

ROSA CABRAL

**Modelo experimental de doença pulmonar intersticial fibrosante
associado à terapia celular utilizando células mononucleares de
medula óssea.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de
Doutorado em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

Orientadora:

Prof^a.Dr^a.Maria Angelica Miglino

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RESUMO

CABRAL, R. **Modelo experimental de doença pulmonar intersticial fibrosante associado à terapia celular utilizando células mononucleares de medula óssea.** [Fibrotic interstitial pulmonary disease: experimental model and bone marrow mononuclear cell therapy]. 2007. f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Doenças pulmonares intersticiais fibrosantes são doenças que afetam homens, mulheres e crianças, tem prognóstico ruim e os pacientes possuem sobrevida estimada entre 3 e 5 anos após a confirmação diagnóstica, sobretudo os portadores de Fibrose pulmonar idiopática. Estudos recentes demonstram a capacidade das células-tronco em diferenciar-se em diferentes linhagens celulares e diferentes tecidos, como já comprovado em órgãos como coração, fígado, trato gastrointestinal, sistema nervoso e pulmão. Os objetivos deste trabalho foram os de estabelecer a espécie suína como modelo experimental e utilizar a terapia celular experimentalmente como possibilidade de estudo para tratamento das doenças pulmonares intersticiais fibrosantes. Para estabelecer o modelo experimental e induzir a doença nos dois grupos de animais estudados (grupos tratado e controle) foi utilizado sulfato de bleomicina pela via intratraqueal em procedimento único. Após a instalação da doença, os animais dos grupos tratado e controle foram submetidos a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR); um grupo tratado com terapia celular e após noventa dias os dois grupos reavaliados com TCAR antes da eutanásia, totalizando para os dois grupos, cento e oitenta dias de doença instalada. As análises tomográficas mostraram que o tempo para que a doença intersticial seja estabelecida ocorre é de três meses da infusão de bleomicina. As provas histológicas corroboram a viabilidade do modelo testado e as análises imunohistoquímicas sugerem a migração das células mononucleares de medula óssea para os pulmões, bem como a presença de populações celulares que indicariam provável reestruturação do parênquima pulmonar.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante. Bleomicina. Células Mononucleares de Medula Óssea.

ABSTRACT

CABRAL, R. **Fibrotic interstitial pulmonary disease: experimental model and bone marrow mononuclear cell therapy.** [Modelo experimental de doença pulmonar intersticial fibrosante associado à terapia celular utilizando células mononucleares de medula óssea]. 2007. f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Fibrotic Interstitial pulmonary illnesses affect men, women and children, and presents bad prognostic, 3-5 years depending on the diagnostic confirmation, mainly in idiopathic pulmonary fibrosis. Recent studies demonstrate the capacity of the stem cells in differentiating into different cellular lineages and different tissues, as in heart, liver, gastrointestinal, nervous system and lung. The objectives of this study were to investigate the possibility to consider the swine as experimental model of fibrotic pulmonary disease and experimental stem cell therapy. Bleomycin sulphate was injected into the trachea to induce the pulmonary disease in control and treatment groups. High resolution computed scan (TCAR) was carried out in both groups after the confirmation of the disease. The tomographic analyses showed that the interstitial illness was established after three months of the bleomicine infusion. Histologic investigation revealed the viability of the tested model and the imunohistochemical analyses suggest the migration of the mononuclear cells to the lungs, as well as the presence of new cellular populations that would indicate probable reorganization of the pulmonary parenchyma.

Keys-Words: Fibrotic Interstitial Pulmonary Disease. Bleomycin. Bone Marrow Mononuclear cells.

1 INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais fibrosantes tais como as pneumonias intersticiais fibrosantes, a alveolite fibrosante difusa ou criptogênica e até mesmo a fibrose pulmonar, caracterizam-se por enfermidades graves de baixa sobrevida depois de diagnosticadas, sobretudo para os portadores de Fibrose pulmonar idiopática, cuja terapêutica resume-se geralmente ao uso de corticóides e oxigenoterapia suplementar (COTRAN et al., 2000; COTTIN et al., 2004).

