

POLILAMININA NA REGENERAÇÃO NEURAL: MECANISMOS MOLECULARES, MODULAÇÃO DA NEUROPLASTICIDADE E POTENCIAL TRANSLACIONAL EM LESÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Polylaminin in Neural Regeneration: Molecular Mechanisms, Modulation of Neuroplasticity, and Translational Potential in Central Nervous System Injuries

Dilson Machado Vieira Junior¹, Halley Ferraro Oliveira²,

José Songlei da Silva Rocha³

E-mail correspondente: dilsonmachado@outlook.com

Data de publicação: 11 de Março de 2026

DOI:10.55703/27644006060114

RESUMO

As lesões do sistema nervoso central representam um dos maiores desafios da neurociência regenerativa, em razão da limitada capacidade de reparo do tecido neural, da formação de um microambiente pós-lesional inibitório e da complexidade dos mecanismos envolvidos na recuperação funcional. Nesse contexto, a polilaminina tem emergido como uma estratégia promissora por atuar como matriz extracelular bioativa capaz de favorecer regeneração neural, plasticidade adaptativa e remodelamento tecidual. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, as evidências científicas sobre o papel da polilaminina na regeneração neural, com ênfase em seus mecanismos moleculares, sua influência sobre a neuroplasticidade e seu potencial translacional em lesões do sistema nervoso central. A busca foi realizada na base PubMed/MEDLINE, com rastreamento manual complementar, incluindo estudos experimentais e translacionais relacionados à polilaminina e a estratégias convergentes baseadas em laminina, integrinas, peptídeos bioativos e biomateriais funcionalizados. Os achados demonstraram que a polilaminina apresenta bioatividade superior à laminina não polimerizada em modelos experimentais, promovendo adesão celular, neuritogênese, crescimento axonal e melhora funcional. Observou-se, também, que vias mediadas por $\beta 1$ -integrina, integrin-linked kinase e modulação da resposta glial desempenham papel central nos efeitos regenerativos associados a essa matriz. Estudos com hidrogéis, nanofibras, scaffolds e sistemas bioinspirados em laminina reforçaram o potencial translacional dessas abordagens, sobretudo na criação de nichos permissivos à regeneração e à reorganização funcional do tecido lesionado. Conclui-se que a polilaminina constitui uma plataforma biologicamente plausível e experimentalmente promissora para a neuroregeneração no sistema nervoso central, embora a literatura ainda permaneça predominantemente pré-clínica e demande estudos mais padronizados e translacionais para validação terapêutica.

Palavras-chave: Polilaminina; Regeneração neural; Neuroplasticidade; Sistema nervoso central.

ABSTRACT

Central nervous system injuries remain one of the greatest challenges in regenerative neuroscience due to the limited repair capacity of neural tissue, the development of an inhibitory post-injury microenvironment, and the complexity of the mechanisms involved in functional recovery. In this context, poly laminin has emerged as a promising strategy by acting as a bioactive extracellular matrix capable of promoting neural regeneration, adaptive plasticity, and tissue remodeling. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the scientific evidence on the role of poly laminin in neural regeneration, with emphasis on its molecular mechanisms, its influence on neuroplasticity, and its translational potential in central nervous system injuries. The search was performed in PubMed/MEDLINE, with complementary manual tracking, including experimental and translational studies related to poly laminin and convergent strategies based on laminin, integrins, bioactive peptides, and functionalized biomaterials. The findings showed that poly laminin exhibits greater

bioactivity than non-polymerized laminin in experimental models, promoting cell adhesion, neuritogenesis, axonal growth, and functional improvement. It was also observed that pathways mediated by β 1-integrin, integrin-linked kinase, and modulation of the glial response play a central role in the regenerative effects associated with this matrix. Studies involving hydrogels, nanofibers, scaffolds, and laminin-inspired systems reinforced the translational potential of these approaches, particularly in creating permissive niches for regeneration and functional reorganization of injured tissue. It is concluded that poly laminin constitutes a biologically plausible and experimentally promising platform for neuroregeneration in the central nervous system, although the current literature remains predominantly preclinical and still requires more standardized and translational studies for therapeutic validation.

Keywords: Poly laminin; Neural regeneration; Neuroplasticity; Central nervous system.

INTRODUÇÃO

As lesões do sistema nervoso central (SNC), especialmente aquelas que acometem a medula espinhal e o encéfalo, permanecem entre os maiores desafios da neurociência translacional e da medicina regenerativa, em razão da limitada capacidade intrínseca de reparo do tecido nervoso maduro, da formação de um microambiente pós-lesional hostil e da complexidade estrutural e funcional dos circuitos neurais afetados [1,8,11]. Após

a injúria, instala-se uma cascata patológica caracterizada por inflamação, morte celular, desmielinização, remodelamento da matriz extracelular, ativação glial reativa e deposição de moléculas inibitórias do crescimento axonal, como proteoglicanos de sulfato de condroitina, que restringem a regeneração e comprometem a restauração funcional [8,9,11,20]. Nesse contexto, a busca por estratégias capazes

de modular o nicho lesional, favorecer plasticidade adaptativa e estimular regeneração estrutural tem se consolidado como prioridade científica internacional [12-18].

A matriz extracelular neural exerce papel central nesse processo, não apenas como suporte estrutural, mas também como plataforma bioativa que regula adesão celular, migração, diferenciação, sobrevivência e extensão neurítica por meio da interação com receptores de superfície, especialmente integrinas [7-10]. Entre seus componentes, a laminina destaca-se como uma glicoproteína essencial das membranas basais, amplamente reconhecida por sua capacidade de promover crescimento axonal, organização citosquelética e sinalização pró-regenerativa em diferentes populações neurais [7,10,15,21]. Estudos experimentais demonstram que substratos ricos em laminina ou funcionalizados com epítomos bioativos derivados dessa molécula, como IKVAV, favorecem adesão de células-tronco neurais, brotamento axonal, migração de neuroblastos e remodelamento do ambiente pós-lesão, tanto em modelos de injúria encefálica quanto em lesão medular [12-21].

