

O potencial terapêutico das células-tronco em doenças do sistema nervoso

The therapeutic potential of stem cells for nervous system disease

SIMONE DE PAULA*
MICHELE F PEDROSO**
ANDRÉ DALBEM***
ZAQUER SM COSTA****
AFFONSO VITOLA*****
CRISTIANE VW BAES*****
JEFFERSON L B DA SILVA*****
MAURÍCIO A G FRIEDRICH*****
JADERSON C DA COSTA*****

RESUMO

Objetivo: Apresentar as evidências científicas do transplante de células-tronco em cinco doenças do sistema nervoso: anóxia neonatal, epilepsia, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e lesão de nervo periférico.

Fonte de dados: Revisão bibliográfica utilizando o Medline.

Síntese de dados: O transplante de células-tronco é uma importante ferramenta na reparação de distúrbios do sistema nervoso. Estudos experimentais demonstram que a regeneração e a reconstrução do circuito neuronal é possível através da terapia celular. As células-tronco têm demonstrado uma capacidade de se diferenciar em neurônios e glia. Os experimentos utilizando o transplante de células-tronco em modelos animais de anóxia neonatal, isquemia cere-

ABSTRACT

Objective: To present scientific evidence of stem cell transplantation in four nervous system diseases: neonatal anoxia, epilepsy, stroke, Parkinson's disease and peripheral nerve injury.

Source of data: Bibliographic review was performed through Medline.

Summary of findings: Stem cells transplantation is an important tool in repairing disorders of the central nervous system. Experimental studies have demonstrated regeneration and reconstruction of neuronal circuits through cell therapy. It has been shown that stem cells are able to differentiate into neurons and glia. Experiments involving stem cell transplantation in animals models of neonatal anoxia, stroke, epilepsy, Parkinson's disease and peripheral nerve injury have also shown functional improvement of treated animals.

* Fisioterapeuta. Mestranda em Saúde da Criança, PUCRS.

** Fisioterapeuta. Doutoranda em Clínica Médica-Neurociências, PUCRS.

*** Médico Neurologista do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas, PUCRS. Doutorando em Clínica Médica-Neurociências, PUCRS.

**** Bióloga. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, UFRGS.

***** Acadêmicos de Medicina. Bolsistas de Iniciação Científica/PUCRS-CNPq.

***** Professor Livre Docente em Cirurgia. Especialista em Cirurgia da Mão e Microcirurgia. Responsável pela Cirurgia da Mão e Microcirurgia do Hospital São Lucas da PUCRS.

***** Doutor em Neurociências, PUCRS. Chefe do Programa de Doenças Neurovasculares da PUCRS.

***** Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina. Diretor do Instituto de Pesquisas Biomédicas, PUCRS.

bral, epilepsia, doença de Parkinson e lesão de nervo periférico mostraram melhora funcional nos animais tratados.

Conclusões: Apesar das evidências científicas favoráveis ao uso de células-tronco em doenças neurológicas, consideráveis avanços necessitam ser feitos para compreender a base biológica das células-tronco, incluindo os sinais que determinam sua proliferação e diferenciação, e a caracterização de suas respostas quando transplantadas em uma área encefálica lesada.

UNITERMOS: CÉLULAS-TRONCO; SISTEMA NERVOSO; TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO; DIFERENCIAÇÃO CELULAR; CÉREBRO.

Conclusion: In spite of scientific evidence favorable to the use of stem cells in neurological disorders, there is still much to be done in order to understand the biological aspects of stem cells, including the signals that determine their proliferation and differentiation, as well as the characteristics of their responses when transplanted to an injured encephalic area.

KEY WORDS: STEM CELLS; NERVOUS SYSTEM; STEM CELLS TRANSPLANTATION; CELL DIFFERENTIATION; BRAIN.

INTRODUÇÃO

As células-tronco representam uma unidade natural do desenvolvimento embrionário e da reparação tecidual e são um subconjunto de células imaturas, indiferenciadas e não-especializadas que apresentam a capacidade de se autorregenerar e de originar diferentes linhagens celulares⁽¹⁾.