Como alguns pacientes não respondem positivamente aos tratamentos disponíveis, o transplante pulmonar representa a última alternativa, difícil, de custo elevado e com pequena probabilidade de sucesso. O índice elevado de rejeição orgânica, associado ao ainda baixo número de órgãos doados, faz do transplante pulmonar uma alternativa de pequeno alcance na Saúde Pública.

A Terapia Celular, amparada nos resultados de estudos recentes que apontam para a sua efetividade na reparação do parênquima pulmonar, surge como uma alternativa promissora para os doentes afetados (KOTTON et al., 2004; NEURINGER ; RANDELL, 2004; LOEBINGER ; JANES, 2007).

Como se trata de transplante autólogo, elimina-se o risco de rejeição e diminui o tempo de recuperação clínica do paciente. Além disso, a coleta das células de medula óssea é uma técnica de baixo nível de complexidade e custo, podendo ser aplicada em ampla escala, reduzindo significativamente os custos de Saúde Pública nestas doenças crônicas. As possibilidades trazidas pela utilização do transplante autólogo de células-tronco podem responder à necessidade de se encontrar melhores alternativas para o tratamento de doenças Intersticiais, constituindo atualmente chance promissora de tratamento, visando melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes afetados.

7 CONCLUSÃO

Em relação ao modelo animal produzido concluímos:

- o mesmo é economicamente viável, do ponto de vista da economia de fármacos anestésicos e oxigênio, pois o procedimento para induzir a doença é único;
- o modelo escolhido permite estudar vários estágios da doença, desde o processo inflamatório inicial do interstício até a apresentação crônica da doença, necessitando para isso, apenas a realização periódica da TCAR;
- é aplicável a várias outras áreas da pesquisa médica, como elaboração de técnicas em ventilação mecânica, estudos de populações celulares migrantes e procura de novos fármacos para tratamento das diversas fases da fisiopatologia das doenças intersticiais fibrosantes.

Em relação a aplicação experimental da Terapia celular verificamos:

- ocorre migração das CMMO para os sítios de injúria, porém não podemos afirmar que tipo de população celular encontra-se no local e em que grau de diferenciação;
- é necessário encontrar em pesquisas futuras, marcadores celulares que tenham propriedades de longa duração e que não interfiram nas fases de diferenciação celular;
- os resultados das análises histológicas e imunohistoquímicas, sugerem reestruturação do parênquima pulmonar, através da observação da diminuição de focos inflamatórios nas áreas injuriadas dos animais do grupo tratado e a contundente sugestão de proliferação de células pulmonares, como exemplo, os pneumócitos tipo II.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, D.; GIORDANO, F. J. "Stem cells" and cardiovascular disease. **Journal Nuclear Cardiology**, EUA, v. 10, p. 412, Agos. 2003.

ALIOTTA J. M.; PASSERO, M.; MEHARG, J.; KLINGER, J.; DOONER, M. S.; PIMENTEL, J. QUESENBERRY, P. J. Stem cell and pulmonary metamorphosis: New concepts in repair and regeneration. **Journal of Cellular Physiology**, v. 204, p. 725-741, Mar. 2005.

BALAZS, G.; NOMA, S.; KHAN, A.; EACOBACCI, T.; HERMAN, P. G. Bleomycin-induced fibrosis in pigs: evaluation with CT. **Radiology**, v.191, n. 1, p. 272, Apr. 1994.

BARAN, C. P.; JONES, S.; NEWLAND, C.; NEWLAND, A. ; BRINGARDNER, B. D.; EZZIE, M. E.; PARINANDI, C.; PARINANDI, N. ; MARSH, C. B.; COLUMBUS, OH. Alveolar Macrophages Play a Primary Role in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis Via the Induction of CCL2. In: INTERNATIONAL CONFERENCE, 2007, San Francisco. **(Anais of International Conference)**. San Francisco - Califórnia: American Thoracic Society, 2007 p. A467.