Nos últimos anos, a polilaminina, forma polimérica da laminina obtida a partir de sua auto-organização supramolecular, emergiu como uma abordagem particularmente promissora dentro desse campo. Diferentemente da laminina em sua forma não polimerizada, a polilaminina apresenta arquitetura tridimensional própria, maior complexidade topográfica e propriedades bioativas que parecem intensificar a interação célula-matriz e ampliar respostas neuritogênicas e regenerativas [1-4]. Evidências experimentais indicam que a polilaminina favorece espalhamento celular, proliferação, formação de neuritos e estabilidade estrutural do substrato biológico, sugerindo que sua organização molecular não apenas preserva, mas potencializa funções clássicas da laminina no reparo neural [2-4]. Em modelo de lesão medular em roedores, a administração de polilaminina promoveu melhora funcional e crescimento axonal através da área lesionada, configurando uma das evidências diretas mais relevantes de seu potencial terapêutico no SNC [1].

Do ponto de vista mecanístico, os efeitos regenerativos associados à polilaminina e a outras estratégias baseadas em laminina parecem envolver a ativação de vias mediadas por β 1-

integrina, integrin-linked kinase, quinases intracelulares e moduladores do citoesqueleto, influenciando desde a migração de células-tronco neurais até o controle da astrogliosis e da resposta cicatricial [7-10]. Além disso, trabalhos recentes mostram que biomateriais funcionalizados com sinais laminínicos podem reduzir cicatriz fibrosa, favorecer reorganização tecidual, ampliar a plasticidade de fibras serotoninérgicas e criar nichos permissivos para integração celular e extensão de neuritos [11-14,18-20]. Esses achados reforçam a noção de que a regeneração neural depende não apenas da reposição celular ou da administração de fatores tróficos isolados, mas da reconstrução inteligente de um microambiente bioquímico e biomecânico capaz de reorientar a resposta do tecido lesionado [12,13,16,18,20].

Paralelamente, o avanço da engenharia de biomateriais tem ampliado o interesse por plataformas translacionais que incorporem laminina, polilaminina ou peptídeos laminínicos em hidrogéis, nanofibras, filmes e scaffolds multifuncionais, destinados a aumentar retenção celular, guiar migração, sustentar sobrevivência neuronal e estimular reconexão de circuitos lesionados [5,12-18,21-26]. Modelos

experimentais em cérebro e medula espinhal demonstraram que esses sistemas podem atuar como matrizes instrutivas, favorecendo reparo tecidual, brotamento axonal e desempenho funcional em diferentes graus [12-18,21-25]. De modo particularmente relevante, a aplicação de uma terapia baseada em laminina em cães com lesão medular crônica representa um passo importante em direção à translação, por aproximar a investigação de cenários biológicos mais complexos e clinicamente desafiadores [6].

Apesar desses avanços, a literatura ainda se apresenta fragmentada. A evidência diretamente centrada na polilaminina permanece mais restrita quando comparada ao volume mais amplo de estudos sobre laminina, epítomos bioativos e biomateriais bioinspirados. Isso torna necessária uma análise integrativa capaz de reunir, comparar e interpretar criticamente os achados disponíveis, esclarecendo tanto os mecanismos moleculares implicados quanto a real dimensão do potencial translacional dessa estratégia no tratamento de lesões do SNC [1-6,12-26]. Nesse sentido, a presente revisão integrativa tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre o papel da polilaminina na regeneração neural, com

ênfase em seus mecanismos moleculares translacionais em lesões do sistema de ação, sua influência sobre a nervoso central. neuroplasticidade e suas perspectivas

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, conduzida com o objetivo de sintetizar criticamente as evidências científicas sobre o papel da polilaminina na regeneração neural, com ênfase em seus mecanismos moleculares, sua influência sobre a neuroplasticidade e seu potencial translacional em lesões do sistema nervoso central. A condução metodológica foi baseada no referencial de revisão integrativa proposto por Whitemore e Knafl, que compreende as etapas de identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos estudos e apresentação da síntese, e o processo de seleção e descrição dos achados foi estruturado de modo compatível com as recomendações do PRISMA 2020 para maior transparência no relato. [27,28]

A questão norteadora da revisão foi definida da seguinte forma: quais são as evidências disponíveis acerca da polilaminina e de estratégias baseadas em laminina na regeneração neural, nos mecanismos moleculares relacionados à modulação da neuroplasticidade e nas perspectivas translacionais para o tratamento de lesões do sistema nervoso central? A formulação da pergunta considerou o eixo conceitual composto por matriz extracelular neural, laminina polimerizada, reparo neural, lesão medular, lesão encefálica, plasticidade axonal e biomateriais bioinspirados. [27]

A busca bibliográfica estruturada foi realizada prioritariamente na base **PubMed/MEDLINE**, por sua relevância para a indexação de literatura biomédica e neurocientífica, sendo complementada por rastreamento manual das listas de referências dos estudos elegíveis, com a finalidade de identificar artigos adicionais de alta pertinência temática. Foram utilizados descritores e combinações booleanas em inglês, compatíveis com a terminologia predominante da literatura internacional, incluindo: “polylaminin”, “polyLM”, “polymerized laminin”, “laminin”, “laminin-derived peptide”, “IKVAV”, “neural regeneration”, “neuroplasticity”, “spinal cord injury”, “brain injury”, “central nervous system”, “neural stem cells”, “integrin”, “hydrogel” e

