

## Melhoramento genético de células mesenquimais humanas: fundamentos biotecnológicos e aplicações clínicas em doenças crônicas

*Genetic improvement of human mesenchymal cells: biotechnological  
fundamentals and clinical applications in chronic diseases*

Thaís de Jesus dos Santos<sup>1</sup>; Simone Garcia Macambira<sup>2</sup>; Luciana Souza de Aragão França<sup>3</sup>

<sup>1</sup>(autor correspondente) Universidade Federal da Bahia- UFBA, Salvador - Bahia, Brasil, 40231-300, [biomedica.thaisjs@gmail.com](mailto:biomedica.thaisjs@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5079-9565>; Simone Garcia Macambira<sup>2</sup>; Universidade Federal da Bahia- UFBA, Salvador - Bahia, Brasil, 40231-300, [simonegm@ufba.br](mailto:simonegm@ufba.br); <sup>3</sup>Universidade Federal da Bahia- UFBA, Salvador - Bahia, Brasil, 40231-300, [luaragao@gmail.com](mailto:luaragao@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3678-0411>

### Resumo

As células-tronco mesenquimais (MSCs) têm demonstrado efeitos terapêuticos promissores devido às propriedades imunológicas, incluindo capacidades anti-inflamatórias, imunorreguladoras e imunossupressoras. Estudos demonstram que o potencial terapêutico das MSCs pode ser ampliado através da modificação genética. Neste contexto, diversas abordagens genéticas têm sido utilizadas para rejuvenescer células senescentes, melhorar a sobrevivência celular, aumentar a migração e o *homing* e a adesão a locais alvo. Esse trabalho teve como objetivo analisar os fundamentos biotecnológicos aplicados ao melhoramento genético de células-tronco mesenquimais humanas e suas potenciais aplicações clínicas no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis. O estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura de artigos baseados na terapêutica das MSCs. As pesquisas bibliográficas foram realizadas na base de dados PubMed. Esta investigação permitiu observar os diferentes protocolos empregados nos estudos pré-clínicos e clínicos que utilizam MSCs modificadas em terapia celular para doenças crônicas não transmissíveis. Apesar de resultados promissores terem sido observados, limitações, entendimento sobre segurança, biodisponibilidade e eficácia ainda precisam ser melhor avaliados.

**Palavras chave:** células-tronco mesenquimais humanas, terapia celular, medicina regenerativa, células mesenquimais modificadas, engenharia genética, doenças crônicas.

## Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) have demonstrated promising therapeutic effects due to their immunological properties, including anti-inflammatory, immunoregulatory and immunosuppressive capabilities. Studies have shown that the therapeutic potential of MSCs can be enhanced through genetic modification. In this context, several genetic approaches have been used to rejuvenate senescent cells, improve cell survival, increase migration and homing, and adhesion to target sites. This work aimed to analyze the biotechnological foundations applied to the genetic improvement of human mesenchymal stem cells and their potential clinical applications in the treatment of chronic non-communicable diseases. The study is characterized as an integrative literature review of articles based on MSC therapeutics. Bibliographic searches were performed in the PubMed database. This investigation allowed observing the different protocols employed in preclinical and clinical studies using modified MSCs in cell therapy for chronic non-communicable diseases. Although promising results have been observed, limitations, understanding of safety, bioavailability and efficacy still need to be better evaluated.

**Keywords:** human mesenchymal stem cells, cell therapy, regenerative medicine, modified mesenchymal cells, genetic engineering, chronic diseases.

## 1. Introdução

As células mesenquimais (MSCs - do inglês, *mesenchymal stem cells*) são caracterizadas como células tronco adultas (ASCs - do inglês, *adult stem cells*), não hematopoiéticas, multipotentes, com capacidade de autorrenovação e baixa imunogenicidade (Dominici et al., 2006). Dentre os diferentes mecanismos de ação realizados pelas MSCs, o efeito parácrino desperta grande interesse na comunidade científica, uma vez que essas células podem apresentar um papel terapêutico mediado pelo seu secretoma (Chudickova et al., 2019; Gnecchi et al., 2005; Gnecchi et al., 2006). As citocinas anti-inflamatórias, moléculas anti-apoptóticas e fatores tróficos têm sido demonstrados em processos de reparação tecidual, neutralizando a inflamação e modulando o microambiente do tecido lesionado (Mun et al., 2018).

A ação parácrina das MSCs têm um importante papel na terapia celular para diferentes patologias, dentre elas as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) (Chudickova et al., 2019). As DCNT se caracterizam por um conjunto de enfermidades de múltiplas etiologias e fatores de risco, longos períodos de latência e curso prolongado, têm origem não infecciosa e são capazes de gerar incapacidades funcionais (Ministério da saúde, 2006). Segundo a

Organização Mundial da Saúde (OMS) os principais fatores de risco para as DCNT integram o tabagismo, o consumo alimentar inadequado, a inatividade física e o uso nocivo de álcool (Ministério da saúde, 2020). A OMS incluiu nesse grupo as doenças cardiovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas, diabetes mellitus, as desordens mentais e neurológicas, as doenças bucais, ósseas e articulares, as desordens genéticas e os distúrbios oculares e auditivos (United Nations, 2015; Martinez et al., 2020).

Diferentes estratégias estão sendo utilizadas para potencializar os efeitos terapêuticos das MSCs. A modificação genética, por exemplo, é uma estratégia promissora. Este processo geralmente pode ser alcançado com a utilização de vetores virais, embora o uso de vetores não virais esteja aumentando gradativamente. Numerosos estudos pré-clínicos já delinearam os efeitos benéficos da terapia baseada em MSCs geneticamente modificadas (von Einem et al., 2019; Niess et al., 2015; Liu et al., 2015). Assim, é importante salientar que a modificação genética de MSCs pode oferecer uma alternativa terapêutica segura, direcionada e robusta (Shahrer et al., 2020). Nesse contexto, essa revisão buscou reunir evidências dos efeitos promissores do uso de MSCs potencializadas para terapias de DNCT.

## **2. Material e Métodos**

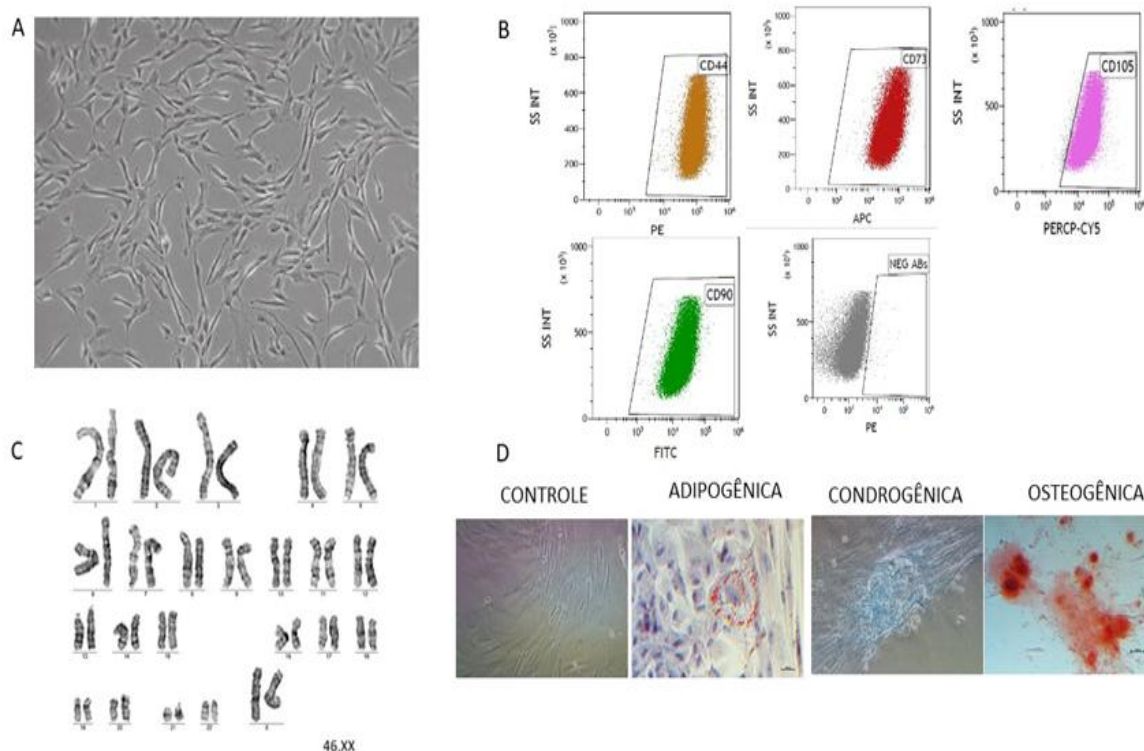
O estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura de artigos baseados na terapêutica das MSCs. As pesquisas bibliográficas foram realizadas na base de dados PubMed.