BARBASH, I. M; CHOURAQUI, P.; BARON, J.; FEINBERG, M. S.; ETZION, S.; TESSONE, A.; MILLER, L.; GUETTA, E.; ZIPORI, D.; KEDES, L. H.; KLONER, R. A.; LEOR, J. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal "stem cells" to the infarcted myocardium. **Circulation**, v. 108, p. 863-868. Agos. 2003.

BECKETT, D.; OLLIFF, J. Non-infectious manifestations of stem cell transplantation. **British Journal of Radiology**, v. 78, p. 272-281. 2005.

BELLINI, A.; MATTOLI, S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. **Journal of Technical Methods and Pathology**, v. 87, p. 858-70. Sep. 2007.

BEREND, N.; FELDSIEN, D.; CEDERBAUMS, D.; CHERNIACK, R. M. Structure-function correlation of early stages of lung injury induced by intratracheal bleomycin in the rabbit. **American Review Of Respiratory Disease**, v. 132, n. 2, p. 589. Sep. 1985.

BOCCHI, E. A.; ISSA, V. S. Transplante celular para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia de Estado de São Paulo**, n. 13, p. 433. Apr. 2003.

CAPLICE, N. M.; GERSH, B. J. Stem cell to repair the heart: a clinical perspective. **Circulation**, v. 92, n. 1, p. 92-96. Sep. 2003.

CARDOSO, F. P.; GONZÁLEZ, J. H.; EZQUERRA, E. A. Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. **Revista Española de Cardiología**. v. 56, n. 10, p. 935-939. Agos. 2003.

CARVALHO, C. R. R. (Ed.). **Ventilação mecânica. Volume I - Básico**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. v.1, 459 p. (Série Clínicas Brasileiras de medicina Intensiva).

CARVALHO, M. E. P.; KAIRALLA, R. A.; CAPELOZZI, V. L.; DEHEINZELIN, D.; SALDIVA, P. H. N.; CARVALHO, C. R. R. Centrilobular Fibrosis: A novel Histological Patterno and Idiopathic Interstitial Pneumonia. **Pathology Research and Practice**, p. 199. 2002.

CEGIELSKI, M.; CALKOSUSKI, I.; DZIEGIEL, P.; ZABEL, M. The search for stem cells of the epithelium in pulmonary alveoli. **Folia Morphologica**, v. 63, n. 2, p. 221-3. May. 2004.

CHIEN, J. W.; MADTES, D. K.; CLARK, J. G. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. **Bone marrow Transplantation**, v. 35, p. 429-435, 2005.

COLETTA, E. N. A. M.; PEREIRA, C. A. C.; FERREIRA, R. G.; RUBIN, A. S.; VILELLA, L. S.; MALHEIROS, T.; STAVALE, J. N. Achados histológicos e sobrevida na Fibrose pulmonar idiopática. **Journal of Pneumology**, v. 29, n. 6, p 58-65, 2003.

COLLARD, H. R.; KING JR., T. E. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. **Archives International of Medicine**, v. 163, p. 17-29, 2002.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. O Pulmão. In: HOBZIK, L. **Robbins- patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 679.

COTTIN, V.; CAPRON, F.; GRENIER P.; CORDIER, J. F. Diffuse idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society, principal clinic-pathological entities and diagnosis. **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 21, n. 2, p. 299-318. Apr. 2004.

DEXTER, T. M.; SPOONCER, E.; VARGA, J.; ALLEN, T. D.; LANOTTE, M. Stromal cells and diffusible factors in the regulation of haemopoietic cell development. In: KILLMAN, SV. A. A.; CRONKITE, E. P.; MULLER-BERAT, C. N. **Haemopoietic stem cells**, Munksgaard, A. BenzoSymposium, Copenhagen: 1983. p. 303-322.

DOONER, M.; CERNY, J.; COLVIN, G.; DEMERS, D.; PIMENTEL, J.; GREER, D.; ABEDI, M.; MCAULIFFE, C.; QUESENBERRY, P. Homing and conversion of murine hematopoietic stem cells to lung. **Blood cells, Molecules, and Diseases**, v. 32, p. 47-5. Aug. 2004.

DUNSMORE, S. E.; SHAPIRO, S. D. The bone-marrow leaves its scar: new concepts in pulmonary fibrosis. **Journal of Clinic Investigation** , v. 113, p. 180-182, Jun. 2004.

