



RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Fernanda Roberta Casagrande¹, Mariana Rodrigues Davanso²

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica progressiva, de origem autoimune, que afeta a estrutura e funcionamento do SNC. A degeneração causada pela EM resulta em incapacidade neurológica permanente a longo prazo, além de alterações psicológicas e déficits cognitivos. O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é indicado como tratamento alternativo para casos de Esclerose Múltipla agressiva refratária, tendo como objetivo reconstruir um sistema imunológico mais auto tolerante, restaurando a capacidade supressora das células de defesa. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura para avaliar a reconstituição imunológica de pacientes com EM submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas e analisar a eficiência clínica do tratamento a longo prazo. Precocemente a função tímica é reduzida enquanto a MO assume o papel de reconstituir rapidamente o acervo celular. Ao longo do tempo o timo passa a produzir células T virgens autotolerantes aumentando o repertório de TCR. Ao mesmo tempo ocorre geração de novas Tregs naturais com maior expressão de moléculas imunorreguladoras. Sinalizações inibitórias melhoradas de PD-1 também pode ser um mecanismo imunorregulador, além da linfopenia de longo prazo que colabora para uma melhor tolerância imunológica. É evidente que a imunossupressão de alta dose reduz drasticamente o repertório de células autorreativas suprimindo a resposta inflamatória no SNC, no entanto clones específicos ainda podem ser detectados pós transplante sendo responsável por remissão clínica da doença. Desta forma é essencial uma melhor compreensão dos eventos envolvidos no processo para a obtenção de melhores resultados clínicos a longo prazo.

Palavras-chave: Esclerose. Célula-tronco. Imunologia. Leucopoiese.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, progressive inflammatory disease of autoimmune origin that affects the structure and functioning of the CNS. The degeneration caused by MS results in long-term permanent neurological disability, in addition to psychological changes and cognitive deficits. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is indicated as an alternative treatment for cases of refractory aggressive Multiple Sclerosis, aiming to rebuild a more self-tolerant immune system, restoring the suppressive capacity of defense cells. The aim of this study is to carry out a literature review to assess the immune reconstitution of MS patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation and to analyze the long-term clinical efficiency of the treatment. Early thymic function is reduced while the OM assumes the role of rapidly reconstituting the cellular collection. Over time, the thymus begins to produce self-tolerant naive T cells, increasing the TCR repertoire. At the same time, new natural Tregs are generated with greater expression of immunoregulatory molecules. Improved inhibitory signaling of PD-1 may also be an immunoregulatory mechanism, in addition to long-term lymphopenia that contributes to better immune tolerance. It is evident that high-dose immunosuppression drastically reduces the repertoire of autoreactive cells suppressing the inflammatory response in the CNS, however specific clones can still be detected after transplantation and are responsible for clinical remission of the disease. Thus, a better understanding of the events involved in the process is essential to obtain better long-term clinical results.

Keywords: Sclerosis. Stem cell. Immunology. Leucopoiesis.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: fernanda.casagrande@utp.edu.br

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: mariana.davanso@utp.br



1 Introdução

O transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) vem evoluindo ao longo dos anos e estendendo a expectativa de vida de milhares de pacientes que passam pelo tratamento. A sua utilização na medicina regenerativa tem mostrado resultados positivos em diversas doenças autoimunes (DA), incluindo a Esclerose Múltipla (EM) (ARRUDA, et al., 2016b). Estudos vem demonstrando superioridade do TCTH em relação aos tratamentos convencionais em pacientes com EM agressiva refratária (ZOMBRILLI et al., 2019).

O paciente candidato ao TCTH é tratado previamente com altas doses de imunossuppressores, com o objetivo de eliminar o repertório patogênico de células T e B e posteriormente é submetido à infusão de Células-Tronco Hematopoiéticas (CTHs) para a reconstituição desse sistema imunológico, interrompendo a atividade inflamatória em andamento (ABRAHAMSSON et al., 2013; ARRUDA et al., 2018). Isso é possível devido à capacidade das CTHs em se autorrenovarem e se diferenciarem em qualquer tipo celular do sistema hematopoiético e imunológico (ROCHA et al., 2012; MATIAS et al., 2019).