## **3. Resultados**

### **Células-tronco mesenquimais**

As MSCs são CTs adultas, não hematopoiéticas, multipotentes, com capacidade de autorrenovação e baixa imunogenicidade (Dominici et al., 2006). São células fusiformes, aderentes ao plástico, encontradas na medula óssea, tecido adiposo, polpa dentária, anexos embrionários e outras fontes teciduais. (Friedenstein; Piatetzky; Petrakova, 1966; Friedenstein, 1980).

Em 2006, a Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT) estabeleceu três critérios para caracterização das MSCs. As MSCs devem ser aderentes ao plástico quando mantidas em condições de cultura padrão. Embora essa característica seja relevante, estudos têm demonstrado que as MSCs também podem ser mantidas e ampliadas sem adesão, desde que sejam utilizados protocolos muito específicos (Baksh; Davies; Zandstra, 2003; Dominici et al., 2006). Por conseguinte, 95% da população de MSCs devem expressar nas superfícies os marcadores CD90, CD73, CD105 e expressarem baixos níveis de MHC-I. Além disso, 2% da população celular devem ser negativas para CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79 $\alpha$  ou CD19 e MHC-II; e apresentar a capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vitro* (Dominici et al., 2006). É necessário salientar também que a análise citogenética de MSCs é fundamental para verificar a sua segurança e estabilidade genética (Figura 1) (Hwang et al., 2013).



**Figura 1.** Caracterização de células mesenquimais. Morfologia fibroblastóide observada em microscopia óptica (aumento de 100x) (A), expressão de marcadores fenotípicos por citometria de fluxo (B), cariotipagem (C), diferenciação (MSCs na passagem 2) (D) (Figura do autor).

Estudos apontam as propriedades imunorregulatórias das MSCs. Dessa forma, estas células têm o potencial de afetar a resposta imunológica através da interação tanto com os componentes do sistema inato (células NK, macrófagos, monócitos e neutrófilos) quanto do adaptativo (DC, linfócitos B e T). Através dessa interação as MSCs são capazes de prevenir a ativação inapropriada dos linfócitos T, favorecendo um ambiente tolerogênico durante o reparo tecidual, que contribui para manutenção da homeostase imunológica (Figura 3) (Ryan et al., 2007; Uccelli; Moretta; Pistoia, 2008). Assim, a regulação das respostas imunes pode ser desencadeada via *homing* e ação imunomoduladora mediada pela interação célula-célula, secreção de citocinas e/ou fatores solúveis (Sackstein et al., 2008; Wu et al., 2017).

Embora diferentes estudos descrevam os efeitos terapêuticos das MSCs, outros relatam que o transplante de MSCs não gerou o efeito desejado (Huang; Tabata; Gao, 2012; Sajic et al., 2012). Alguns, inclusive, relatam que as MSCs transplantadas apresentaram baixa taxa de sobrevivência e proliferação (Lee et al., 2009; Park et al., 2015; Li et al., 2016; Silva et al., 2018; Zhao et al., 2019), possivelmente em virtude do microambiente hostil dos tecidos lesionados, o que seria capaz de levar à privação de nutrientes e à morte celular (Murphy; Moncivais; Caplan, 2013; Moya et al., 2018; Damasceno et al., 2020). Nesse contexto, nos últimos anos, muitos estudos demonstraram que as propriedades funcionais das MSCs podem ser ainda mais otimizadas. Uma abordagem que vem numa crescente significativa é a modificação genética, a qual leva a superexpressão ou inibição de genes relacionados a sua ação imunomoduladora ou regenerativa (Varkouhi et al., 2020). Sendo assim, as funções terapêuticas das MSCs podem ser moduladas realizando modificações genéticas adequadas (Hodgkinson et al., 2010).

### **Células-tronco mesenquimais modificadas**

A terapia gênica é uma estratégia terapêutica que utiliza técnicas de engenharia genética (Szybalska; Szybalski, 1962; Anderson, 1984). O processo consiste basicamente na introdução de sequências de ácidos nucleicos para tratar doenças (Friedmann; Roblin, 1972; Anderson, 1984). Conforme a FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) e a ASGCT (do inglês,

*American Society of Gene and Cell Therapy*) a terapia gênica busca modificar ou manipular a expressão de um gene ou alterar as propriedades biológicas de células vivas para uso terapêutico, através da substituição ou correção de um gene causador de doença, inativando um gene alvo ou inserindo um gene novo ou modificado (U.S. FDA, 2018; ASGCT, [2024]).

Observa-se que a modificação genética de MSCs é capaz de rejuvenescer as células senescentes, melhorar a sobrevivência celular, aumentar a migração e *homing*, e adesão aos locais alvo. (Yang et al., 2018). O procedimento envolve diferentes etapas. Inicialmente, as MSCs são extraídas de humanos ou animais, identificadas e amplificadas. Por conseguinte, o gene de interesse (transgene) é integrado ao vetor e introduzido conjuntamente nas MSCs. E por fim, as MSCs modificadas são transferidas aos tecidos-alvo do organismo receptor (Nie; Zhang; Wang, 2020; Friedmann; Roblin, 1972).

Nos últimos anos muitos esforços estão sendo empregados em busca de terapias alternativas para as Doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT). Nesse contexto, muitos estudos utilizando MSCs modificadas geneticamente estão em andamento. Estudos já revelaram que MSCs são capazes de exercer múltiplas funções biológicas incluindo capacidades anti-inflamatória, imunorreguladora e imunossupressora (Sackstein et al., 2008; Wu et al., 2017). Nesta perspectiva, essas células podem fornecer uma estratégia promissora para as DCNT, principalmente quando modificadas para potencializar os seus efeitos terapêuticos (Yang et al., 2018; von Einem et al., 2019; Niess et al., 2015; Liu et al., 2015).

### **Doenças crônicas não-transmissíveis**

As DCNT foram responsáveis por cerca de 74% das mortes ocorridas globalmente em 2019 (OMS, 2022a). No Brasil, em 2019, as DCNT foram responsáveis por 54,7% do total de mortes registradas, correspondendo a mais de 730 mil óbitos. Destes, 308.511 (41,8%) ocorreram entre 30 e 69 anos de idade (Brasil, 2022). De acordo com a OMS, um pequeno conjunto de fatores de risco responde pela grande porcentagem dos óbitos por DCNT. Dentre estes, destacam-se o tabagismo, o consumo alimentar inadequado, o sedentarismo e o consumo excessivo de bebidas

alcoólicas (OMS, 2022b; Vigitel Brasil, 2023).