EMURA, M. Stem cells of the respiratory tract. **Pediatric Respiratory Reviews** v. 3, p. 36-40. Mar. 2002.

FANFULLA, F.; PEDRAZZOLI, P.; DA PRADA, G. A.; BRUSCHI, C.; DACOSTO, E.; ZAMBELLI, A.; DELLA CUNA, G. R.; RAMPULLA, C. Pulmonary function and complications following chemotherapy and stem cell support in breast cancer. **European Respiratory Journal**, v. 15, p. 56-61, Feb. 2000.

FINE, A. Marrow cells as progenitors of lung tissue. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 32, p. 95-96, Jul. 2004.

GHARAEI-KERMANI, M.; GYETKO, M. R.; HU, B.; PHAN, S. H. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cell in the lung parenchyma and implications for therapy. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 5, p. 819-41, Mar. 2007.

GRANDE, N. R.; PEÃO, M. N. D.; SA, C. M.; AGUAS, A. P. Lung Fibrosis induced by Bleomycin: structural changes and overview of recent advances. **Scanning Microscopy**, v. 12, n. 3, p. 487-494, May. 1998.

GROSS, T. J.; HUNNINGHAKE, G. W. Idiopathic pulmonary fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 517-524, Jul. 2001.

GUERMAZI, A.; ESPEROU, H.; SELIMI, F.; GLUCKMAN, E. Imaging of diffuse metastasis and dystrophic pulmonary calcification in children after hematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Radiology**, v. 78, p. 708-713, Apr. 2005.

HASHIMOTO, N.; JIN, H.; LIU, T.; CHENSUE, S. W.; PHAN, S. H. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. **Journal of Clinic Investigation**, v. 113, p. 243-252, Oct. 2004.

HOYLES, R. K.; KHAN, K.; SHIWEN, X.; LINDAHL, G. E.; LEONI, P.; BOIS, R. M. ; WELLS, A. U.; BLACK, C. M.; ABRAHAM, D. J.; DENTON, C. P. Alveolar epithelial cell injury induces lung fibrosis in a novel mouse model of systemic sclerosis. In: INTERNATIONAL CONFERENCE, 2007, San Francisco. (**Anais of International Conference**). San Francisco - Califórnia: American Thoracic Society, 2007. p. A966.

IZUMO, T.; KONDO, M.; NAGAI, A. Cysteinil-leukotriene 1 receptor antagonist attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. In: INTERNATIONAL CONFERENCE, 2007, San Francisco. (**Anais of International Conference**). San Francisco - Califórnia: American Thoracic Society, 2007. p. A467.

KASPER, M.; BIERHAUS, A.; WHYTE A.; BINNS, R. M.; SCHUH, D.; MULLER, M. Expression of CD454 isoforms during Bleomycin-or radiation-induced pulmonary fibrosis in rats and mini-pigs. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 105, p. 230, Mar. 1996.

KASPER, M.; FULLER, S. D.; SCHUH, D., MULLER, M. Immunohistological detection of the beta subunit of prolyl 4- hydroxylase in rat and mini pig lungs with radiation-induced pulmonary fibrosis. **Virchows Archiv: an International Journal of Pathology**, v. 425, p. 519, 1994.

KATSURAGAWA, S.; DOI, K.; NAKAMORI, N.; MACMAHON, H. Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography: effect of digital parameters on the accuracy of computerized analysis of interstitial disease in digital chest radiographs. **Medical Physics**, v. 17, n.1, p. 78. Jan-Feb. 1990.

KING JR, T. E., SCHWARTZ, M. I.; BROWN, K. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathology and mortality. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, p. 1025-1032. Sep. 2001.

KOTLOFF, R. M.; AHYA, V. N.; CRAWFORD, S. W. Pulmonary complications of solid organ and Hematopoietic stem cell transplantation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.170, p. 22-48, Aug. 2004.