Embora os estudos sobre o manejo clínico venham sendo aperfeiçoados, se faz necessária a avaliação detalhada do reajuste imunológico após o TCTH, para tornar claro os mecanismos subjacentes da reconstituição imunológica e então melhorar os protocolos clínicos e proporcionar uma maior aplicação desta terapêutica no tratamento da EM. Apesar da terapia parecer eficaz no esgotamento de células T e B autoimunes, reemergência de células autorreativas pode ocorrer e ser responsáveis pela recidiva da doença (ARRUDA et al., 2016b).

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura para avaliar a reconstituição imunológica de pacientes com Esclerose Múltipla submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas e analisar a eficiência clínica do tratamento a longo prazo.

2 Metodologia

Este estudo foi baseado em uma revisão de literatura por meio de artigos selecionados em busca eletrônica, nos bancos de dados: Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Como critério de inclusão foi usado artigos disponibilizados entre o período de 2012 a 2022 (com exceção de no máximo 10% anterior a 2012), priorizando a língua portuguesa e inglesa, que apresentassem as seguintes palavras chaves: esclerose múltipla, células-tronco hematopoiéticas, transplante de células-tronco, doenças autoimunes. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de fevereiro a outubro de 2022.

3 Discussão

3.1 Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica progressiva, de origem autoimune que afeta o sistema nervoso central principalmente de jovens adultos, sendo mais prevalente no sexo



feminino (ABRAHAMSSON et al., 2013). Nesta doença ocorre a degeneração da bainha de mielina, cuja função é permitir que os impulsos elétricos ocorram de forma eficaz. Como consequência a condução das sinapses não acontece de forma correta, desencadeando problemas de comunicação entre os neurônios. Essa degeneração causa, portanto, incapacidade neurológica permanente a longo prazo, além de alterações psicológicas, e déficits cognitivos. A EM apresenta uma evolução progressiva imprevisível, muitas vezes caracterizada por períodos de agravamento dos sintomas, com manifestações de déficits funcionais (LOPES, 2012; COSTA, 2017; SOUZA et al., 2021).

Estudos indicam que fatores genéticos associados a algum fator ambiental podem desencadear alterações imunológicas, capazes de desenvolver ação auto lesiva. No caso da EM células T autorreativas podem ser mantidas em latência por até aproximadamente 20 anos, podendo ser ativadas por fator sistêmico ou local (COSTA, 2017). Quando ativadas, as células T passam pela barreira hematoencefálica levando a formação de lesões inflamatórias constituídas por infiltrado perivascular e parenquimatoso de macrófagos, linfócitos T, e linfócitos B produtores de anticorpos oligoclonais que danificam a bainha de mielina (ERRANTE et al., 2016).

Embora Subconjuntos de células T CD4+ sejam ativadas durante o processo de desmielinização, o dano ao SNC é mediado por Células T CD8+ e micróglia ativada, além das células B também desempenharem papel significativo nesta agressão (ARRUDA et al., 2016a). Ainda, em doenças autoimunes pode ocorrer a falha no mecanismo que impede a expansão das células patogênicas, onde Tregs CD4+ CD25hi estão reduzidas. Anormalidades ou disfunções no mRNA também podem estar envolvidos (ARRUDA et al., 2015). Abrahamsson e colaboradores mostraram em estudo que CD8+ e MAITs são potenciais biomarcadores de tratamento, pois infiltram o tecido nervoso agindo como mediadores inflamatórios (ABRAHAMSSON et al., 2013).

De acordo com COSTA (2017, p. 5), os medicamentos convencionais utilizados para pacientes com EM visam diminuir o processo inflamatório e os surtos ocasionados pela doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida e controle dos sintomas.