As DCNT representam um conjunto de enfermidades de múltiplas etiologias e fatores de risco, longos períodos de latência e curso prolongado. Além disso, têm origem não infecciosa e são capazes de gerar incapacidades funcionais (Ministério da Saúde, 2006). A OMS integrou nesse grupo as doenças cardiovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas, diabetes mellitus, as desordens mentais e neurológicas, as doenças bucais, ósseas e articulares, as desordens genéticas e os distúrbios oculares e auditivos (United Nations, 2015; Martinez et al., 2020).

### **Doenças cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares (DCVs) apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade (Mozaffarian et al., 2015). São descritas como um conjunto de doenças geradas por anormalidades do coração e/ou vasos sanguíneos (Yun; Lee, 2019). Este grupo abrange diferentes condições clínicas, integrando infarto do miocárdio, hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmias, cardiomiopatia, doença cardíaca isquêmica, distúrbio vascular, incluindo doença vascular periférica e acidente vascular cerebral (Guttmacher; Collins, 2003; Oliveira, 2023).

Muitas pesquisas baseadas na terapia com MSCs em doenças cardiovasculares estão em andamento. Este avanço se deve em virtude das diferentes propriedades, incluindo capacidade de diferenciação em cardiomiócitos, atividade imunomoduladora, efeito antifibrótico e a capacidade de neovascularização (Guo et al., 2020). Park e colaboradores (2020) superexpressaram HGF em BM-MSCs, usando um vetor lentiviral e, posteriormente, as células modificadas foram encapsuladas dentro de um *patch* cardíaco 3D e implantadas no epicárdio. De acordo com os resultados, estas células expressaram maior potencial vasculogênico e viabilidade celular, de modo que aprimoraram a regeneração vascular e reestabeleceram a função cardíaca no modelo experimental de infarto do miocárdio induzido. Utilizando o modelo de infarto do miocárdio em camundongos, Chen e colaboradores (2020) buscaram potencializar

o efeito das BM-MSCs através da superexpressão do miR-19a/19b através do vetor adeno-associado 9, seguida de injeção intramiocárdica. Observou-se uma maior capacidade das BM-MSCs modificadas em diminuir o infiltrado inflamatório no miocárdio e a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Zhao e colaboradores (2020) testaram se a superexpressão do fator de diferenciação do crescimento 11 (GDF11), transfectado por vetor lentiviral, poderia proteger as MSCs em ambientes isquêmicos. O GDF11 foi capaz de ampliar a viabilidade e a eficiência terapêutica das MSCs. Sendo assim, o estudo forneceu alvos potenciais para aprimorar a aplicação clínica da terapia com MSCs no tratamento de doenças cardiovasculares. O trabalho de Sun et al. foi realizado tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Para condução do estudo foram utilizados exossomos derivados de BM-MSCs que superexpressavam HIF-1 $\alpha$  com o auxílio de um sistema lentiviral. Dessa forma, o estudo investigou o efeito pró-angiogênico e cardioprotetor desses exossomos. *In vitro*, observou-se que os exossomos foram capazes de recuperar a capacidade angiogênica, a função migratória e proliferação de células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs - do inglês, *human umbilical vein endothelial cells*) lesionadas por hipóxia. Nos ensaios *in vivo*, os exossomos superexpressos de HIF-1 $\alpha$  foram injetados na veia da cauda de ratos. De acordo com os resultados, foi possível observar que a função cardíaca foi preservada promovendo a formação de neovasos e inibindo a fibrose em modelo de infarto do miocárdio em ratos (Sun et al., 2020).

### Neoplasias

A neoplasia é caracterizada como uma proliferação desordenada do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação (INCA, 2020). Muitos estudos investigam os efeitos terapêuticos de MSCs geneticamente modificadas para o tratamento de diferentes condições neoplásicas. No estudo de Hombach et al. foi utilizado um sistema lentiviral, seguida de injeção subcutânea nos camundongos. Foi observado que BM-MSCs projetadas para liberar IL7 e IL12 poderiam modificar o perfil inflamatório crônico Th2 do microambiente tumoral para um perfil Th17/Th1. Assim, a utilização de MSCs geneticamente modificadas como veículos para modular o microambiente tumoral, foi capaz de

aprimorar a eficácia das células CAR-T no tratamento de cânceres sólidos (Hombach et al., 2020). Cantero e colegas superexpressaram o GM-CSF em hUC-MSCs, com a utilização do RNA mensageiro transcrito *in vitro* (mRNA IVT), que é uma tecnologia não viral baseada em RNA, que pode superexpressar de forma eficiente um gene alvo, logo depois foram injetadas na região peritumoral de camundongos para estabelecer o seu efeito terapêutico sozinho ou associado a doxorrubicina em um modelo murino de carcinoma hepatocelular. A combinação das hUC-MSCs modificadas com baixas doses de doxorrubicina reduziu o crescimento do carcinoma hepatocelular (Cantero et al., 2024). Os estudos clínicos de fase I/II conduzidos por Niess e colaboradores (2015) e von Einem e colaboradores (2019) mostraram que o tratamento com BM-MSCs modificadas com genes timidina quinase do vírus herpes simplex (HSV-TK) usando um vetor gamaretroviral, combinadas com o ganciclovir, seguida de infusão nos indivíduos, foi segura e tolerável em pacientes com câncer gastrointestinal. Uma abordagem semelhante foi utilizada na fase I do ensaio clínico que buscou avaliar a segurança da terapia gênica suicida utilizando AD-MSCs alogênicas modificadas com genes HSV-TK através de vetores lentivirais, seguida de injeção estereotóxica intracerebral em pacientes com glioblastoma multiforme. A terapia gênica suicida tem como objetivo introduzir um gene que codifica uma toxina ou uma enzima, tornando a célula-alvo mais sensível à quimioterapia. Dessa forma, os resultados sugeriram que a técnica empregada foi segura, demonstrando ser uma estratégia promissora. Contudo, ensaios clínicos de fase II/III são imprescindíveis para verificar a eficácia na melhoria do resultado clínico com grupo controle (Oraee-Yazdani et al., 2023; Saeb et al., 2021).

### **Doenças respiratórias crônicas**

As doenças respiratórias crônicas (DRC) são descritas como enfermidades que atingem vias aéreas superiores e inferiores (BRASIL, 2010; Oliveira et al., 2022). Diferentes estratégias terapêuticas estão sendo utilizadas com MSCs para o tratamento das DRCs. Cao e colaboradores (2016) investigaram o efeito terapêutico de UC-MSCs modificadas com HGF em modelo de bronquiolite obliterante em camundongos. As células foram modificadas com

Ad-Null ou Ad-HGF e injetadas através da veia da cauda dos animais. Foi possível observar que as células foram capazes de reduzir a inflamação local e promover a recuperação histopatológica do aloenxerto de traqueia. Han e colaboradores (2018) avaliaram o transplante BM-MSCs modificadas com eritropoietina (EPO) para o tratamento da asma em modelo animal. Para superexpressão da EPO, foi utilizado o vetor lentiviral, seguidamente de administração nas veias da cauda dos camundongos. As células modificadas foram capazes de minimizar com mais eficiência o remodelamento das vias aéreas, através da regulação negativa da via TGF- $\beta$ 1-TAK1-p38MAPK. Uma estratégia similar foi utilizada no estudo de Zhang e colaboradores (2018) para o tratamento em modelo experimental de displasia broncopulmonar induzido em camundongo. A administração intravenosa de BM-MCs, modificadas pelo gene da EPO, na fase inicial pode reduzir de forma significativa a displasia broncopulmonar, através da inibição da resposta inflamatória que ocorre pela regulação negativa da via de sinalização p38 MAPK. Liu e colaboradores (2015) realizaram um estudo a fim de avaliar se BM-MSCs modificadas com o gene HGF administradas por infusão intravenosa em pacientes com silicose pulmonar poderia exibir efeitos terapêuticos na melhoria da fibrose progressiva, no qual as células foram transfectadas por um vetor plasmidial contendo HGF. Os achados sugeriram que a administração de MSC/HGF é segura e eficaz em alguns pacientes. Dessa forma, torna-se necessário desenvolver um ensaio clínico, controlado com placebo e com um número maior de participantes para averiguar a eficácia e a segurança a longo prazo deste tratamento.