Recentes descobertas revolucionaram a biologia das células-tronco e têm demonstrado o potencial clínico destas células em uma variedade de doenças humanas. As células-tronco têm sido encontradas em órgãos como, o cérebro e os músculos, previamente conhecidos pela carência de progenitores celulares e de potencial regenerativo⁽¹⁾. O cérebro do recém-nascido, por exemplo, apresenta a capacidade de produzir novos neurônios, especialmente, após estímulos isquêmicos e/ou hipóxicos. Alguns estudos demonstraram um aumento significativo de neurônios na zona subventricular e na área lesada do encéfalo de ratos submetidos à lesão hipóxico-isquêmica neonatal⁽²⁾.

Vários tipos de células-tronco têm sido identificados no embrião, no feto e no tecido adulto. As células-tronco embrionárias são derivadas do blastocisto e são consideradas totipotentes, ou seja, apresentam a capacidade de originar mais de 250 tipos diferentes de linhagens celulares. As células-tronco fetais representam as células progenitoras originárias de órgãos fetais em desenvolvimento. O uso de células-tronco fetais ou embrionárias origina sérias questões biológicas, éticas e legais limitando a sua utilização na pesquisa clínica⁽³⁾.

Células-tronco adultas ou somáticas são responsáveis pelo reabastecimento tecidual ao lon-

go da vida e estão presentes na maioria dos tecidos, tais como, o sangue, a pele, o fígado, o coração e o cérebro. Estas células têm sido utilizadas terapêuticamente por muitos anos no tratamento das leucemias, através do transplante de medula óssea⁽³⁾.

O sistema nervoso, diferentemente de muitos outros tecidos, tem uma capacidade limitada de auto-reparação. As células nervosas maduras apresentam-se incapazes para regeneração, e as células-tronco neurais, embora elas existam, tem uma limitada habilidade para gerar neurônios funcionais em resposta a uma lesão. A maioria dos tratamentos das lesões neuronais limita-se ao alívio dos sintomas e a prevenção de danos adicionais. Por esta razão, há grande interesse na possibilidade de reparação do sistema nervoso por transplante de células-tronco⁽⁴⁾.

Nesta revisão, apresentar-se-á as evidências científicas para o transplante de células-tronco em cinco doenças do sistema nervoso: anóxia neonatal, acidente vascular cerebral, epilepsia, doença de Parkinson e lesão de nervo periférico.

ASFIXIA NEONATAL

A anóxia ou asfixia neonatal é definida como uma agressão produzida ao feto ou recém-nascido pela falta de oxigênio ou de perfusão tissular adequada, que geralmente se associa com acidose láctica e hipercapnia⁽⁵⁾.

Eventos hipoxêmicos no período neonatal são determinantes de morbidade neurológica e mortalidade nos recém-nascidos, causando complicações neurológicas a longo prazo, tais como, a paralisia cerebral, a epilepsia e o retardo mental⁽⁵⁾. Pouco é conhecido sobre o uso de células-tronco no dano cerebral neonatal. Os primeiros

estudos utilizaram células-tronco neurais em modelo animal de encefalopatia hipóxico-isquêmica em ratos. Os autores observaram que na região de penumbra da lesão, as células provenientes do animal doador se transdiferenciaram em oligodendrócitos (4%) e neurônios (5%), que são os tipos celulares mais suscetíveis aos danos hipóxico-isquêmicos. Os resultados também sugerem que o transplante de células-tronco restaura parcialmente algumas funções cognitivas e motoras⁽⁶⁾.

Pesquisadores chineses também estão realizando estudos sobre a terapia celular em humanos e em modelos animais de lesões hipóxico-isquêmicas perinatais. No estudo de caso de Luan et al. com um paciente com seqüela grave de paralisia cerebral, observou-se um melhora no padrão de movimento e na inteligência, após transplante de células-tronco neurais^(7,8).

Recentemente, Carrol et al.⁽⁹⁾ observaram melhora de 25% no equilíbrio de ratos submetidos a um modelo experimental de paralisia cerebral, quando comparados a ratos controles. Neste estudo, sete dias após a lesão, células-tronco foram injetadas diretamente no encéfalo de 22 animais, através de um orifício no crânio. Testes comportamentais 14 dias após o transplante mostraram significativa recuperação. Aproximadamente, 1 a 2% das células transplantadas sobreviveram.