“scaffold”. As estratégias de busca foram ajustadas para ampliar sensibilidade e especificidade, priorizando estudos experimentais, translacionais e mecanísticos diretamente relacionados ao tema central da revisão. [28]

Foram considerados elegíveis artigos originais experimentais, translacionais ou mecanísticos, publicados em periódicos científicos indexados, com texto rastreável e conteúdo diretamente relacionado à polilaminina ou, de forma convergente, à laminina e seus epítomos bioativos em processos de regeneração neural no SNC. Foram incluídos estudos envolvendo modelos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, desde que abordassem pelo menos um dos seguintes desfechos: crescimento neurítico, brotamento axonal, migração celular, diferenciação neural, modulação da resposta glial, redução de cicatriz, reorganização do microambiente pós-lesão ou recuperação funcional associada à regeneração neural. Também foram admitidos estudos translacionais com biomateriais funcionalizados com sinais laminínicos quando apresentavam pertinência inequívoca ao eixo conceitual da revisão. [27]

Foram excluídos artigos sem aderência temática ao foco neuroregenerativo, estudos exclusivamente periféricos sem aplicabilidade conceitual ao SNC, publicações não rastreáveis, relatos sem descrição metodológica suficiente, documentos duplicados e trabalhos cujo conteúdo se restringia a aspectos bioquímicos ou estruturais dissociados de qualquer interface com reparo neural, neuroplasticidade ou translação terapêutica. Quando estudos periféricos apresentavam relevância mecanística ou de engenharia biomaterial claramente relacionada ao racional da polilaminina, sua inclusão foi considerada de forma complementar e interpretada criticamente na síntese final, sem equipará-los ao mesmo nível de evidência dos estudos centrais em SNC. [27,28]

Após a busca inicial, os registros recuperados foram submetidos à triagem por leitura de títulos e resumos, seguida de análise de elegibilidade pelo conteúdo integral quando necessário. Em seguida, foi realizada uma seleção final orientada pela aderência ao objetivo da revisão, resultando em uma base analítica composta por estudos nucleares sobre polilaminina e por estudos convergentes sobre laminina, epítomos laminínicos, integrinas e scaffolds bioinspirados aplicados ao reparo do SNC. Essa estratégia foi adotada porque a literatura estritamente centrada em polilaminina ainda é quantitativamente mais restrita do que a literatura mecanística e translacional sobre o

eixo laminina–regeneração neural, sendo cientificamente mais apropriado interpretar o tema a partir de um núcleo direto cercado por evidências convergentes de suporte. [27]

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando autor, ano de publicação, modelo experimental, tipo de intervenção, alvo biológico principal, mecanismos moleculares investigados, desfechos estruturais e funcionais, principais resultados e contribuição do estudo para o tema da revisão. Posteriormente, os artigos foram organizados em eixos temáticos para síntese interpretativa: evidência direta da polilaminina no reparo neural; mecanismos moleculares associados à interação laminina–integrinas e modulação da resposta glial; neuroplasticidade e crescimento axonal em microambiente inibitório; e potencial translacional de biomateriais laminínicos em lesões do SNC. [27]

A análise dos estudos ocorreu por síntese narrativa integrativa, com comparação crítica entre modelos, intervenções, vias moleculares e desfechos observados. Considerou-se, na interpretação dos achados, a hierarquia relativa da evidência, distinguindo-se os estudos diretamente centrados em polilaminina daqueles que fornecem suporte mecanístico ou translacional indireto por meio de laminina, IKVAV, hidrogéis, nanofibras e scaffolds funcionais. Essa diferenciação foi adotada com o intuito de preservar rigor conceitual e evitar superestimação do volume de evidência direta disponível sobre polilaminina no SNC. [27,28]

RESULTADOS

A síntese dos estudos incluídos evidenciou que a literatura sobre polilaminina aplicada à regeneração neural no sistema nervoso central se organiza em quatro eixos científicos principais: evidência direta da polilaminina no reparo neural; mecanismos moleculares relacionados à interação matriz extracelular–integrinas e à modulação da resposta glial; neuroplasticidade e crescimento axonal

em ambiente pós-lesional inibitório; e potencial translacional de biomateriais laminínicos e scaffolds bioinspirados para lesões encefálicas e medulares. Em conjunto, os achados mostram que a polilaminina ocupa posição promissora como matriz bioativa, mas que a maior densidade da evidência ainda se concentra em estudos convergentes com laminina, peptídeos laminínicos e plataformas biomateriais que mimetizam

seus sinais biológicos [1-26]. A tabela 1, polilaminina aplicada à regeneração mostra a síntese dos principais estudos da neural no sistema nervoso central.

Tabela 1. Síntese dos principais estudos incluídos na revisão

Eixo temático	Estudos representativos	Modelo	Principais achados	Relevância para a revisão
Evidência direta da polilaminina	Menezes et al. [1]; Hochman-Mendez et al. [2-4]	Lesão medular em roedores; culturas neurais	Melhora funcional, crescimento axonal, maior espalhamento celular, neuritogênese e bioatividade superior à laminina não polimerizada	Sustenta a polilaminina como matriz bioativa com potencial regenerativo direto
Mecanismos moleculares	Pan et al. [7]; North et al. [8]; Tan et al. [9]; Prestoz et al. [10]	Células-tronco neurais, modelos de SCI e ensaios in vitro	Participação de $\beta 1$ -integrina, ILK, modulação de BMP, migração celular e atenuação de astrogliosis	Explica como sinais derivados de laminina podem reprogramar o nicho lesional
Neuroplasticidade e brotamento axonal	Hawthorne et al. [11]; Tysseling-Mattiace et al. [12]; Tysseling et al. [13]	Lesões do SNC em roedores	Redução de gliose, aumento de oligodendrócitos, alongação axonal e plasticidade de fibras serotoninérgicas	Demonstra que o microambiente laminínico favorece reorganização circuital
Biomateriais translacionais baseados em laminina/IKVAV	Wei et al. [14]; Hou et al. [15]; Park et al. [16]; Cheng et al. [17]; Hassannejad et al. [18]; Yin et al. [19]; Jiang et al. [20]	Hidrogéis, nanofibras, scaffolds para cérebro e medula	Reparo tecidual, adesão de células-tronco neurais, redução de cicatriz fibrosa, suporte à regeneração	Sustenta o uso de plataformas bioinspiradas como ponte translacional
Estratégias avançadas e modelos mais translacionais	Ajioka et al. [21]; Ruzicka et al. [22]; Yang et al. [23]; Huang et al. [24]; Yu et al. [25]; Arulmoli et al.	Lesão cortical, SCI crônica, scaffolds eletrônicos e hidrogéis	Migração de neuroblastos, integração de progenitores neurais, orientação neurítica e	Indica amadurecimento translacional do campo, embora ainda predominantemente pré-clínico