KOTTON, D. N.; MA, B. Y.; CARDOSO, W. V.; SANDERSON, E. A.; SUMMER, R. S.; WILLIAMS, M. C.; FINE, A. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. **The Company of Biologists Limited – Development**, v. 128, p. 5181-5188, 2001.

KOTTON, D. N.; SUMMER, R.; FINE, A. Lung stem cells: New paradigms. **Experimental Hematology**, v. 32p. 340-343, May. 2004.

LOEBINGER, M. R.; JANES, S. M. Stem cells for lung disease. **American College of Chest Physicians**, v. 132, n. 1, p. 279-285, Nov. 2007.

LYNCH, D. A.; GODWIN, J. D.; SAFRIN, S.; STARKO, K. M.; HORMEL, P.; BROWN, K. K.; RAGHU, G.; KING JR, T. E.; BRADFORD, W. Z.; SCHWARTZ, D. A.; WEBB, W. R. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172. p. 488-493, May. 2005.

LYNCH, D. A.; TRAVIS, W. D.; MÜLLER, N. L.; GALVIN, J. R., HANSELL, D. M.; GRENIER, P. A.; KING JR, T. E. Idiopathic interstitial pneumonias : CT features. **Radiology**, v. 236, n. 1, p. 45-51, Jul. 2005.

MANOURY, B.; NENAN, S.; LECLERC, O.; GUENON, I.; BOICHOT , E.; PLANQUOIS, J. M.; BERTRAND, C. P. ; LAGENTE, V. The absence of reactive oxygen species production protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. **Respiratory Research**, v. 6, n. 11, p. 1465-9921, Jan. 2005.

MC CULLOUGH, B.; COLLINS, J. F.; JOHANSON JR., W. G.; GROVER, F. L. Bleomycin-induced diffuse interstitial pulmonary fibrosis in baboons. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 61, p. 79-88, Jan. 1978.

MOELLER, A.; ASKL, K.; WARBURTON D.; GAULDIE J.; KOLB M. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? **International Journal of Biochemistry Cell Biology**, v. 3, p. 68-71. Aug. 2007.

MÜLLER, N. L.; FRASER ; R. S. ; COLMAN, N. ; PARÉ, P. D. Radiologic diagnosis of diseases of the chest. **Philadelphia**: WB Saunders, 2001.

MÜLLER, N. L.; MILLER, R. R. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part I. **American Review Of Respiratory Disease**, v. 142, p. 1206-15, 1990.

MYRE, M.; ALLARD, S.; BERNARD, C.; MARTIN, R. R. Clinical, functional and pathological correspondence in early stage idiopathic pulmonary fibrosis: evidence for small airway obstruction 1-2. **Respiration**, v. 53, n. 3, p. 186. 1998.

NEURINGER, I. P.; RANDELL, S. H. Stem cell and repair of lung injuries. **Respiratory Research**, v. 5, n. 6, p. 89-95, Jul. 2004.

ORLIC, D. The strength of plasticity: stem cells for cardiac repair. **International Journal of Cardiology**, v. 95, S. 1, p. S16-S19, Jun. 2004.

ORTIZ, L. A.; GAMBELLI, F.; MCBRIDE, C.; GAUPP, D.; BADDOO, M.; KAMINSKI, N.; PHINNEY, D. G. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 14, p. 8407-8411, Jul. 2003.

OTTO, W. R. Lung epithelial stem cells. **Journal of Pathology**, v. 197, n. 4, 527-35, Jul. 2002.

PARRA, E. R.; DAVID, Y. R.; COSTA, L. R. S.; AB'SABER, A.; SOUSA, R.; KAIRALLA, R. A.; CARVALHO, C. R. R. Heterogeneous Remodeling of lung vessels in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Lung**, v. 183, p. 291-300, Feb. 2005

POULSON, R.; ALISON, M. R.; FORBES, S. J.; WRIGHT, N. A. Adult stem cell plasticity. **Journal of Pathology**, v. 197, p. 441-456, Jul. 2002.

ROJAS, M.; XU, J.; WOODS, C. R.; MORA, A. L.; SPEARS, W.; ROMAN, J.; BRIGHAM, K. L. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the

injured lung. **American journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 33, p. 145-152, May. 2005.