3.2 Células-Tronco

As células-tronco (CT) são células indiferenciadas definidas pelo seu grande potencial de diferenciação, autorrenovação e proliferação ilimitada. A autorrenovação é o processo no qual, através de sucessivas mitoses, as CT são capazes de se multiplicar mantendo seu estado indiferenciado, dando origem a cópias idênticas de si mesma. Este processo juntamente com o poder proliferativo proporcionam uma reposição ativa de sua população de maneira constante, mantendo um “estoque” destas células no organismo (ROCHA et al., 2012; MATIAS et al., 2019). Já a diferenciação é a capacidade que estas células apresentam em se diferenciar em mais de uma linhagem celular ou em células especializadas quando expostas a determinadas condições. De acordo com esse potencial de diferenciação, as CT são classificadas em: Células-tronco embrionárias (CTE) e células-tronco adultas (CTA) (BOTTEGA et al., 2018).



As CTE derivam da massa celular do blastocisto ou do zigoto, sendo as mais versáteis devido a capacidade ilimitada de autorrenovação, podendo se diferenciar em diversos tipos celulares dependendo das condições de cultivo. As CTE derivadas de blastocisto são classificadas como pluripotentes, podendo se diferenciar em qualquer linhagem oriunda dos folhetos embrionários: endoderma, mesoderma e ectoderma. Já as CTE geradas a partir do zigoto são classificadas como totipotentes, visto que, podem se diferenciar tanto nas células dos três folhetos embrionários quanto em tecidos extraembrionários (ROCHA et al., 2012; BOTTEGA et al., 2018; MATIAS et al., 2019). Contudo, existem desvantagens na utilização das CTE, uma delas é em relação a sua alta capacidade de diferenciação e proliferação, que caso não seja controlada pode dar origem a teratocarcinomas. O segundo problema está na compatibilidade biológica, havendo maiores chances de rejeição. Além disso a remoção dessa massa celular resulta na inviabilidade do embrião, existindo questões éticas e religiosas que impedem a sua utilização (BOTTEGA et al., 2018; MATIAS et al., 2019).

As CTA são células produzidas em estágios posteriores do desenvolvimento, encontradas em regiões distintas do corpo, entre a subpopulação diferenciada de um órgão ou tecido. Sua função é a reparação e manutenção tecidual, sendo capaz gerar subtipos celulares de seu tecido de origem. Quando induzidas, com administração de fatores de crescimento adequados ou sinais externos, podem se autorrenovar e repopular o estoque de células progenitoras. A medula óssea é a fonte mais utilizada para sua extração, onde se encontra os dois principais tipos de CTA: as células-tronco mesenquimais (CTM) e as células-tronco hematopoiéticas (CTH) (ZORZANELLI et al., 2017; BOTTEGA et al., 2018).

Atualmente existe outra linhagem de células-tronco com um avanço considerável na pesquisa, chamadas de células pluripotentes induzidas (IPS). Estas foram criadas para reverter as CTA ao estágio embrionário, através da transferência de núcleo e de reprogramação genética. Sua utilização ainda está sendo discutida e estudada, mas segundo o autor, esta linhagem quando reprogramadas do próprio receptor, tem uma chance de rejeição extremamente baixa (MATIAS et al., 2019).

3.2.1 Células-tronco Hematopoiéticas

As células-tronco hematopoiéticas (CTH) são as mais estudadas ao longo do tempo. Devido a curta duração das células sanguíneas maduras, estas são diariamente renovadas por toda a vida do indivíduo. As CTH são conhecidas pela grande capacidade de autorrenovação e proliferação, sendo capaz de se diferenciar em células de todas as linhagens sanguíneas. São encontradas na medula óssea (de 0,01% a 0,05%), podendo também residir o sangue periférico em concentrações menores (~0,001%). São encontradas também no fígado fetal e em sangue do cordão umbilical (ABDELHAY et al., 2009; BOTTEGA et al., 2018).