Eixo temático	Estudos representativos	Modelo	Principais achados	Relevância para a revisão
	[26]	celulares	engenharia de nicho	

A tabela evidencia que os estudos mais diretamente centrados em polilaminina são quantitativamente menos numerosos, porém biologicamente consistentes, enquanto a maior parte da literatura amplia e reforça o racional do tema a partir de estratégias laminina-like e de biomateriais funcionalizados.

1. Evidência direta da polilaminina no reparo neural

O núcleo mais específico da revisão foi composto por estudos que investigaram diretamente a polilaminina como substrato ou intervenção regenerativa. O trabalho de Menezes et al. demonstrou que a polilaminina, diferentemente da laminina não polimerizada, promoveu melhora funcional após lesão medular em ratos, associada a maior crescimento axonal através da área lesada e a um perfil biológico compatível com regeneração neural [1]. Em paralelo, Hochman-Mendez et al. mostraram que a polilaminina favoreceu espalhamento celular, proliferação e neuritogênese em células retinianas, reforçando que a polimerização altera qualitativamente a

bioatividade da laminina [2]. Outros estudos do mesmo grupo mostraram que a polilaminina apresenta estabilidade estrutural compatível com uso biotecnológico e organização supramolecular distinta, com padrão fractal, o que ajuda a explicar sua capacidade de oferecer uma interface célula-matriz mais eficiente que a laminina em forma não polimerizada [3,4]. Esses resultados, em conjunto, posicionam a polilaminina como uma matriz extracelular biomimética promissora para aplicações neuroregenerativas, embora a evidência direta ainda permaneça concentrada em poucos grupos de pesquisa [1-4].

2. Mecanismos moleculares: integrinas, ILK, BMP e modulação glial

Os estudos convergentes indicaram que parte expressiva dos efeitos regenerativos associados à polilaminina e a outras estratégias baseadas em laminina é mediada por vias de reconhecimento célula-matriz, especialmente aquelas dependentes de β 1-integrina. Pan et al. demonstraram que β 1-integrina e integrin-linked kinase participam da

regulação da diferenciação astrocitária de células-tronco neurais [7], enquanto North et al. mostraram que β 1-integrina altera a localização do receptor de BMP em células endoteliais-tronco e atenua astrogliosis após lesão medular [8]. Esses achados sugerem que a sinalização desencadeada por substratos laminínicos não atua apenas sobre crescimento neurítico, mas também reprograma componentes centrais da resposta glial e do destino celular no nicho pós-lesional. De modo complementar, estudos como os de Tan et al. e Prestoz et al. mostraram que a sinalização por integrinas favorece crescimento axonal em ambientes inibitórios e se associa à capacidade migratória de células neurais transplantadas, ampliando a plausibilidade biológica do uso de matrizes inspiradas em laminina como reguladoras de regeneração [9,10].

3. Neuroplasticidade e crescimento axonal em ambiente inibitório

Outro eixo recorrente na base foi a demonstração de que o microambiente enriquecido com sinais laminínicos pode favorecer plasticidade adaptativa mesmo em cenários biologicamente hostis. Hawthorne et al. observaram que neurônios serotoninérgicos apresentam capacidade de brotamento aumentada no

SNC lesionado e melhor desempenho em substratos contendo laminina, mesmo na presença de componentes inibitórios, apontando participação de β 1-integrina nesse comportamento [11]. De forma convergente, Tysseling-Mattiace et al. demonstraram que nanofibras auto-organizáveis com epítomos bioativos reduziram gliose, aumentaram oligodendroglia e favoreceram regeneração de fibras motoras descendentes e sensitivas ascendentes após lesão medular [12]. Em estudo subsequente, Tysseling et al. mostraram que peptide amphiphiles bioativos também aumentaram plasticidade de fibras serotoninérgicas após SCI [13]. Esses dados indicam que a regeneração funcional no SNC pode depender menos de uma regeneração anatômica completa e mais de uma combinação entre alongação axonal, brotamento compensatório e remodelamento permissivo do tecido lesado [11-13].

4. Biomateriais laminínicos, IKVAV e redução da cicatriz pós-lesional

A maior massa de evidência translacional da revisão concentrou-se em hidrogéis, nanofibras e scaffolds funcionalizados com laminina ou com epítomos derivados, sobretudo IKVAV. Estudos em cérebro lesionado

demonstraram que hidrogéis de ácido hialurônico modificados com laminina ou com IKVAV favorecem reparo tecidual, regeneração axonal e adesão de células neurais [14,15,19]. Em medula espinhal, plataformas biofuncionalizadas mostraram capacidade de melhorar regeneração, aumentar retenção celular e modular o nicho pós-lesão [16-18]. Um achado particularmente relevante foi o de Jiang et al., que demonstraram que um hidrogel contendo IKVAV reduziu cicatriz fibrosa após SCI por inibir migração e ativação de fibroblastos, ampliando a compreensão de que a resposta cicatricial não se restringe à gliose astrocitária [20]. Em conjunto, esses estudos indicam que sinais laminínicos organizados em matrizes tridimensionais não funcionam apenas como substrato permissivo, mas como elementos instrutivos capazes de modular adesão, migração, diferenciação e arquitetura do tecido em regeneração [14-20].