SARMENTO-LEITE, R.; DOHMANN, H. F. Uso das células- tronco aplicado à cardiologia. **Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Ano XIII, n. 03, p.35-47, 2004.

SCOTT, J. D.; ENGLUND, J. A.; MYERSON, D.; GEBALLE, A. P. Influenza a pneumonia presenting as progressive focal infiltrates in a stem cell transplant recipient. **Journal of Clinical Virology**, v. 31, p. 96-99, Mar. 2004.

SILVA, C. I. S.; MÜLLER, N. L. Modelo de Interpretação da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução no Diagnóstico Diferencial das Doenças Intersticiais Crônicas. **Revista de Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 2, p. 125-132, 2005.

SIMINIAK, T.; KURPISZ, M. Myocardial replacement therapy. **Circulation**, v. 108, n. 10, p 1171. Jul. 2003.

SUEBLINVONG, V.; SURATT, B. T.; WEISS, D. J. Novel therapies for the treatment of cystic fibrosis: new developments in gene and stem cell therapy. **Clinics in Chest Medicine**, v. 28, n. 2, p. 379, Jun. 2007.

TABATA, C.; TABATA, R.; KADOKAWA, Y.; HISAMORI, S.; TAKAHASHI, M.; MISHIMA, M.; NAKANO, T.; KUBO, H. Thalidomide prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. **Journal of Immunology**, v. 1; n. 179, 714, Fev. 2007. (Supplement,1).

TOMITA, S.; LI, R.; WEISEL, R. D.; [MICKLE, D. A.](#); [KIM, E. J.](#); [SAKAI, T.](#); [JIA, Z. Q.](#) Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged Herat function. **Circulation**, n.100, p. II247-II256, Dez. 1999.

VOLTZ, J. W.; CARD, J. W.; CAREY, M. A.; DeGRAFF, L. M.; FLAKE, G. P.; BONNER, J. C.; KORACH, K. S.; ZELDIN, D. C. Sex differences in lung function following bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. In: INTERNATIONAL CONFERENCE. 2007, San Francisco. (**Anais of International Conference**). San Francisco - Califórnia: American Thoracic Society, 2007. p. A466.

WANG, G.; BUNNELL, B. A.; PAINTER, R. G.; BRESILO, T.; LANSON JR, N. A.; SPEES, J. L.; BERTUCCI, D.; WEISS, D. J.; VALENTINE, V. G.; PROCKOP, D. J.; KOLLS, J. K. Adult stem cell from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: Potential therapy for cystic fibrosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 1, p. 22-25, 2005.

WATT, S. M. Stem cell plasticity. **British Journal of Hematology**, v. 122, p. 877-891, Set. 2003.

WEBB, W. R.; MÜLLER, N. L.; NAIDICH, D. **High-resolution CT of the lung**. USA: Ed. Lippincott-Raven Press, 2000. p. 43-57.

XU, Y. D.; HUA, J.; BEHZAD, H.; LIU, X.; KHALIL, N. CD36 93-110 Peptide Inhibits the Release of Active Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF-beta1) from Explanted Rat Lungs Treated with Bleomycin. In: INTERNATIONAL CONFERENCE, May, 2007, san Francisco. **Anais of International Conference**, San Francisco - Califórnia: American Thoracic Society, 2007. p. A466.

YAMADA, M.; KUBO, H.; KOBAYASHI, S.; ISHIZAWA, K.; NUMASAKI, M.; UEDA, S.; SUZUKI, T.; SASAKI, H. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide- induce lung injury. **The journal of Immunology**, v. 172, p.1266-1272, Oct. 2004.

YLER, S.; JONES, D.; BRIGHAM, K. L.; ROJAS, M. Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice is Associated with na Oxidized Redox-State of GSH/GSSG and Cys/CySS in Plasma. In: INTERNATIONAL CONFERENCE, 2007, San Francisco. (**Anais of International Conference**). San Francisco - Califórnia: American Thoracic Society, 2007. p. A467.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Células-tronco, a nova fronteira de medicina.** São Paulo: Ed. Atheneu. 2006. p. 3-4.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)