### **Diabetes mellitus**

O diabetes mellitus compreende em grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e associadas a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos. O diabetes pode ser resultado de defeitos de secreção e/ou ação da insulina envolvendo processos patogênicos específicos, por exemplo, destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina, resistência à insulina, distúrbios de secreção da insulina, entre outros (Ministério da Saúde, 2006). Estudos baseados em modificação genética de MSCs estão sendo utilizados para o tratamento dessa condição. Gautam e colaboradores (2017) intensificaram a produção de

insulina usando BM-MSCs caninas transduzidas por lentivírus para examinar a sua capacidade de uso como substituinte de células beta pancreáticas. Foi possível observar que as BM-MSCs caninas foram capazes de secretar insulina tanto a curto como a longo prazo, em quantidade suficiente. Zhu e colaboradores (2019) utilizaram hBM-MSCs transduzidas com o AAV codificando o MALAT1, administradas pela veia da cauda do rato, com a finalidade de melhorar os efeitos terapêuticos no pé diabético. A expressão ectópica de MALAT1 em hMSCs reduziu de forma acentuada os níveis de miR-205-5p, resultando na regulação positiva da produção de VEGF e favoreceu à formação de tubos celulares endoteliais *in vitro*. Em um estudo realizado por Huang e colaboradores (2020) a superexpressão de ILK em BM-MSCs, mediada por um vetor adenoviral, em um modelo de cistopatia diabética induzida por estreptozotocina em ratos, seguida de administração das BM-MSCs via intra abdominal, revelou que as BM-MSCs estabeleceram a função da bexiga através da potencialização dos efeitos parácrinos na cistopatia diabética induzida. No estudo de Zhang e colaboradores (2022), as hUC-MSCs foram transfectadas com microRNA-146a-5p, as quais foram administradas pela veia da cauda. Foi proposto que o efeito protetor das hUC-MSCs contra nefropatia diabética em ratos se deu através da polarização de macrófagos M2.

### **Desordens mentais e neurológicas**

Estudos apontam que etiologia dos transtornos mentais e neurológicos pode estar correlacionada à predisposição genética e aos mecanismos epigenéticos que são influenciados pelas exposições ambientais ao longo da vida (Klengel; Binder, 2015; Nestler et al., 2016). Nesse contexto, diferentes metodologias baseadas em MSCs estão em andamento. Wang et al. buscaram analisar o efeito da superexpressão de esfingosina quinase 1 (SPK1) em UC-MSCs, transduzidas com o adenovírus, as quais foram injetadas através da veia lateral da cauda de ratos, para o tratamento de encefalite/esclerose múltipla. O transplante de UCMSC-SPK1 minimizou a gravidade dos déficits neurológicos, e promoveu a diminuição da desmielinização, perda axonal e astrocitose. As UCMSC-SPK1 também seriam capazes de suprimir a proliferação de células NK e expandir a proporção de Tregs nos baços dos ratos (Wang et al.,

2017). No estudo de Bonilla-Porras et al. foi investigado se a superexpressão de PARKIN em WJ-MSCs era capaz de modular o efeito da 6-hidroxidopamina (6-OHDA) como potencial terapêutico na doença de Parkinson. Para condução do experimento, as WJ-MSCs foram transfectadas com um vetor mCherry-PARKIN usando a lipofectamina. Os resultados indicaram que o PARKIN protege as MSCs contra a toxicidade da 6-OHDA. Além disso, foi descrito que o PARKIN interagiu parcialmente com o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, reduzindo a expressão de c-JUN, PUMA, fator indutor de apoptose (AIF) e caspase-3, e preservando o potencial da membrana interna mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) (Bonilla-Porras et al., 2017). Yang e colaboradores buscaram investigar o efeito de BM-MSCs modificadas com receptor desencadeador expresso nas células mieloides (TREM2) no hipocampo direito de ratos com Alzheimer. Para a superexpressão do TREM2 foi utilizado o vetor pEGFP. Os resultados sugeriram que o transplante de BM-MSC-TREM2 pode afetar consideravelmente o aprendizado e capacidade de memória dos ratos (Yang et al., 2019). Uma abordagem semelhante foi apresentada no trabalho de Hu et al. que avaliaram os possíveis efeitos terapêuticos de hUC-MSCs modificadas com BDNF em ratos com Alzheimer. Com o auxílio de um vetor lentiviral, eles superexpressaram o BDNF nas hUC-MSCs e injetaram no hipocampo direito dos ratos. Foi demonstrado que as hUC-MSCs modificadas por BDNF recuperaram o aprendizado espacial e habilidades de memória dos ratos com Alzheimer, ampliaram a liberação de acetilcolina, inibindo a apoptose neuronal e a expressão de beta-amiloide (A $\beta$ ) e proteína  $\beta$ -secretase (BACE1), e foram capazes de melhorar a ativação de astrócitos e microglia (Hu et al., 2019).

### **Doenças bucais, ósseas e articulares**

Com a finalidade de tratar as diferentes condições clínicas incluindo doenças bucais, ósseas e articulares, muitos ensaios com MSCs estão em andamento. Kong et al. analisaram a ação das hDPSC modificadas pelo gene HGF, usando adenovírus, para regeneração óssea induzida por ovariectomia em ratos. As células hDPSC-HGF foram injetadas na veia da cauda dos animais. Os dados sugeriam que a infusão única de hDPSCs-HGF é capaz de prevenir a perda óssea na fase inicial da osteoporose e os mecanismos parácrinos podem elucidar a sua terapêutica e

efeitos preventivos (Kong et al., 2018). No estudo de Gabner et al. o antagonista do receptor de interleucina-1 (IL1-RA) foi superexpresso em BM-MSCs de equinos, usando o vetor lentiviral, para o tratamento de osteoartrite. Foi possível demonstrar a capacidade protetora da IL-1Ra em um modelo de osteoartrite *in vitro*, através da análise dos genes responsáveis pelas proteínas da matriz extracelular, proteases que degradam a matriz (MMP1, MMP13) e citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) (Gabner et al., 2018). Wang e colaboradores utilizaram EVs derivadas de BM-MSCs murinas geneticamente modificadas com miR-185 para lesões bucais no modelo de desordens orais potencialmente malignas (DOPMs) induzido por dimetilbenzantraceno (DMBA). As BM-MSCs foram transfectadas com miR-185 mimico misturado com lipofectamina 2000. Em seguida, as bolsas jugais esquerdas de hamsters foram expostas para receber 100  $\mu$ l de solução de miR-185-EVs com concentração de  $2 \times 10^{11}$  EV/kg. Os resultados apontaram que EVs de MSCs modificadas podem modular a inflamação, inibir a proliferação celular e promover a apoptose (Wang et al., 2019). Kim et al. investigaram o efeito do tratamento da discopatia degenerativa com MSCs derivadas de amídalas, modificadas geneticamente, para projetar o sistema tetracycline-off (ToMSC-Tetoff-TGF1-IGF1-BMP7). Para condução do experimento, as ToMSCs foram modificadas com quatro plasmídeos distintos via edição genética knock-in mediada por CRISPR/Cas9. Os dados sugeriram que o tratamento seria capaz de restaurar a integridade estrutural da MEC. Além disso, as ToMSC-Tetoff-TGF1-IGF1-BMP7 apresentaram um perfil anti-inflamatório e reduziu neuropeptídeos indutores de dor. Os efeitos terapêuticos são promissores, contudo são necessários mais estudos e ensaios clínicos para confirmar seu potencial (Kim et al., 2023). O estudo Carrillo-Gálvez e colegas, buscou verificar a expressão de inflamassomos (NLRP3 e AIM2) em MSCs derivadas de osso alveolar (AB-MSCs) na presença de componentes bacterianos e/ou íons metálicos, assim como características e a sobrevivência das MSCs. É importante salientar que a geração de AB-MSCs NLRP3 ou AIM2-KO foi realizada usando o sistema CRISPR/Cas9. Assim, foram utilizados vetores lentivirais codificando um RNA guia (gRNA) específico para cada gene. Os resultados sugerem que a progressividade do processo inflamatório na peri-implantite poderia ser mais agudo devido à ação associada de componentes orgânicos e inorgânicos que amplificam a ativação do NLRP3, levando à diminuição da sobrevivência de MSCs. Em contrapartida, a

