apresentadas neste artigo são somente as dos autores. A Revista Brasileira de Cardiologia acolhe pontos de vista diferentes a fim de estimular discussões com o intuito de melhorar o diagnóstico e o tratamento dos pacientes.

Referências

1. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
2. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, Shapira OM, Perry T, Sutherland FW, et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. *Nat Med*. 2001;7(9):1035-40.
3. Kong D, Melo LG, Gnecci M, Zhang L, Mostoslavsky G, Liew CC, et al. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries. *Circulation*. 2004;110(14):2039-46.
4. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(7):593-600.
5. Thorell D, Borjesson M, Larsson P, Ulfhammer E, Karlsson L, DuttaRoy S. Strenuous exercise increases late outgrowth endothelial cells in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(4):481-8.
6. Witkowski S, Lockard MM, Jenkins NT, Obisesan TO, Spangenburg EE, Hagberg JM. Relationship between circulating progenitor cells, vascular function and oxidative stress with long-term training and short-term detraining in older men. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(4):303-11.

7. Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension*. 2005;45(4):526-9.
8. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004;110(14):1933-9.
9. Lipsic E, van der Meer P, Voors AA, Westenbrink BD, van den Heuvel AF, de Boer HC, et al. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;20(2):135-41.
10. Foubert P, Matrone G, Souttou B, Lere-Dean C, Barateau V, Plouet J, et al. Coadministration of endothelial and smooth muscle progenitor cells enhances the efficiency of proangiogenic cell-based therapy. *Circ Res*. 2008;103(7):751-60.