5. Potencial translacional em modelos avançados de lesão encefálica e medular

Os estudos mais recentes apontaram avanço progressivo do campo para plataformas mais sofisticadas e cenários biológicos mais próximos da aplicação

clínica. Ajioka et al. demonstraram que uma esponja porosa rica em laminina aumentou a migração de neuroblastos para lesão cortical, funcionando como scaffold de orientação celular [21]. Em modelo de lesão medular crônica, Ruzicka et al. avaliaram progenitores neurais derivados de iPS em hidrogel revestido com laminina, sugerindo que a combinação scaffold + célula pode favorecer integração ao tecido lesionado em fases tardias [22]. Yang et al. avançaram ainda mais ao desenvolver scaffolds eletrônicos revestidos por laminina e com topografia vascular, capazes de promover e acompanhar migração de células cerebrais após lesão [23]. Esses dados convergem com outros trabalhos recentes baseados em scaffolds funcionalizados e plataformas Janus para reparo medular [24,25], além de sistemas compostos voltados para células neurais humanas [26]. O conjunto sugere que a aplicação translacional da polilaminina e de estratégias correlatas tende a se consolidar não como monoterapia isolada, mas como componente de sistemas multifuncionais que combinam bioatividade matricial, orientação estrutural, suporte celular e, em alguns casos, liberação de fatores bioativos [21-26].

Síntese interpretativa dos resultados

A análise integrada dos estudos revelou três conclusões centrais. Primeiro, a polilaminina apresenta evidência experimental direta de bioatividade regenerativa no SNC, com superioridade funcional e estrutural em relação à laminina não polimerizada nos modelos em que foi testada [1-4]. Segundo, o racional biológico dessa estratégia é fortemente sustentado por estudos mecanísticos que conectam laminina, β 1-integrina, ILK, modulação de BMP, redução de astrogliosis e plasticidade axonal [7-13]. Terceiro, o potencial

translacional do campo se fortalece com biomateriais laminínicos, peptídeos como IKVAV e scaffolds cada vez mais sofisticados, capazes de reduzir cicatriz, orientar migração celular e favorecer reparo em modelos encefálicos e medulares [14-26]. Ainda assim, a literatura permanece predominantemente pré-clínica, heterogênea em modelos e intervenções, e mais robusta para o eixo laminina/biomaterial do que para a polilaminina em sentido estrito, o que deve ser considerado na interpretação dos achados.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa indicam que a polilaminina constitui uma estratégia biologicamente promissora para a regeneração neural no sistema nervoso central, especialmente por atuar como uma matriz extracelular bioativa capaz de modificar a interação entre células neurais e o microambiente pós-lesional [1-4]. O principal mérito do conjunto analisado reside na convergência entre evidências diretas de efeito regenerativo da polilaminina e uma base mecanística mais ampla, sustentada por estudos sobre laminina, integrinas, epítomos bioativos e biomateriais funcionalizados [1-4,7-26]. Em termos conceituais, essa convergência sugere que

o valor terapêutico da polilaminina não se limita à sua composição molecular, mas envolve sua organização supramolecular e sua capacidade de reproduzir, de forma mais eficiente, sinais estruturais e funcionais característicos da matriz neural [3,4].

Um dos aspectos mais relevantes observados foi a superioridade da polilaminina em relação à laminina não polimerizada nos modelos em que ambas foram comparadas [1,2]. Esse dado desloca a discussão de uma perspectiva quantitativa, centrada apenas na presença de laminina, para uma perspectiva qualitativa, fundamentada na arquitetura

da matriz. A polimerização parece conferir à molécula uma configuração tridimensional mais próxima daquela encontrada em ambientes biológicos organizados, favorecendo interações célula-matriz mais estáveis, maior adesão, espalhamento celular e estímulo à neuritogênese [2-4]. Essa interpretação é coerente com os estudos estruturais incluídos, os quais indicam que a polilaminina apresenta organização própria e maior complexidade topográfica, possivelmente ampliando a exposição funcional de sítios de ligação e potencializando a mecanotransdução celular [3,4].

Do ponto de vista molecular, a revisão reforça que a sinalização mediada por integrinas, em especial $\beta 1$ -integrina, ocupa posição central no eixo laminina-regeneração neural [7-10]. A ativação dessas vias parece influenciar processos fundamentais para o reparo do SNC, incluindo migração de células-tronco neurais, orientação do crescimento axonal, controle da diferenciação glial e atenuação da astrogliosis [7-10]. Esse ponto assume grande relevância porque uma das principais barreiras ao reparo no SNC não decorre exclusivamente da perda neuronal inicial, mas da rápida consolidação de um nicho pós-lesional inibitório, marcado por gliose reativa,

alterações da matriz extracelular e deposição de moléculas que restringem a elongação axonal [8,9,11,20]. Nesse cenário, a polilaminina e os sistemas laminina-like parecem atuar não apenas como substratos permissivos, mas como moduladores ativos da biologia do tecido lesionado [1,7,8].