Segundo Bottega et al. (2018, p.4) as CTH podem ser classificadas, de acordo com sua capacidade de renovação, em 3 grupos distintos: células-tronco hematopoiéticas com capacidade



de autorrenovação a longo-termo (LT-CTH), células-tronco hematopoiéticas com capacidade a curto termo (CTCTH) e progenitores multilinhares (PM). A LT-CTH é a selecionada para uso em terapias celulares, devido a sua capacidade de se renovar indefinidamente, podendo repopular todo o sistema hematopoiético.

A identificação e separação destas diferentes populações de células recaem sobre combinações de marcadores de superfície, uma vez que nenhuma delas possui um marcador exclusivo. Assim, numa fração enriquecida em LT-CTHs, as células mononucleadas são selecionadas pelo imunofenótipo CD34+, CD38-, CD133+, CD90+, Rholow, c-kit+, lin- (ABDELHAY et al., 2009, p.3).

3.3 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

O Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como Transplante de Medula Óssea (TMO), é uma terapia alternativa para doenças hematológicas, como falências medulares, desordens adquiridas, doenças autoimunes e neoplasias, em que os tratamentos convencionais foram considerados insatisfatórios no prognóstico do paciente. O TCTH envolve a submissão do paciente a imunossupressão com quimioterapia e/ou radioterapia e posterior infusão de células-tronco hematopoiéticas. Esta transferência visa reconstruir o sistema hematopoiético do enfermo, onde a medula implantada assumirá a produção das células sanguíneas (ALVES et al., 2012; TALITA et al., 2018).

O paciente recebe a infusão de forma intravenosa, de células da medula óssea obtidas de um doador, assim parte delas se implantarão no microambiente medular, iniciando o processo de hematopoiese e repopulação medular (SILVA et al., 2021). O transplante pode ser classificado como autólogo, quando o paciente recebe as células-tronco da sua própria medula, coletadas em momento oportuno antes da imunossupressão e congeladas, para que sejam transplantadas novamente, singênico quando é realizado entre gêmeos monozigóticos e desta forma há a histocompatibilidade idêntica, ou alogênico quando envolve um doador de origem desconhecida com composição genética semelhante, podendo ser parente ou não (TALITA et al., 2018; SILVA et al., 2021).

Segundo Alves (2012, p. 88), o TCTH se divide em cinco momentos:

- Preparação pré-transplante: Período em que é feita a avaliação médica e isolamento protetor do paciente.
- Regime de condicionamento: Momento em que o paciente é submetido a imunossupressão, com quimioterapia em dose maciça;
- Aspiração, processamento e infusão;
- Enxertamento: Período marcado pela pega da medula;
- Alta hospitalar: Ocorre quando o enxertamento é considerado bem sucedido e não ocorrem complicações.



Em torno de 15 dias antes do transplante, é realizada a coleta das células-tronco do doador, porém é necessário que antes haja a administração do fator estimulador granulocitário (G-SF), que tem o papel de estimular a produção de células tronco e linhagem medular para o sangue periférico. Após 4 dias da administração do estimulador, é possível observar um número elevado de células estaminais livres na circulação. O antígeno marcador da célula tronco é o CD34, podendo este subir para 5% no sangue periférico após medicação mobilizadora. A coleta é realizada quando a contagem de CTH estão acima de 10 células/mL no sangue periférico, e é feita em torno de 3 dias, com o objetivo de obter a meta definida pela Fundação para Acreditação da Terapia Celular Hematopoiética de pelo menos $2,5 \times 10^5$ a $5,0 \times 10^5$ células por peso corporal de cada paciente (COSTA, 2017).