diminuição de NLRP3 e a expressão de AIM2 leva a uma resposta inflamatória mais reduzida na presença de componentes bacterianos e/ou metálicos, bem como uma melhor capacidade de sobrevivência das hABSCs, o que poderia ser benéfico para seu uso em terapia (Carrillo-Gálvez et al., 2024).

### Desordens genéticas

As desordens genéticas causam diversas patologias complexas e intratáveis (Roth; Marson, 2021). Nesse contexto, muitas pesquisas utilizando MSCs para o tratamento de doenças genéticas estão em andamento. Bashar e colaboradores modificaram AD-MSC para secretar RS1 humano. Para a modificação, as células foram eletroporadas com dois sistemas de expressão de transgenes (sistema constitutivo por citomegalovírus (CMV) e induzido por doxiciclina Tet-On), e administradas por injeção intravítrea à retina de rato knockout *Rs1h* com retinosquise juvenil ligada ao cromossomo X (XLRS). Os dados demonstraram que o estudo possibilitou uma abordagem de terapia genética para tratamento XLRS, e que a estratégia é viável (Bashar et al., 2016). No estudo de Liu et al. foi analisada a eficácia terapêutica de AD-MSCs superexpressando o gene *NELL1* para o tratamento da osteogênese imperfeita (OI) em ratos. As AD-MSCs foram modificadas por lentivírus e administradas por via intravenosa na cauda lateral dos animais. Os dados indicaram que a administração sistêmica da proteína *NELL1* recombinante (*rmNELL1*) associada a AD-MSCs ou AD-MSCs modificadas com gene *Nell1* promoveram de forma efetiva a formação de novo osso no modelo OI tipo I contudo, ainda são necessários mais estudos para confirmar a segurança e otimizar o protocolo terapêutico (Liu et al., 2020). Ao modelar a patogênese da síndrome WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia), Bidkhor e colegas superexpressaram a variante *CXCR4<sup>R334X</sup>* em AD-MSCs usando transdução lentiviral. Este processo foi capaz de aumentar a migração direcionada das células. Dessa forma, a superexpressão do *CXCR4* do tipo WHIM seria capaz de levar a uma expressão melhorada e sustentada de *CXCR4* em hMSC, o que aumentaria a sua capacidade de *homing*. Assim, os resultados sugeriram que esta estratégia seria adequada para melhorar a eficiência das terapias baseadas em células (Bidkhor

et al., 2021). Zhao e colaboradores realizaram a expressão ectópica do fator VIII de coagulação recombinante (FVIII) em HPCs e MSCs derivadas de hiPSCs para o tratamento de hemofilia A (HA). Os vetores doadores minipHrn-2bF8 e TALENickases foram nucleofectados no locus do DNA ribossômico de HA-iPSCs. Os achados demonstraram que a alta expressão de FVIII em iHPCs e iMSCs derivados de hiPSCs poderia proporcionar uma abordagem inovadora para terapia genética direcionada a plaquetas para HA, uma vez que estudos já demonstraram que os megacariócitos e plaquetas podem ser gerados *in vitro* a partir CTs embrionárias e iPSCs humanas (Takayama et al., 2008; Takayama et al., 2012), e que MSCs lipogênicas podem se diferenciar em megacariócitos *in vitro* (Ono-Uruga et al., 2016). Dessa forma, a diferenciação de hiPSCs em HPCs e MSCs torna-se um método eficiente para gerar uma fonte infinita de células-alvo geneticamente modificadas (Zhao et al., 2022). No estudo de Kikuchi et al. foram utilizadas MSCs derivadas do fluido da bolha (Bf-MSCs - do inglês, *blister fluid- derived MSCs*) modificadas geneticamente para o tratamento de epidermólise bolhosa distrófica recessiva (RDEB). As Bf-MSCs foram transduzidas com um vetor lentiviral expressando o gene COL7A1 (gene do colágeno tipo VII) e aplicadas na derme de ratos. Esse experimento permitiu desenvolver uma terapia gênica *ex vivo* minimamente invasiva e altamente eficiente para RDEB e também pode ser destinada para bolhas na pele e lesões ulcerativas avançadas (Kikuchi et al., 2023).

### **Distúrbios oculares e auditivos**

Com a finalidade de tratar as diferentes condições clínicas incluindo distúrbios oculares e auditivos bucais, muitos estudos com MSCs estão sendo desenvolvidos. Ding e colaboradores (2018) superexpressaram o gene EPO, o qual foi transduzido com o vetor lentiviral em hWJ-MSCs para aumentar a capacidade de sobrevivência de células nervosas da retina contra o estresse oxidativo. Os dados sugeriram que a EPO teria o potencial de aumentar a sobrevivência das células neurais da retina após indução com glutamato. Dessa maneira, o experimento viabilizou uma estratégia para tratamento das degenerações da retina. Lejkowska e colaboradores (2019) superexpressaram o BDNF em BM-MSCs modificadas por lentivírus,

seguida de injeção intravítrea em camundongos para o tratamento de degeneração da retina. Os resultados demonstraram que a superexpressão de BDNF foi capaz de proteger a retina da degeneração, uma vez que este fator é responsável por regular o tecido da retina. O BDNF pertence à família das neurotrofinas (NTs) e é amplamente expresso em todo o sistema nervoso central. O principal papel das NTs é a promoção de sobrevivência neuronal, que é mediada pela interação de NTs com receptores de tirosina quinases (TrkA, TrkB e TrkC) (Minnone; Benedetti; Bracci-Laudiero, 2017). Dessa forma, o BDNF exerce seus efeitos pró-sobrevivência ligando-se ao seu receptor TrkB e ativando vias de sinalização envolvendo a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) / Akt, que leva à desativação de alvos pró-apoptóticos, e a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), que resulta na fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB) que leva a transcrição de diferentes genes associados à sobrevivência neuronal (Kimura et al., 2016). Em estudo mais recente de Ding e colaboradores (2019) investigaram o potencial de diferenciação de MSC-EPO no destino das células da retina, especialmente dos bastonetes fotorreceptores, na presença de taurina. Os resultados exibiram uma nova técnica para aumentar o rendimento da diferenciação de fotorreceptores *in vitro* e pode ser benéfico para aprimorar a eficiência do transplante de MSCs em distúrbios oculares. Kim e colaboradores (2021) utilizaram PD-MSCs para superexpressar o fator derivado do epitélio pigmentar (PEDF), usando um sistema de transferência gênica não viral e injetados via intravítrea em ratos para o tratamento da degeneração neurônios da retina e do epitélio pigmentar da retina (RPE). A superexpressão de PEDF em PD-MSCs promove a biogênese mitocondrial e mediar a regeneração de células RPE danificadas, promovendo uma nova terapia celular baseada em MSC para tratar a degeneração da retina. Guo e colaboradores (2021) examinaram o potencial terapêutico de BM-MSCs expressando IL-4 para tratamento de inflamação e perda auditiva neurossensorial autoimune em porquinhos-da-índia. As BM-MSCs foram transfectadas com o vetor lentiviral e implantadas no ouvido interno. Após o transplante, BM-MSCs-IL-4 foram capazes de melhorar a função auditiva e inibir a inflamação.