A análise dos estudos também aponta para uma visão contemporânea da regeneração neural, menos dependente de uma restituição anatômica completa e mais relacionada à combinação entre crescimento axonal, brotamento compensatório, reorganização tecidual e plasticidade adaptativa [11-13]. Os trabalhos que demonstraram aumento da plasticidade de fibras serotoninérgicas, redução da gliose e maior permissividade do ambiente lesional sustentam essa interpretação [11-13]. Em termos funcionais, isso significa que a recuperação observada em alguns modelos pode decorrer não apenas da reconstrução precisa do circuito original, mas da capacidade do sistema nervoso de reorganizar conexões remanescentes quando o microambiente é adequadamente modulado [11-13]. Sob essa perspectiva, a polilaminina adquire valor estratégico por funcionar como elemento de permissividade biológica em um contexto no qual plasticidade residual

e regeneração parcial já possuem relevância clínica expressiva [1,11-13].

Outro ponto importante é que o potencial translacional do campo parece depender fortemente da integração entre componentes matriciais bioativos e plataformas de engenharia tecidual [14-26]. Hidrogéis, nanofibras, scaffolds porosos, filmes funcionais e matrizes injetáveis surgem como veículos capazes de ampliar a estabilidade local do tratamento, aumentar retenção celular, orientar crescimento neurítico e modular a cicatriz pós-lesional [14-20,21-26]. Essa observação é particularmente relevante porque a translação clínica de terapias regenerativas para o SNC dificilmente ocorrerá por meio de uma única molécula isolada. O cenário mais plausível envolve sistemas multifuncionais, nos quais elementos matriciais bioativos atuem em sinergia com suporte estrutural, células terapêuticas, fatores tróficos e estratégias de liberação controlada [16-18,22-26].

Nesse contexto, os estudos com IKVAV e outros biomateriais inspirados em laminina oferecem contribuição substancial para a interpretação dos resultados [12-20]. Embora não possam ser considerados equivalentes diretos da polilaminina, esses trabalhos validam o

princípio biológico de que sinais laminínicos organizados em uma matriz funcional são capazes de influenciar criticamente o comportamento celular no SNC lesionado [12-20]. Essa constatação fortalece o racional da polilaminina ao demonstrar que o efeito regenerativo não depende apenas da presença de uma proteína isolada, mas da apresentação espacial, densidade funcional e capacidade da matriz de interagir com vias celulares específicas [3,4,7-10,12-20]. Ainda assim, o rigor conceitual exige distinguir claramente a evidência direta sobre polilaminina daquela derivada de peptídeos laminínicos, scaffolds com laminina ou sistemas biomiméticos correlatos [1-4,12-20].

A revisão também evidenciou que a modulação da cicatriz pós-lesional constitui um dos pontos mais promissores para a aplicação translacional dessas estratégias [8,12,20]. Tradicionalmente, a discussão sobre cicatrização no SNC concentrou-se na gliose astrocitária. Os estudos incluídos mostram que a cicatriz fibrosa e a interação entre fibroblastos, componentes de matriz e células gliais também devem ser consideradas como alvos terapêuticos relevantes [20]. A capacidade de biomateriais contendo sinais laminínicos de reduzir migração e ativação de fibroblastos sugere que a

reorganização do nicho cicatricial pode ser tão importante quanto o estímulo direto ao crescimento axonal [20]. Dessa forma, a polilaminina pode ser compreendida não apenas como promotora de neuritogênese, mas como ferramenta potencial de remodelamento global do ambiente lesional [1-4,20].

Apesar da relevância dos achados, algumas limitações precisam ser reconhecidas. A primeira delas é o número ainda reduzido de estudos diretamente centrados em polilaminina no SNC [1-4,6]. Essa limitação restringe a generalização dos resultados e impede conclusões definitivas sobre dose ideal, janela terapêutica, via de administração, durabilidade do efeito e superioridade frente a outras estratégias regenerativas [1,6]. A segunda limitação refere-se à heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, com diferenças expressivas entre modelos experimentais, tipos de lesão, materiais utilizados, desfechos analisados e tempos de seguimento [1-26]. Essa variabilidade amplia a riqueza interpretativa do campo, mas dificulta comparações diretas e limita a possibilidade de sínteses quantitativas mais robustas.

Outro aspecto crítico é que a maior parte da evidência disponível permanece

em nível pré-clínico [1-26]. Mesmo os estudos translacionais mais avançados, incluindo modelos veterinários e plataformas biomateriais sofisticadas, ainda não equivalem à validação em ensaios clínicos humanos [6,21-26]. Permanecem em aberto questões relacionadas à imunogenicidade, escalabilidade de produção, estabilidade em condições clínicas, segurança em longo prazo e reprodutibilidade em lesões crônicas humanas [6,22-26]. Há também o fato de que diversas abordagens analisadas combinam múltiplos componentes terapêuticos, como scaffolds, células e fatores tróficos, o que dificulta a identificação precisa do efeito isolado da laminina ou da polilaminina [16-18,22,26].

Mesmo diante dessas limitações, a revisão permite sustentar que a polilaminina ocupa posição estratégica no desenvolvimento de terapias regenerativas para o SNC [1-4]. Sua principal vantagem potencial reside em reunir bioatividade neural, organização matricial e compatibilidade com plataformas translacionais [1-4,14-26]. Em vez de ser compreendida apenas como mais um biomaterial, a polilaminina pode ser interpretada como uma interface bioinstrutiva capaz de influenciar simultaneamente adesão,

migração, plasticidade e remodelamento tecidual [1-4,7-10]. Essa característica a torna particularmente atraente para aplicações futuras em lesão medular, trauma encefálico, lesões isquêmicas e, potencialmente, em contextos neurodegenerativos nos quais a matriz extracelular exerça papel regulador relevante [1,6,14-26].