3.4 Reconstituição Imunológica Pós TCTH

O TCTH vem sendo estudado como uma alternativa para o tratamento de pacientes com Esclerose Múltipla agressiva refratária, com objetivo de suprimir a atividade inflamatória do SNC, reprogramar as células autorreativas e melhorar a rede imunorregulatória através da geração de células T regulatórias supressoras (Tregs). (ABRAHAMSSON et al., 2013; ARRUDA, et al., 2016b). Embora o TCTH pareça eficiente na depleção das células T e B, clones específicos ainda podem ser detectados pós transplante, sendo responsável por remissão clínica da doença (ARRUDA et al., 2018). Entretanto estudos demonstram superioridade do TCTH quando comparado com o tratamento convencional (ZOMBRILLI et al., 2019).

No decorrer do período inicial após o transplante, as células reinfundidas sofrem proliferação homeostática repovoando o espaço vago da medula óssea. Células CD34+ mobilizadas da MO reinfundida estimulam o desenvolvimento de novos precursores linfóide e mieloide. Neste período precoce, a função tímica é reduzida enquanto que a MO assume o papel de reconstituir rapidamente o acervo de neutrófilos, monócitos, eosinófilos, células dendríticas, células NK e células B. Ao longo do tempo as células reinfundidas repovoam o timo e promovem a produção de células T virgens auto tolerantes aumentando o repertório de TCR. Ao mesmo tempo ocorre geração de novas Tregs naturais que contribuem para a auto tolerância (ARRUDA et al., 2016b).

Farge et al. (2005, p.1561) avaliou a reconstituição imunológica de pacientes com Esclerose Sistêmica submetidos ao TCTH, e observaram que as células NK (CD3, CD16 e CD56) foram as primeiras a se recuperarem e retornarem a um nível normal. Já em relação as células T, observaram linfopenia persistente em T CD4 em todos os pacientes, em contrapartida uma recuperação mais rápida de T CD8. Foi observado também um atraso na recuperação de T CD3 quando comparado ao TCTH realizado para tumores (FARGE et al., 2005). Foi ainda demonstrado que células B e monócitos retornam rapidamente em cerca de 6 meses após o tratamento (DARLINGTON et al., 2013).

Em estudo realizado em 2018, pesquisadores identificaram a produção sustentada de células B na medula óssea após o transplante, em contrapartida detectaram redução de proliferação destas células no sangue periférico. Estes dois fatos em conjunto indicam que, precocemente



após o transplante, a reconstituição do repertório de Células B se deve principalmente a produção medular e não a clones de células autorreativas que podem ter resistido ao tratamento. Além disso relataram que após o TCTH tanto o timo quanto a medula óssea têm sua função melhorada, sendo os dois importantes para a reconstituição bem-sucedida do sistema imune, contribuindo para a recuperação das populações de Treg e Breg. Mostraram também que a população de Breg permaneceu mais alta do que os valores pré-transplante, por pelo menos 2 anos, visto que em pacientes com Esclerose a maior atividade da doença está relacionada com os baixos níveis de Breg (ARRUDA et al., 2018). Outros vinte e quatro pacientes com EM refratários a terapia de primeira linha foram submetidos ao TCTH e avaliados quanto a reconstituição de células T e B e expressões de genes imunorregulatórios. Foi observado aumento da contagem de Tregs com maior expressão de moléculas imunorreguladoras do primeiro ao segundo ano pós transplante. Segundo os autores, as expressões CTLA-4 e GITR regulam a função Treg e contribuem para o potencial supressor e para a tolerância periférica (ARRUDA, et al., 2015).

Arruda e colaboradores avaliaram a imunidade a longo prazo de 37 pacientes com EM submetidos ao TCTH, onde sugeriram que além do aumento de Tregs, sinalizações inibitórias melhoradas de PD-1 também pode ser um mecanismo imunorregulador que restaura a tolerância imunológica em pacientes com EM, sendo assim, quanto maior os níveis da expressão da molécula PD-1 melhores serão os resultados clínicos. Relataram também que a expansão precoce de CD8+ colabora com um desfecho clínico promissor, visto que o número de células T reguladoras e CD8+ que expressam a PD-1 (ARRUDA et al., 2016a).