#### 4. Conclusão

As pesquisas envolvendo o melhoramento genético de células-tronco mesenquimais humanas (MSCs) têm avançado significativamente no contexto das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), demonstrando grande potencial terapêutico. A modificação genética dessas células tem como principal objetivo otimizar suas propriedades biológicas, ampliando sua capacidade de reparo tecidual, imunomodulação e regeneração em diferentes modelos experimentais. Entre os efeitos mais relevantes observados destacam-se: o aumento da secreção de fatores tróficos, anti-inflamatórios e antioxidantes; a intensificação da resposta imunomoduladora, com redução da inflamação crônica e do dano tecidual; a maior viabilidade e tempo de permanência celular no organismo; além da ativação de vias de diferenciação específicas que promovem a regeneração de tecidos lesionados.

Apesar dos avanços, ainda não há um protocolo padronizado para o melhoramento genético de MSCs, o que evidencia a diversidade de abordagens e a necessidade de maior uniformização metodológica. Observa-se que, independentemente da modificação aplicada, o mecanismo de ação predominante das MSCs continua sendo a imunomodulação mediada por secreção parácrina, reforçando seu papel regulador no microambiente inflamatório das DCNT.

Entretanto, desafios importantes permanecem e limitam a translação clínica dos achados experimentais, como o risco de tumorigenicidade associado à manipulação genética, a heterogeneidade das respostas entre indivíduos e a baixa correlação entre os efeitos observados em modelos animais e os resultados em humanos.

Dessa forma, embora os resultados pré-clínicos sejam promissores, as aplicações clínicas das MSCs geneticamente modificadas ainda estão em estágio inicial. Estudos futuros devem concentrar-se no aprimoramento da segurança, na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e na definição de protocolos reprodutíveis e eficazes, a fim de viabilizar o uso clínico seguro e eficiente dessas células no tratamento de doenças crônicas.

## Referências

ANDERSON, W. F. Prospects for human gene therapy. **Science (New York, N.Y.)**, v. 226, n. 4673, p. 401 – 409, 1984.

BAKSH, Dolores; DAVIES, John E.; ZANDSTRA, Peter W. Adult human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells are capable of adhesion-independent survival and expansion. **Experimental Hematology**, v. 31, n. 8, p. 723 – 732, 2003.

BASHAR, Abu E.; METCALFE, Andrew L.; VIRINGIPURAMPEER, Ishaq A.; *et al.* Na ex vivo gene therapy approach in X-linked retinoschisis. **Molecular Vision**, v. 22, p. 718 – 733, 2016.

BIDKHORI, Hamid Reza; BAHRAMI, Ahmad Reza; FARSHCHIAN, Moein; *et al.* Mesenchymal Stem/Stromal Cells Overexpressing CXCR4R334X Revealed Enhanced Migration: A Lesson Learned from the Pathogenesis of WHIM Syndrome. **Cell Transplantation**, v. 30, p. 9636897211054498, 2021.

BONILLA-PORRAS, A. R.; AREVALO-ARBELAEZ, A.; ALZATE-RESTREPO, J. F.; *et al.* PARKIN overexpression in human mesenchymal stromal cells from Whartons jelly suppresses 6-hydroxydopamine-induced apoptosis: Potential therapeutic strategy in Parkinson's disease. **Cytotherapy**, v. 20, n. 1, p. 45 – 61, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde apresenta atual cenário das doenças não transmissíveis no Brasil**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/saude-apresenta-atual-cenario-das-doencas-nao-transmissiveis-no-brasil#:~:text=As%20Doen%C3%A7as%20e%20Agravos%20N%C3%A3o,%C3%B3bitos%20por%20DCNT%20em%202019>. Acesso em: 17 maio 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CANTERO, María José; BUELONI, Barbara; GONZALEZ LLAMAZARES, Lucrecia; *et al.* Modified mesenchymal stromal cells by in vitro transcribed mRNA: a therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 208, 2024.

CAO, Xiao-Pei; HAN, Dong-Mei; ZHAO, Li; *et al.* Hepatocyte growth factor enhances the inflammation-alleviating effect of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in a

bronchiolitis obliterans model. **Cytotherapy**, v. 18, n. 3, p. 402 – 412, 2016.

CARRILLO-GÁLVEZ, Ana Belén; ZURITA, Federico; GUERRA-VALVERDE, José Antonio; *et al.* NLRP3 and AIM2 inflammasomes expression is modified by LPS and titanium ions increasing the release of active IL-1  $\beta$  in alveolar bone-derived MSCs. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 13, n. 8, p. 826 – 841, 2024.

CHEN, Chengbo; CHEN, Tianbao; LI, Yangyi; *et al.* miR-19a/19b improves the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in a mouse model of myocardial infarction. **Gene Therapy**, v. 28, n. 1–2, p. 29–37, 2021.

CHUDICKOVA, Milada; VACKOVA, Irena; MACHOVA URDZIKOVA, Lucia; *et al.* The Effect of Wharton Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells and Their Conditioned Media in the Treatment of a Rat Spinal Cord Injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4516, 2019.

DAMASCENO, Patricia Kauanna Fonseca; DE SANTANA, Thaís Alves; SANTOS, Gislaine Café; *et al.* Genetic Engineering as a Strategy to Improve the Therapeutic Efficacy of Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Regenerative Medicine. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 737, 2020.

DING, Suet Lee Shirley; KOH, Avin Ee-Hwan; KUMAR, Suresh; *et al.* Genetically modified human mesenchymal stem cells to express erythropoietin enhances differentiation into retinal photoreceptors: An in-vitro study. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology**, v. 195, p. 33 – 38, 2019.

DOMINICI, M.; LE BLANC, K.; MUELLER, I.; *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.

FRIEDENSTEIN, A. J. Stromal mechanisms of bone marrow: cloning in vitro and retransplantation in vivo. **Haematology and Blood Transfusion**, v. 25, p. 19 – 29, 1980.

FRIEDENSTEIN, A. J.; PIATETZKY-SHAPIRO, I. I.; PETRAKOVA, K. V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. **Journal of Embryology and Experimental Morphology**, v. 16, n. 3, p. 381 – 390, 1966.

FRIEDMANN, T.; ROBLIN, R. Gene therapy for human genetic disease? **Science (New York, N.Y.)**, v. 175, n. 4025, p. 949 – 955, 1972.

GABNER, Simone; ERTL, Reinhard; VELDE, Karsten; *et al.* Cytokine-induced interleukin-1 receptor antagonist protein expression in genetically engineered equine mesenchymal stem cells for osteoarthritis treatment. **The Journal of Gene Medicine**, v. 20, n. 5, p. e3021, 2018.

GAUTAM, Pratigya; RECINO, Asha; FOALE, Robert D.; *et al.* Promoter optimisation of lentiviral vectors for efficient insulin gene expression in canine mesenchymal stromal cells: potential surrogate beta cells. **The Journal of Gene Medicine**, v. 18, n. 10, p. 312 – 321, 2016.

GNECCHI, Massimiliano; HE, Huamei; LIANG, Olin D.; *et al.* Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. **Nature Medicine**, v. 11, n. 4, p. 367–368, 2005.

GNECCHI, Massimiliano; HE, Huamei; NOISEUX, Nicolas; *et al.* Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 20, n. 6, p. 661–669, 2006.

