



ARTIGO ESPECIAL

## Proposta de um protocolo de terapia celular para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica



J.T. Ribeiro-Paes<sup>a,\*</sup>, T. Stessuk<sup>b</sup>, M. Marcelino<sup>b</sup>, C. Faria<sup>c</sup>, T. Marinelli<sup>d</sup>  
e M.J. Ribeiro-Paes<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista – Unesp – Assis, SP, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia: USP – Instituto Butantan – IPT – São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Pós-Graduação em Genética: Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>d</sup> Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva, SP, Brasil

Recebido a 15 de janeiro de 2013; aceite a 28 de junho de 2013

Disponível na Internet a 26 de novembro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Terapia celular;  
Doença pulmonar  
obstrutiva crônica;  
Enfisema pulmonar;  
Células-tronco

**Resumo** O enfisema pulmonar apresenta como principal característica a obstrução do fluxo aéreo resultante da destruição das paredes alveolares distais ao bronquíolo terminal. As abordagens terapêuticas clínicas existentes têm contribuído para o prolongamento e melhora na qualidade de vida dos portadores de enfisema. Porém, até o momento nenhum tratamento clínico existente tem sido capaz de alterar o curso da doença e resultar em cura do doente. As diferentes estratégias terapêuticas têm como objetivo o aumento da sobrevivência e/ou a melhora na qualidade de vida dos doentes com enfisema pulmonar. Neste contexto, a terapia celular apresenta-se como uma alternativa terapêutica promissora, com grande potencial de aplicabilidade em doenças degenerativas do pulmão. Nesta proposta de protocolo, todos os pacientes serão submetidos a testes laboratoriais, como a avaliação das funções cardíaca e pulmonar e exames de rotina. A colheita das células-tronco será realizada por meio de 10 punções em cada crista ilíaca, totalizando um volume final de 200 mL de medula óssea coletada. Após a preparação, separação, contagem e marcação (opcional) das células mononucleares, os pacientes receberão uma infusão intravenosa de uma suspensão de Células Mononucleares da Medula Óssea (CMMO). Pretende-se, neste artigo, a proposta de um protocolo de terapia celular racional e seguro com potencial para o desenvolvimento de novos projetos, que sirva como referencial metodológico para a formulação de protocolos de aplicação clínica relacionados ao uso de terapia celular para a DPOC. O protocolo proposto neste artigo foi submetido e aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (Conep - Brasil) registrado como o número 14.764. Também está registrado no Clinical Trials.gov (NCT01110252).

© 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrônico: [jtrpaes@yahoo.com.br](mailto:jtrpaes@yahoo.com.br) (J.T. Ribeiro-Paes).

**KEYWORDS**

Cell therapy;  
Chronic obstructive  
pulmonary disease;  
Pulmonary  
emphysema;  
Stem cells

**A protocol proposition of cell therapy for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

**Abstract** The main feature of pulmonary emphysema is airflow obstruction resulting from the destruction of the alveolar walls distal to the terminal bronchioles. Existing clinical approaches have improved and extended the quality of life of emphysema patients. However, no treatment currently exists that can change the disease course and cure the patient. The different therapeutic approaches that are available aim to increase survival and/or enhance the quality of life of emphysema patients. In this context, cell therapy is a promising therapeutic approach with great potential for degenerative pulmonary diseases. In this protocol proposition, all patients will be submitted to laboratory tests, such as evaluation of heart and lung function and routine examinations. Stem cells will be harvested by means of 10 punctures on each anterior iliac crest, collecting a total volume of 200 mL bone marrow. After preparation, separation, counting and labeling (optional) of the mononuclear cells, the patients will receive an intravenous infusion from the pool of Bone Marrow Mononuclear Cells (BMMC). This article proposes a rational and safe clinical cellular therapy protocol which has the potential for developing new projects and can serve as a methodological reference for formulating clinical application protocols related to the use of cellular therapy in COPD. This study protocol was submitted and approved by the Brazilian National Committee of Ethics in Research (CONEP – Brazil) registration number 14764. It is also registered in ClinicalTrials.gov (NCT01110252).

© 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introdução**

Estados patológicos pulmonares caracterizados por limitação progressiva, não reversível, ao fluxo aéreo são reunidos sob a designação geral de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>1-3</sup>. Dentro do espectro da DPOC existem 2 entidades nosológicas: bronquite crônica e enfisema. Bronquite crônica é caracterizada por fibrose, estreitamentos luminais, resistência aumentada e inflamação das vias aéreas. O enfisema pulmonar, por sua vez, apresenta como principal característica a destruição das paredes alveolares distais ao bronquíolo terminal, sem fibrose pulmonar significativa<sup>1-6</sup>.

O tratamento da DPOC e do enfisema inclui broncodilatadores de curta e longa duração,  $\beta$ -agonistas, anticolinérgicos, xantinas, corticosteroides, mucolíticos e antibióticos. Outras medidas de suporte clínico compreendem terapias de reabilitação, oxigenoterapia e ventilação mecânica. Avanços resultantes da introdução de novas abordagens de tratamento clínico-farmacológico têm contribuído significativamente para o prolongamento e melhora na qualidade de vida dos portadores de enfisema. Não há, porém, nenhum tratamento clínico eficaz ou curativo. O tratamento cirúrgico, como transplante de pulmão, apresenta-se como opção terapêutica teoricamente efetiva, porém, é um procedimento de alto risco e envolve atos cirúrgicos complexos, sendo também severamente impactado pela escassez de doadores<sup>1-8</sup>.

A terapia celular com células-tronco adultas (CTA) apresenta-se, neste contexto, pouco explorada e estudada, mas com grande potencial de aplicabilidade em doenças degenerativas pulmonares. Diversos trabalhos em modelos animais têm mostrado que células-tronco adultas (hematopoéticas e mesenquimais) podem migrar para áreas lesadas e

promover regeneração morfológica e/ou funcional do parênquima pulmonar<sup>9-12</sup>.

Objetiva-se, com este artigo, a proposição de um protocolo clínico de terapia celular com células mononucleares da medula óssea (CMMO). Espera-se que esta nova abordagem metodológica possa, de forma racional e segura, balizar a elaboração de novos projetos e servir como referencial metodológico para a formulação de protocolos de aplicação clínica, resultantes do emprego de terapia celular em DPOC.

O protocolo proposto neste artigo refere-se ao projeto registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01110252) e ao de registro número 14.764 no Comitê de Ética em Pesquisa (Conep – Brasil).

**Métodos/desenho experimental**

Este estudo corresponde a um ensaio clínico de fase I (avaliação da segurança do procedimento) com contribuição metodológica e operacional da Universidade Estadual Paulista – Unesp (Assis, SP, Brasil). Os participantes receberão informações escritas e verbais explicando o estudo e um consentimento por escrito será obtido de todos os participantes antes do início do procedimento.

O desenho do protocolo foi baseado em estudos prévios que indicam que o procedimento para coleta, separação e infusão de CMMO é um procedimento virtualmente isento de efeitos colaterais<sup>11-17</sup>. Os critérios de seleção foram definidos considerando-se que, apesar de os pacientes estarem em um estado avançado de DPOC, apresentem um quadro clínico, laboratorial e psicológico aceitável (como função cardíaca, estado nutricional, perfil psicossocial e emocional e apoio da família) (fig. 1).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4213852>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4213852>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)