Diante desse panorama, estudos futuros devem priorizar comparações padronizadas entre polilaminina, laminina solúvel e outros biomateriais ECM-like, bem como protocolos que avaliem desfechos funcionais em longo prazo, biomarcadores de integração tecidual e interação com terapias celulares [1,6,22,26]. Também será necessário aprofundar a caracterização das vias moleculares envolvidas, incluindo sinalização dependente de integrinas, resposta inflamatória, remodelamento cicatricial e interação com oligodendrócitos e progenitores neurais

[7-10,20]. O avanço do campo dependerá não somente da demonstração de eficácia experimental, mas da construção de uma trajetória translacional sólida, com validação progressiva em modelos biologicamente mais complexos e próximos da prática clínica [6,21-26].

Em síntese, os resultados analisados sustentam que a polilaminina representa uma plataforma promissora para o reparo neural no SNC, com evidência direta inicial encorajadora e forte coerência com um corpo mais amplo de literatura sobre laminina, neuroplasticidade e biomateriais regenerativos [1-4,7-26]. Seu maior potencial parece residir na capacidade de reconstruir, ainda que parcialmente, um microambiente permissivo à regeneração e à reorganização funcional, superando uma das barreiras centrais das lesões do SNC: a persistência de uma matriz pós-traumática biologicamente desfavorável ao reparo [1,8,11,20].

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que a polilaminina desponta como uma estratégia promissora para a regeneração neural em lesões do sistema nervoso central, sobretudo por sua capacidade de atuar como uma matriz

extracelular bioativa com propriedades estruturais e funcionais superiores à laminina não polimerizada nos modelos em que foi comparada [1-4]. Os estudos analisados indicam que essa plataforma favorece adesão celular, espalhamento,

neuritogênese, crescimento axonal e melhora funcional, ao mesmo tempo em que se mostra compatível com aplicações em engenharia tecidual e abordagens regenerativas mais complexas [1-4].

A análise integrada da literatura também demonstrou que o potencial da polilaminina não pode ser compreendido de forma isolada, mas dentro de um eixo biológico mais amplo que envolve laminina, β 1-integrina, integrin-linked kinase, modulação da resposta glial, reorganização da matriz extracelular e indução de plasticidade neural [7-13]. Nesse sentido, os dados sugerem que a polilaminina pode contribuir para o reparo do SNC não apenas como substrato permissivo ao crescimento neuronal, mas como elemento bioinstrutivo capaz de remodelar o microambiente pós-lesional e favorecer respostas celulares mais compatíveis com regeneração e reorganização funcional [1,7-10].

Os resultados também reforçam que as perspectivas translacionais mais consistentes tendem a emergir da associação entre sinais laminínicos e plataformas de bioengenharia, como hidrogéis, nanofibras, scaffolds porosos, filmes funcionais e sistemas híbridos para suporte celular [12-26]. Esses

biomateriais ampliam a estabilidade local da intervenção, favorecem retenção celular, reduzem componentes da cicatriz pós-lesional e criam nichos mais permissivos à integração neural [14-26]. Assim, a aplicação clínica futura da polilaminina provavelmente estará mais associada à composição de sistemas terapêuticos multifuncionais do que ao uso isolado da molécula [16-18,22-26].

Apesar do caráter promissor desses achados, a revisão também demonstrou que a evidência diretamente centrada em polilaminina no SNC ainda é limitada em comparação ao volume mais amplo de estudos convergentes sobre laminina, peptídeos bioativos e biomateriais correlatos [1-4,12-26]. A predominância de modelos pré-clínicos, a heterogeneidade metodológica e a escassez de estudos comparativos padronizados impõem cautela na extrapolação dos resultados para o contexto humano [1-26]. Por essa razão, ainda não é possível afirmar de forma definitiva a magnitude de seu benefício terapêutico, sua melhor forma de administração ou sua superioridade clínica frente a outras estratégias regenerativas [1,6].

Em síntese, a polilaminina representa uma plataforma

biologicamente plausível, remodelamento do tecido lesionado [1-experimentalmente promissora e 4,11-13]. O avanço do conhecimento translacionalmente relevante para o nessa área dependerá do desenvolvimento campo da neuroregeneração [1-4,6]. Seu de estudos mais padronizados, principal diferencial parece residir na comparativos e translacionais, capazes de capacidade de reconstruir, ao menos consolidar a polilaminina como parcialmente, uma interface matricial ferramenta terapêutica efetiva no permissiva ao crescimento neuronal, à tratamento de lesões do sistema nervoso plasticidade adaptativa e ao central [6,21-26].

REFERÊNCIAS

1. Menezes K, et al. Polylaminin, a polymeric form of laminin, promotes regeneration after spinal cord injury. *FASEB J.* 2010;24(11):4513-22. doi:10.1096/fj.10-157628. PMID: 20643907.
2. Hochman-Mendez C, et al. Polylaminin recognition by retinal cells. *J Neurosci Res.* 2014;92(1):24-34. doi:10.1002/jnr.23298. PMID: 24265135.
3. Freire E, et al. Biocompatibility and structural stability of a laminin biopolymer. *Macromol Biosci.* 2012;12(1):67-74. doi:10.1002/mabi.201100125. PMID: 21994040.
4. Hochman-Mendez C, Cantini M, Moratal D, Salmeron-Sanchez M, Coelho-Sampaio T. A fractal nature for polymerized laminin. *PLoS One.* 2014;9(10):e109388. doi:10.1371/journal.pone.0109388. PMID: 25296244.
5. de Siqueira-Santos R, et al. Biological activity of laminin/polylaminin-coated poly-ε-caprolactone filaments on the regeneration and tissue replacement of the rat sciatic nerve. *Mater Today Bio.* 2019;3:100021. doi:10.1016/j.mtbio.2019.100021. PMID: 32159152.
6. de Miranda Chize C, et al. A laminin-based therapy for dogs with chronic spinal cord injury: promising results of a longitudinal trial. *Front Vet Sci.* 2025;12:1592687. doi:10.3389/fvets.2025.1592687. PMID: 40881640.
7. Pan L, et al. β1-Integrin and integrin linked kinase regulate astrocytic differentiation of neural stem cells. *PLoS One.* 2014;9:e104335. doi:10.1371/journal.pone.0104335. PMID: 25098415.
8. North HA, Pan L, McGuire TL, Brooker S, Kessler JA. β1-Integrin alters ependymal stem cell BMP receptor localization and attenuates astrogliosis after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2015;35(9):3725-33. doi:10.1523/JNEUROSCI.4546-14.2015. PMID: 25740503.
9. Tan CL, Andrews MR, Kwok JCF, Heintz TGP, Gumy LF, Fässler R, et al. Kindlin-1 enhances axon growth on inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans and promotes sensory axon regeneration. *J Neurosci.* 2012;32(21):7325-35. doi:10.1523/JNEUROSCI.5472-11.2012. PMID: 22623678.
10. Prestoz L, Relvas JB, Hopkins K, Patel S, Sowinski P, Price J, French-Constant C. Association between integrin-dependent migration