Um grupo de pesquisadores em 2005 sugeriu que a supressão da atividade inflamatória que ocorreu após o transplante em um grupo de pacientes com EM, não era em razão da linfopenia persistente, mas sim devido a mudanças imunológicas que resultavam em um novo compartimento de células T (ARRUDA et al., 2016b). Seus resultados foram confirmados em nova pesquisa realizada com 25 pacientes submetidos ao TCTH, onde utilizando técnicas de sequenciamento, evidenciaram o surgimento de um novo repertório de TCR. Neste mesmo estudo, pacientes não respondedores ao tratamento apresentaram uma baixa diversidade de TCR, sugerindo que a remissão clínica está relacionada a geração de um novo sistema imunológico mais auto tolerante (MURARO, et al., 2014). Darlington et al. (2013, p.47) também relataram a restauração de um repertório diverso de TCR em um grupo de 14 pacientes após 12 meses do transplante. Apesar destes fatos, Arruda et al. (2016a, p.14) observou que o grupo não progressão apresentou períodos mais longos de linfopenia em comparação ao grupo progressão, sugerindo que a linfopenia de longo prazo também colabora com melhores resultados clínicos.

Uma distribuição anormal do repertório de TCR caracterizada por expansão de clones de células T, foi detectada em 4 pacientes antes do transplante e persistiu por vários meses pós TCTH, melhorando somente 12 meses depois. Achados similares foram observados em outros 4 pacientes, onde a distribuição anormal de TCR persistiu por 6 meses, melhorando a sua diversidade dois anos após o transplante. Essa distribuição anormal de TCR que persiste após o TCTH indica uma



propagação de subconjuntos de células T, que resistiram a imunossupressão, assim como células T autorreativas. porém mais tarde com o rebote tímico o repertório de diversidade TCR se eleva. Essa mudança, no caso de doenças autoimunes, reflete a normalização do sistema imunológico que antes era distorcido e passa para uma distribuição que é observada em um sistema imune saudável (ARRUDA et al., 2016b).

Pequenas moléculas de RNA, chamados de miRNAs, são responsáveis por modular a expressão de genes codificadores de proteínas e estão relacionados com a regulação da imunidade, mais especificamente na ativação de células T. A desregulação de miRNA tem sido relacionada a EM como um biomarcador da doença, estando relacionada a inflamação autoimune mediada pelas células T. Essas moléculas também estão relacionadas com o controle da função Treg e da expressão de FOXP3 sendo esta importante para a autotolerancia imunológica (ARRUDA, et al., 2015). Em estudo Arruda et al. (2015, p.380) demonstrou que o TCTH promove downregulation persistente das moléculas de miRNAs relacionados a EM além de aumentar a expressão dos seus genes alvos.

Darlington et al. (2013, p.23) relataram o ressurgimento de células T autorreativas funcionais em todos os pacientes estudados, sugerindo que o conjunto de células T CD4 Th17 e Th1/Th17, bem como células T CD8+ Tc17 são relevantes para a recidiva da doença. Estudos com animais, também têm implicado Th1 e Th17 como mediadores de nova atividade da EM. Alguns autores ainda apoiam a ideia de que células T pró-inflamatórias que transitam da periferia do SNC são reativadas e podem contribuir para recidiva. Em contrapartida, a redução da atividade de doença observada nos pacientes estudados pode estar relacionada com a limitada capacidade de migração de células T patogênicas para o SNC após o transplante (DARLINGTON et al., 2013).