GUO, Lang; WEI, Xu; JIANG, Ping. The use of gene-modified bone marrow mesenchymal stem cells for cochlear cell therapy. **Transplant Immunology**, v. 68, p. 101433, 2021.

GUO, Yajun; YU, Yunsheng; HU, Shijun; *et al.* The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. **Cell Death & Disease**, v. 11, n. 5, p. 349, 2020.

GUTTMACHER, A. E., COLLINS, F. S. Cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v.349, n. 1, p. 60-72, 2003.

HAN, Xin-Peng; ZHANG, Fang-Qi; TAN, Xiang-Shu; *et al.* EPO modified MSCs can inhibit asthmatic airway remodeling in an animal model. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 1, p. 1008 – 1016, 2018.

HODGKINSON, Conrad P.; GOMEZ, José A.; MIROTSOU, Maria; *et al.* Genetic Engineering of Mesenchymal Stem Cells and Its Application in Human Disease Therapy. **Human Gene Therapy**, v. 21, n. 11, p. 1513–1526, 2010.

HOMBACH, Andreas A.; GEUMANN, Ulf; GÜNTHER, Christine; *et al.* IL7-IL12 Engineered Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Improve A CAR T Cell Attack Against Colorectal Cancer Cells. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 873, 2020.

HU, Weiwei; FENG, Zehua; XU, Jun; *et al.* Brain-derived neurotrophic factor modified human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived cholinergic-like neurons improve spatial learning and memory ability in Alzheimer’ s disease rats. **Brain Research**, v. 1710, p. 61 – 73, 2019.

HUANG, Bing; TABATA, Yasuhiko; GAO, Jian-Qing. Mesenchymal stem cells as therapeutic agents and potential targeted gene delivery vehicle for brain diseases. **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, v. 162, n. 2, p. 464–473, 2012.

HUANG, Yi; GAO, Jie; ZHOU, Yiduo; *et al.* Therapeutic effect of integrin-linked kinase gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells for streptozotocin-induced diabetic cystopathy in a rat model. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 278, 2020.

HWANG, Sang Mee; SEE, Cha-Ja; CHOI, Jungeun; *et al.* The application of an in situ karyotyping technique for mesenchymal stromal cells: a validation and comparison study with classical G-banding. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 45, n. 12, p. e68, 2013.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: Inca, 2011.

KIKUCHI, Yasushi; TAMAKOSHI, Tomoki; ISHIDA, Ryuichi; *et al.* Gene-Modified Blister Fluid-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Treating Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 12, p. 2447-2455.e8, 2023.

KIM, Jae Yeon; PARK, Sohae; PARK, So Hyun; *et al.* Overexpression of pigment epithelium-derived factor in placenta-derived mesenchymal stem cells promotes mitochondrial biogenesis in retinal cells. **Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology**, v. 101, n. 1, p. 51 – 69, 2021.

KIM, Yeji; AN, Seong Bae; LEE, Sang-Hyuk; *et al.* Enhanced Intervertebral Disc Repair via Genetically Engineered Mesenchymal Stem Cells with Tetracycline Regulatory System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 22, p. 16024, 2023.

KIMURA, Atsuko; NAMEKATA, Kazuhiko; GUO, Xiaoli; *et al.* Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1584, 2016.

KLENGEL, Torsten; BINDER, Elisabeth B. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. **Neuron**, v. 86, n. 6, p. 1343 – 1357, 2015.

KONG, Fanxuan; SHI, Xuefeng; XIAO, Fengjun; *et al.* Transplantation of Hepatocyte Growth Factor-Modified Dental Pulp Stem Cells Prevents Bone Loss in the Early Phase of Ovariectomy-Induced Osteoporosis. **Human Gene Therapy**, v. 29, n. 2, p. 271 – 282, 2018.

LEE, Kyoung A.; SHIM, Wooyoung; PAIK, Man Jeong; *et al.* Analysis of changes in the viability and gene expression profiles of human mesenchymal stromal cells over time. **Cytotherapy**, v. 11, n. 6, p. 688 – 697, 2009.

LEJKOWSKA, Renata; KAWA, Miłosz Piotr; PIUS-SADOWSKA, Ewa; *et al.* Preclinical Evaluation of Long-Term Neuroprotective Effects of BDNF-Engineered Mesenchymal Stromal Cells as Intravitreal Therapy for Chronic Retinal Degeneration in Rd6 Mutant Mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 777, 2019.

LI, Liangpeng; CHEN, Xiongwen; WANG, Wei Eric; *et al.* How to Improve the Survival of Transplanted Mesenchymal Stem Cell in Ischemic Heart? **Stem Cells International**, v. 2016, p. 9682757, 2016.

LIU, W. W.; WANG, H. X.; YU, W.; *et al.* Treatment of silicosis with hepatocyte growth factor-modified autologous bone marrow stromal cells: a non-randomized study with follow-up. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 14, n. 3, p. 10672–10681, 2015.

LIU, Yi; JU, Mingyan; WANG, Zihan; *et al.* The synergistic effect of NELL1 and adipose-derived stem cells on promoting bone formation in osteogenesis imperfecta treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 128, p. 110235, 2020.

MARTINEZ, Ramon; LLOYD-SHERLOCK, Peter; SOLIZ, Patricia; *et al.* Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990-2017: a population-based study. **The Lancet. Global Health**, v. 8, n. 4, p. e511 – e523, 2020.

MINNONE, Gaetana; DE BENEDETTI, Fabrizio; BRACCI-LAUDIERO, Luisa. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 5, p. 1028, 2017.

MOYA, Adrien; PAQUET, Joseph; DESCHEPPER, Mickael; *et al.* Human Mesenchymal Stem Cell Failure to Adapt to Glucose Shortage and Rapidly Use Intracellular Energy Reserves Through Glycolysis Explains Poor Cell Survival After Implantation. **Stem Cells (Dayton, Ohio)**, v. 36, n. 3, p. 363–376, 2018.

MOZAFFARIAN, Dariush; BENJAMIN, Emelia J.; GO, Alan S.; *et al.* Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. e29-322, 2015.

MUN, Chin Hee; KANG, Mi-II; SHIN, Yong Dae; *et al.* The Expression of Immunomodulation-Related Cytokines and Genes of Adipose- and Bone Marrow-Derived Human Mesenchymal Stromal Cells from Early to Late Passages. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 15, n. 6, p. 771–779, 2018.

MURPHY, Matthew B.; MONCIVAIS, Kathryn; CAPLAN, Arnold I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 45, n. 11, p. e54–e54, 2013.

NESTLER, Eric J.; PEÑA, Catherine J.; KUNDAKOVIC, Marija; *et al.* Epigenetic Basis of Mental Illness. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, v. 22, n. 5, p. 447–463, 2016.

NIE, Wen-Bo; ZHANG, Dan; WANG, Li-Sheng. Growth Factor Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 1241 – 1256, 2020.

NIESS, Hanno; VON EINEM, Jobst C.; THOMAS, Michael N.; *et al.* Treatment of advanced gastrointestinal tumors with genetically modified autologous mesenchymal stromal cells (TREAT-ME1): study protocol of a phase I/II clinical trial. **BMC cancer**, v. 15, p. 237, 2015.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; BRANT, Luisa Campos Caldeira; POLANCZYK, Carisi Anne; *et al.* Cardiovascular Statistics – Brazil 2023. 2023. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/7707>>. Acesso em: 5 maio 2025.

OLIVEIRA, Marcio Sacramento de; MONTOVANI, Elisa Hypólito; SANTANA, Maria de Fátima Ebole de; *et al.* Mortalidade por doença respiratória crônica no Brasil: tendência temporal e projeções. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 52, 2022.