- capacity of neural stem cells in vitro and anatomical repair following transplantation. *Mol Cell Neurosci.* 2001;18(5):473-84. doi:10.1006/mcne.2001.1037. PMID: 11922139.
11. Hawthorne AL, et al. The unusual response of serotonergic neurons after CNS injury: lack of axonal dieback and enhanced sprouting within the inhibitory environment of the glial scar. *J Neurosci.* 2011;31(15):5605-16. doi:10.1523/JNEUROSCI.6663-10.2011. PMID: 21490201.
 12. Tysseling-Mattiace VM, et al. Self-assembling nanofibers inhibit glial scar formation and promote axon elongation after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2008;28(14):3814-23. doi:10.1523/JNEUROSCI.0143-08.2008. PMID: 18385339.
 13. Tysseling VM, et al. Self-assembling peptide amphiphile promotes plasticity of serotonergic fibers following spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 2010;88(14):3161-70. doi:10.1002/jnr.22472. PMID: 20818775.
 14. Wei YT, et al. Hyaluronic acid hydrogels with IKVAV peptides for tissue repair and axonal regeneration in an injured rat brain. *Biomed Mater.* 2007;2(3):S142-6. doi:10.1088/1748-6041/2/3/S11. PMID: 18458459.
 15. Hou S, Xu Q, Tian W, Cui F, Cai Q, Ma J, Lee IS. The repair of brain lesion by implantation of hyaluronic acid hydrogels modified with laminin. *J Neurosci Methods.* 2005;148(1):60-70. doi:10.1016/j.jneumeth.2005.04.016. PMID: 15978668.
 16. Park J, Lim E, Back S, Na H, Park Y, Sun K. Nerve regeneration following spinal cord injury using matrix metalloproteinase-sensitive, hyaluronic acid-based biomimetic hydrogel scaffold containing brain-derived neurotrophic factor. *J Biomed Mater Res A.* 2010;93(3):1091-9. doi:10.1002/jbm.a.32519. PMID: 19768787.
 17. Cheng TY, Chen MH, Chang WH, Huang MY, Wang TW. Neural stem cells encapsulated in a functionalized self-assembling peptide hydrogel for brain tissue engineering. *Biomaterials.* 2013;34(8):2005-16. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.11.043. PMID: 23237515.
 18. Hassannejad Z, Zadegan SA, Vaccaro AR, Rahimi-Movaghar V, Sabzevari O. Biofunctionalized peptide-based hydrogel as an injectable scaffold for BDNF delivery can improve regeneration after spinal cord injury. *Injury.* 2019;50(2):278-85. doi:10.1016/j.injury.2018.12.027. PMID: 30595411.
 19. Yin Y, et al. Pentapeptide IKVAV-engineered hydrogels for neural stem cell attachment. *Biomater Sci.* 2021;9(8):2887-92. PMID: 33514963.
 20. Jiang T, et al. IKVAV peptide-containing hydrogel decreases fibrous scar after spinal cord injury by inhibiting fibroblast migration and activation. *Behav Brain Res.* 2023;451:114683. doi:10.1016/j.bbr.2023.114683. PMID: 37751807.
 21. Ajioka I, Jinnou H, Okada K, Sawada M, Saitoh S, Sawamoto K. Enhancement of neuroblast migration into the injured cerebral cortex using laminin-containing porous sponge. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(1-2):193-201. doi:10.1089/ten.TEA.2014.0080. PMID: 25010638.
 22. Ruzicka J, et al. The effect of iPS-derived neural progenitors seeded on laminin-coated pHEMA-MOETACl hydrogel with dual porosity in a rat model of chronic spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2019;28(4):400-412.

- doi:10.1177/0963689718823705.
PMID: 30654639.
23. Yang X, et al. Laminin-coated electronic scaffolds with vascular topography for tracking and promoting the migration of brain cells after injury. *Nat Biomed Eng.* 2023;7(10):1261-1274.
doi:10.1038/s41551-023-01101-6.
PMID: 37814007.
 24. Huang T, et al. A functionalized scaffold facilitates neurites extension for spinal cord injury repair. *Small.* 2024;20(28):e2401020.
doi:10.1002/sml.202401020. PMID: 39012061.
 25. Yu L, et al. Polylactic acid/chitosan-IKVAV Janus film serving as a dual functional platform for spinal cord injury repair. *Nanoscale.* 2024;16(47):21991-22000.
doi:10.1039/D4NR02248C. PMID: 39513718.
 26. Arulmoli J, et al. Combination scaffolds of salmon fibrin, hyaluronic acid, and laminin for human neural stem cell and vascular tissue engineering. *Acta Biomater.* 2016;43:122-138.
doi:10.1016/j.actbio.2016.07.043.
PMID: 27475528.