

Carta ao Editor

A importância do estudo de células tronco musculares para o desenvolvimento de terapias celulares*Development of cell therapies through muscle stem cell research*

**Lucas Pari Mitre¹, Giovana Zanetti Ivanov¹, Michelle Sayuri Nishino², Shahin Shams³,
Fabio Mazzi Yamaguchi⁴, Eduardo Alexandre Silva³, Roberta Sessa Stilhano¹**

As lesões musculoesqueléticas representam um problema importante de saúde pública, frequentemente subestimado. Dados nacionais apontam que 19% de todas as concessões de auxílio por incapacidade e doença são devidas a doenças do aparelho musculoesquelético e tecido conjuntivo, sendo que essa categoria de doenças representa a maior porção individual dentre todos os auxílios concedidos¹. Além disso, o impacto gerado pela doença osteomuscular não se restringe ao paciente, mas se estende à necessidade de cuidadores, idas ao serviço de saúde, e aos impactos econômicos gerados por ausência ou invalidez, que são muitas vezes esquecidos². Associado ao grave panorama da lesão muscular, acrescenta-se a isso a dimensão extensa deste sistema, em que há grandes possibilidades de lesão. A capacidade de produzir déficits secundários que impactem significativamente na autonomia dos indivíduos é importante, e mensurável através dos anos de vida perdidos por invalidez/incapacidade (*disability-adjusted life years- DALYs*).

A lesão muscular pode acontecer por diferentes mecanismos, como isquemia, disfunção neurológica, trauma contuso, lacerações e temperaturas extremas³. Ainda

que compartilhem mecanismos fisiopatológicos, como a ablação de células, lise celular e resposta inflamatória subsequentes, as lesões não podem ser generalizadas. É sabido que a característica da lesão determina a qualidade da resposta de regeneração, fibrose e determinação das células envolvidas no reparo⁴. Tem-se, portanto, um desafio, pois as injúrias musculares não são todas iguais em seu aspecto celular. Mas, a partir disso, se abrem portas para o estudo de estratégias de lesões específicas para desenvolver e padronizar terapias com melhor resposta de performance muscular.

Um tipo importante de lesão muscular é a lesão volumétrica, que ocorre quando há perda importante do volume muscular. Sua importância consiste na lesão com ablação das células satélites, que constituem a população de células tronco musculares. Essas células são responsáveis, em lesões com potencial de regeneração, por diferenciarem em mioblastos, doando sarcolema e sarcoplasma para recompor fibras lesionadas. A importância do estudo da lesão muscular volumétrica está em não haver um tratamento padrão-ouro que apresente resultados satisfatórios de *performance* muscular. Um dos tratamentos

Trabalho apresentado como Pôster Científico no COMU - Faculdade de Medicina - USP, out. 2022.

1. Department of Physiological Sciences, Santa Casa de São Paulo School of Medical Sciences, São Paulo, Brazil. Mitre LP - <https://orcid.org/0000-0003-0298-1052>; Ivanov GZ - <https://orcid.org/0000-0002-9956-5209>; Stilhano RS - <https://orcid.org/0000-0002-0653-5968>. E-mail: lucasmitre@uol.com.br, giovana.zanetti48@gmail.com.
2. Department of Biosciences, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil. <https://orcid.org/0000-0003-2565-1988>. E-mail: MichelleSayuri.MS@gmail.com.
3. Department of Biomedical Engineering, University of California, Davis, CA, United States. Shams S - <https://orcid.org/0000-0001-9122-0364>, Silva EA - <https://orcid.org/0000-0003-3173-7622>. E-mail: smshams@ucdavis.edu, esilva@ucdavis.edu.
4. Institute of Traumatology and Orthopedics - Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of University of São Paulo, São Paulo, Brazil. <https://orcid.org/0000-0001-7320-503X>. E-mails: roberta.yamaguchi@fcm.santacasasp.edu.br, fsmy18@hotmail.com.

Correspondência: Lucas Pari Mitre. Rua Dr. Cesário Motta Jr, nº 112 - Prédio Novo Departamento de Ciências Fisiológicas. São Paulo, SP.

preconizados é o emprego de retalho autólogo no sítio lesionado, denominado transferência muscular livre funcional (TMLF), acrescido de fisioterapia⁵. Existem diversos desafios dessa estratégia, podendo apresentar complicações relacionadas ao sítio doador, como a necrose, fora a demanda de sítios doadores viáveis, e ao sítio receptor, como a infecção e falência do enxerto/retalho. Além disso, a TMLF não é capaz de recuperar totalmente a função muscular, e o faz parcialmente⁶. A insatisfação com a ainda insuficiente terapia padrão-ouro deve motivar a busca por novas soluções a esse problema frequente e incapacitante.

Estudos pré-clínicos têm-se mostrado promissores para o desenvolvimento de estratégias para a recuperação integral da função muscular⁷. Abordagens interessantes envolvem a entrega de células, com potencial tronco ou em estágios mais comprometidos, como mioblastos, arranjadas em estruturas tridimensionais e acrescidas de

ferramentas biomoleculares, como biomateriais, para uma entrega eficiente e funcional de tecidos. Porém, inúmeros desafios são reportados, como desencadeamento de reações imunológicas e inflamatórias a materiais de enxertia, delineamento da quantidade ótima de células a ser entregue e, o principal deles, a sobrevivência das células no tecido receptor.

Sendo assim, estudar maneiras de entregar células com viabilidade e funcionalidade preservadas, em conformações arquitetônicas miméticas ao microambiente *in vivo* constitui o principal cerne da missão de tratar, com eficiência e mantendo funcionalidade, a lesão muscular volumétrica. O *delivery* da célula correta com potencial terapêutico, em veículo adequado, biocompatível e que permita interações de microambiente positivas para a proliferação e regeneração abre portas para o avanço no tratamento de lesões musculares, mitigando, assim, os múltiplos impactos na esfera de saúde.

REFERENCES

1. Passalini T, Fuller R. Public social security burden of musculoskeletal diseases in Brasil - descriptive study. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64:339-345. doi: 10.1590/1806-9282.64.04.339.
2. Hoy DG, Smith E, Cross M, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Buchbinder R, et al. Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):4-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-20539
3. Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg*. 2002;84(5):822-832. doi: 10.2106/00004623-200205000-00022
4. Hardy D, Besnard A, Latil M, Jouvion G, Briand D, Thépenier C, Pascal Q, Guguin A, Gayraud-Morel B, Cavaillon JM, Tajbakhsh S, Rocheteau P, Chrétien F. Comparative study of injury models for studying muscle regeneration in mice. *PloS One*. 2016;11(1):e0147198. doi: 10.1371/journal.pone.0147198
5. Riccio M, Zingaretti N, Verdini F, Marchesini A, De Francesco F, Parodi PC. Functional donor-site morbidity after soleus muscle-flap procedure in the treatment of lower limb severe injuries. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2019;51:453-463. doi: 10.1055/a-0972-1247
6. Lin CH, Lin YT, Yeh JT, Chen CT. Free functioning muscle transfer for lower extremity posttraumatic composite structure and functional defect. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:2118-2126. doi: 10.1097/01.prs.0000260595.85557.41
7. Carnes ME, Pins GD. Skeletal Muscle Tissue engineering: biomaterials-based strategies for the treatment of volumetric muscle loss. *Bioengineering (Basel)*. 2020;7(3):85. doi: 10.3390/bioengineering7030085.