ONO-URUGA, Y.; TOZAWA, K.; HORIUCHI, T.; *et al.* Human adipose tissue-derived stromal cells can differentiate into megakaryocytes and platelets by secreting endogenous thrombopoietin. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 14, n. 6, p. 1285 – 1297, 2016.

ORAEY-YAZDANI, Saeed; TAVANAELI, Roozbeh; ROSTAMI, Fatemeh; *et al.* Suicide gene therapy using allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cell gene delivery vehicles in recurrent glioblastoma multiforme: a first-in-human, dose escalation, phase I clinical trial. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 1, p. 350, 2023.

PARK, Bong-Woo; JUNG, Soo-Hyun; DAS, Sanskrita; *et al.* In vivo priming of human mesenchymal stem cells with hepatocyte growth factor-engineered mesenchymal stem cells promotes therapeutic potential for cardiac repair. **Science Advances**, v. 6, n. 13, p. eaay6994, 2020.

PARK, Ji Sun; SURYAPRAKASH, Smruthi; LAO, Yeh-Hsing; *et al.* Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. **Methods (San Diego, Calif.)**, v. 84, p. 3–16, 2015.

**Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil, 2021-2030 (Plano de Dant) — Ministério da Saúde.** Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022\\_2030.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf/view)>. Acesso em: 6 maio 2025.

ROTH, Theodore L.; MARSON, Alexander. Genetic Disease and Therapy. **Annual Review of Pathology**, v. 16, p. 145 – 166, 2021.

RYAN, J M; BARRY, F; MURPHY, J M; *et al.* Interferon-  $\gamma$  does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 149, n. 2, p. 353 – 363, 2007.

SACKSTEIN, Robert; MERZABAN, Jasmeen S.; CAIN, Derek W.; *et al.* Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. **Nature Medicine**, v. 14, n. 2, p. 181 – 187, 2008.

SAEB, Sepideh; ASSCHE, Jeanne Van; LOUSTAU, Thomas; *et al.* Suicide gene therapy in cancer and HIV-1 infection: An alternative to conventional treatments. **Biochemical Pharmacology**, v. 197, p. 114893, 2022.

SAJIC, Marija; HUNT, David P. J.; LEE, Woojin; *et al.* Mesenchymal stem cells lack efficacy in the treatment of experimental autoimmune neuritis despite in vitro inhibition of T-cell proliferation. **PloS One**, v. 7, n. 2, p. e30708, 2012.

SHAHOR, Rami Ahmad; WU, Chung-Che; CHIANG, Yung-Hsiao; *et al.* Genetically Modified Mesenchymal Stem Cells: The Next Generation of Stem Cell-Based Therapy for TBI. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 4051, 2020.

SHIRLEY DING, Suet Lee; KUMAR, Suresh; ALI KHAN, Mohammed Safwan; *et al.* Human Mesenchymal Stem Cells Expressing Erythropoietin Enhance Survivability of Retinal Neurons Against Oxidative Stress: An In Vitro Study. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 190, 2018.

SILVA, Daniela N.; SOUZA, Bruno S. F.; VASCONCELOS, Juliana F.; *et al.* Granulocyte-Colony Stimulating Factor-Overexpressing Mesenchymal Stem Cells Exhibit Enhanced Immunomodulatory Actions Through the Recruitment of Suppressor Cells in Experimental Chagas Disease Cardiomyopathy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1449, 2018.

SUN, Jiacheng; SHEN, Han; SHAO, Lianbo; *et al.* HIF-1  $\alpha$  overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 1 – 13, 2020.

SZYBALSKA, E. H.; SZYBALSKI, W. Genetics of human cell line. IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 48, n. 12, p. 2026 – 2034, 1962.

TAKAYAMA, Naoya; ETO, Koji. In vitro generation of megakaryocytes and platelets from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 788, p. 205 – 217, 2012.

TAKAYAMA, Naoya; NISHIKI, Hidekazu; USUI, Joichi; *et al.* Generation of functional platelets from human embryonic stem cells in vitro via ES-sacs, VEGF-promoted structures

that concentrate hematopoietic progenitors. **Blood**, v. 111, n. 11, p. 5298 – 5306, 2008.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. What is Gene Therapy? **fda.gov**, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapyproducts/what-gene-therapy>. Acesso em 01 mar 2024.

UCCELLI, Antonio; MORETTA, Lorenzo; PISTOIA, Vito. Mesenchymal stem cells in health and disease. **Nature Reviews. Immunology**, v. 8, n. 9, p. 726–736, 2008.

UNITED NATIONS. **The Millennium Development Goals Report 2015**. New York: UN, 2015.

VARKOUHI, Amir K.; MONTEIRO, Ana Paula Teixeira; TSOPORIS, James N.; *et al.* Genetically Modified Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Application in Critical Illness. **Stem Cell Reviews and Reports**, v. 16, n. 5, p. 812–827, 2020.

Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023

VON EINEM, Jobst Christian; GUENTHER, Christine; VOLK, Hans-Dieter; *et al.* Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells: Results from the phase 1/2 TREAT-ME-1 trial. **International Journal of Cancer**, v. 145, n. 6, p. 1538 – 1546, 2019.

WANG, Lin; YIN, Panpan; WANG, Jiaqi; *et al.* Delivery of mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles with enriched miR-185 inhibits progression of OPMD. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 47, n. 1, p. 2481 – 2491, 2019.

WANG, Yun-Liang; XUE, Peng; XU, Chun-Yang; *et al.* SPK1-transfected UCMSC has better therapeutic activity than UCMSC in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis model of Multiple sclerosis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1756, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases: progress monitor 2022**. Geneva: WHO, 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047761>. Acesso em: 17 maio 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. Geneva: WHO, 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>. Acesso em: 17 maio 2023.

WU, Yongkang; HOOGDUIJN, Martin J.; BAAN, Carla C.; *et al.* Adipose Tissue- Derived Mesenchymal Stem Cells Have a Heterogenic Cytokine Secretion Profile. **Stem Cells International**, v. 2017, p. 4960831, 2017.

YANG, Yueh-Hsun Kevin; OGANDO, Courtney R.; WANG SEE, Carmine; *et al.* Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging in vitro. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 9, n. 1, p. 131, 2018.

YANG, Yun; WU, Xiaomu; QU, Xinhui; *et al.* The Effect of Triggering Receptor Expressed by Myeloid Cells 2 Modified Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Alzheimer' s Disease-Mouse Model. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 49, n. 1, p. 23 – 30, 2019.

ZHANG, Yaqi; LE, Xi; ZHENG, Shuo; *et al.* MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 171, 2022.

ZHANG, Zhaohua; SUN, Chao; WANG, Jue; *et al.* Timing of erythropoietin modified mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of experimental bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 22, n. 11, p. 5759 – 5763, 2018.

ZHAO, Junya; ZHOU, Miaojin; WANG, Zujia; *et al.* Ectopic Expression of FVIII in HPCs and MSCs Derived from hiPSCs with Site-Specific Integration of ITGA2B Promoter-Driven BDDF8 Gene in Hemophilia A. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 623, 2022.

ZHAO, Lingfei; HU, Chenxia; ZHANG, Ping; *et al.* Preconditioning strategies for improving the survival rate and paracrine ability of mesenchymal stem cells in acute kidney injury. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 23, n. 2, p. 720–730, 2019.

ZHAO, Yun; ZHU, Jinyun; ZHANG, Ning; *et al.* GDF11 enhances therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for myocardial infarction via YME1L-mediated OPA1 processing. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1257 – 1271, 2020.

ZHU, Lingyan; ZHONG, Qiaoqing; YANG, Tianlun; *et al.* Improved therapeutic effects on diabetic foot by human mesenchymal stem cells expressing MALAT1 as a sponge for microRNA-205-5p. **Aging**, v. 11, n. 24, p. 12236 – 12245, 2019.