Conclusão

Independente de os clones autorreativos persistirem no sistema imunológico reconstituído, o TCTH deve ser considerado como estratégia terapêutica para doenças autoimunes graves, incluindo a Esclerose Múltipla. Através de muitos estudos ficou evidente que a terapia reduz drasticamente o repertório de células autorreativas em um volume muito maior do que a imunossupressão de baixa dose usada normalmente, suprimindo a resposta inflamatória no SNC. No entanto, é essencial uma melhor compreensão dos eventos subjacentes ao processo para desenvolvimento de intervenções imunológicas mais específicas e obtenção de melhores resultados clínicos a longo prazo.

Referências

- ABDEIHAY, Eliana S. F. W. et al.; Hematopoietic stem cells: Expansion and perspectives for therapeutic use. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 31 (1): 2-8, 2009.
- ABRAHAMSSON S.V. et al.; Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis, *Brain*, 136: 2888-2903, 2013.



- ALVES, Roberta P. et al.; Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas e Qualidade de Vida Após Alta Hospitalar. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 13 (1): 87-99, 2012.
- ARRUDA L.C.M. et al.; Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. *Bone Marrow Transplant.*, 50 (3): 380-389, 2015.
- ARRUDA L.C.M. et al.; Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol.*, 169: 47-57, 2016a.
- ARRUDA L.C.M. et al.; Resetting the immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Curr Res Transl Med.* 64 (2): 107-113, 2016b.
- ARRUDA L. C. M. et al.; Immune rebound associates with a favorable clinical response to autologous HSCT in systemic sclerosis patients. *Blood Adv*, 2 (2): 126-141, 2018.
- BOTTEGA, Angelita B.; SERAFIN, Marisa B.; Células-tronco Adultas no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo I: Uma Revisão de Literatura. *Ver. Saúde (Santa Maria)*, 44(1): 1-9, 2018.
- COSTA, Rafaela A. M. S. Transplante autólogo de células tronco para a Esclerose Múltipla. Monografia (Graduação) Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – Centro Universitário de Brasília, 2017.
- DARLINGTON P.J. et al.; Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation, *Ann Neurol*, 73: 341-354, 2013.
- ERRANTE, Paolo R.; FERRAZ, Renato R. N.; RODRIGUES, Francisco S. M.; Esclerose Múltipla: Tratamento Farmacológico e Revisão de Literatura. *Ver. UNILUS Ensino e Pesquisa*, 13 (30): 105- 117, 2016.
- FARGE D. et al.; Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 52 (5): 1555-1563, 2005.
- LOPES, J.; MACIEL, D. R. K.; Abordagem Fisioterapêutica da Hiperatividade Detrusora na Esclerose Múltipla: Revisão de Literatura. *Ver. Neurociências*, 20 (1): 153-161, 2012.
- MATIAS, Danielle P. et al.; Ethics In The Use Of Stem Cells: Literature Review. *Rube UEPG Appl. Soc. Sci.*, 25 (2): 25-32, 2019.
- MURARO P.A. et al.; T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest.*, 124: 1168–1172, 2014.
- ROCHA, Aline S. et al.; Considerações sobre células-tronco Embrionárias. *Vet. e Zootec*, 19 (3): 303- 313, 2012.
- SILVA, Diego et al.; Narrative Review About Psychological Assessment in Hematopoietic Stem Cell Pre-transplant Patients. *Brazilian Journal of Development.* 7 (2): 16048-16069, 2021.
- SOUZA, Sara V. G. et al.; Administration of methylprednisolone in multiple sclerosis: systematic literature review. *Brazilian Journal al Development.*, 7 (3): 21889-21904, 2021.
- TALITA W.B.F. et al.; Reações adversas no dia zero do transplante de células-tronco hematopoiéticas: Revisão integrativa. *Ver. Gaúcha Enferm.* 39: 2018.
- ZOMBRILLI A.F. et al.; Virtual learning object in hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Rev Bras Enferm*, 72 (4): 997-1000, 2019.
- ZORZANELLI, Rafaela T. et al.; Pesquisa com Células-Tronco no Brasil: A Produção de um Novo Campo Científico. *História, Ciências, Saúde*, 24 (1): 129-144, 2017.