No entanto, ressalta-se que os estudos citados apresentam algumas limitações, tais como, número amostral pequeno, falta de cegamento e falha na descrição dos instrumentos utilizados. Em nosso Laboratório de Neurociências está em andamento um estudo experimental cego e randomizado sobre o uso de células-tronco da medula óssea em um modelo de asfixia neonatal em ratos recém-nascidos.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Acidente Vascular Cerebral (AVC) significa o comprometimento súbito da função cerebral causado por inúmeras alterações histopatológicas que envolvem um ou vários vasos sanguíneos intracranianos ou extracranianos. Aproximadamente 80% dos AVC são causados por um baixo fluxo sanguíneo cerebral (isquemia) e outros 20% por hemorragias tanto intraparenquimatosas como subaracnóideas. O AVC é a terceira causa de mortalidade e a principal causa de incapacitação em adultos, podendo resultar em importantes disfunções sensoriomotoras, neuro-

lógicas, comportamentais e diversos tipos de paralisias⁽¹⁰⁾.

O transplante de células-tronco tem sido descrito como uma terapia potencial para o tratamento dos déficits decorrentes do AVC, devido à grande capacidade de diferenciação destas células e a possibilidade de prover suporte trófico para a sobrevivência e o reparo tecidual assim como a recuperação funcional⁽¹¹⁾.

Dados experimentais evidenciam que transplantes neurais podem se diferenciar e formar conexões com melhora cognitiva e motora em animais submetidos à isquemia cerebral. Estas células migram da corrente sanguínea para a área isquêmica e pequena porcentagem expressa marcadores neurais⁽¹¹⁾.

Estudos com células humanas administradas de forma intravenosa em isquemia cerebral demonstram que estas células sobrevivem, migram e reduzem o volume do infarto, recuperando a lesão isquêmica e reduzindo os déficits comportamentais⁽¹²⁾.

A associação do tratamento com células-tronco humanas e fatores de crescimento resulta em aumento da angiogênese com diminuição da atrofia hemisférica e conseqüente melhora funcional em ratos submetidos à isquemia cerebral, sugerindo uma ação sinérgica entre estas células e os fatores de crescimento⁽¹³⁾.

Apesar dos importantes resultados da terapia celular em modelos experimentais, o mecanismo de ação destas células é ainda o foco de estudo de diversos pesquisadores. A principal hipótese está relacionada a grande plasticidade destas células, de se diferenciar em células idênticas as do tecido a ser tratado. Evidências mais recentes sugerem que o papel terapêutico destas células deve envolver outros mecanismos além da plasticidade. Um dos possíveis mecanismos que tem sido proposto sugere que as células transplantadas poderiam liberar na região lesada fatores tróficos e/ou fatores moduladores de fenômenos inflamatórios que podem estimular e a capacidade de regeneração do tecido lesado⁽¹⁴⁾.

O primeiro estudo clínico com terapia celular em humanos com AVC incluiu 12 pacientes tratados com implante de neurônios derivados de um teratocarcinoma. Alguns pacientes obtiveram melhora funcional apesar do estudo não ter sido desenhado para avaliá-la, e vários destes pacientes mostraram aumento da atividade metabólica avaliados por PET SCAN nas áreas implantadas 6 e 12 meses após. Na autópsia de um paciente

após 18 meses verificou-se a sobrevivência de células neuronais transplantadas⁽¹⁵⁾.

O cérebro isquêmico dispara uma relevante resposta inflamatória. O tecido cerebral isquêmico induz a expressão de fatores quimiotáticos, facilitando a migração de CT para o local⁽¹⁶⁾. No Hospital São Lucas da PUCRS foram tratados recentemente 20 pacientes com extensas lesões isquêmicas no território da artéria cerebral média entre o terceiro e sétimo dias de evolução. A metodologia utilizada foi o transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea injetadas intra-arterialmente na origem da artéria cerebral média no lado infartado. Os objetivos foram testar a segurança e a eficácia do método. Resultados preliminares em 14 pacientes evidenciaram que o método foi seguro, não havendo nenhuma complicação neurológica ou clínica relacionada ao procedimento e possivelmente eficaz, visto que 70 % dos pacientes alcançaram desfechos favoráveis em 3 meses de evolução⁽¹⁷⁾. Estes resultados foram apresentados recentemente na *International Stroke Conference* em Orlando-USA no mês de fevereiro de 2006.

DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva associada inicialmente à perda de neurônios dopaminérgicos de uma região localizada no mesencéfalo ventral denominada substância nigra (SN). Atualmente sabe-se que a DP não envolve apenas uma disfunção neste sistema neurotransmissor, mas também uma degeneração progressiva de regiões encefálicas envolvidas com outros sistemas neurotransmissores como o serotoninérgico e o noradrenérgico. A redução da inervação dopaminérgica estriatal está intimamente relacionada ao surgimento dos sintomas característicos da doença: tremor habitualmente de repouso, hipertonia muscular do tipo rígida, lentificação dos movimentos (bradicinesia) e instabilidade postural⁽¹⁸⁾.

A levodopa, introduzida na década de sessenta para o tratamento da DP, permanece hoje sendo a medicação mais efetiva no controle dos sintomas motores da doença. O uso crônico de levodopa induz o surgimento de flutuações no quadro motor, com episódios súbitos de rigidez (fenômeno *on-off*) e resposta gradativamente menos duradoura à medicação (fenômeno *wearing-off*), além de ocasionar o aparecimento de movi-

mentos involuntários denominados de discinesias⁽¹⁹⁾.

Do ponto de vista clínico, o desenvolvimento de terapias baseadas em células-tronco para o tratamento da DP ainda encontra-se em um estágio muito precoce. Neurônios dopaminérgicos têm sido gerados de células-tronco provenientes de diversos tecidos, entretanto, a capacidade destas células de sobreviver ao transplante em modelos animais, reinervar o estriado, liberar dopamina *in vivo* e reverter as alterações motoras e comportamentais semelhantes às encontradas na DP tem sido até o momento pequena. Alguns grupos vêm obtendo sucesso com esta técnica. Kim et al.⁽²⁰⁾ observaram melhora dos sintomas parkinsonianos em ratos que receberam células-tronco embrionárias, com a geração de neurônios dopaminérgicos que detinham propriedades eletrofisiológicas e bioquímicas semelhantes às células mesencefálicas não-transplantadas.

O comportamento de células-tronco embrionárias neurais transplantadas depende da região encefálica de origem destas células e do tempo de cultivo destas. Habitualmente, os neurônios gerados a partir destas células são fenotipicamente GABAérgicos, ao invés de dopaminérgicos⁽²¹⁾. O uso de células neurais adultas constitui-se numa alternativa ao uso de células embrionárias. Já está bem estabelecido que o cérebro adulto contém tais células e que em roedores elas respondem à manipulação hormonal e do meio⁽²²⁾. Muito pouco se tem estudado sobre o potencial de células-tronco adultas provenientes de medula óssea no tratamento de modelos animais de DP. Nosso grupo vem estudando o potencial destas células não só na reversão dos sintomas parkinsonianos, no modelo de lesão nigral unilateral pela 6-hidroxidopamina, mas também no manejo das discinesias induzidas pela utilização de levodopa a longo prazo.

O poder de reconstituição do tecido degenerado pelas células maduras pode se mostrar efetivo não só na DP como em outras condições neurodegenerativas/neurotóxicas como Doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e Doença de Huntington (DH). Nosso grupo vem também estudando as alterações bioquímicas e eletrofisiológicas estriatais em um modelo neurotóxico de DH utilizando o ácido 3-nitropropiónico⁽²³⁾. Entretanto, ainda não foi estabelecido o potencial destas células adultas de reverter as alterações plásticas induzidas por este modelo.

O uso de células-tronco na DP, ao invés de transplantes de tecido nigral embrionário, oferece uma série de vantagens como o potencial de propagação celular em cultura, o que aumenta o número de células disponíveis para transplante, o fato de tratar-se de transplante autólogo, a geração de populações de células mais homogêneas, o potencial de manipulação genética (ex. transfecção) destas células previamente ao transplante, e o maior potencial de migração no SNC, o que permite um reparo mais completo das regiões degeneradas.

EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por manifestações clínicas recorrentes e espontâneas. Estas crises são causadas pelo disparo intenso, sincronizado e rítmico, de populações neuronais no sistema nervoso central. O tratamento é realizado com fármacos antiepilépticos, mas infelizmente aproximadamente 30% dos pacientes não respondem a esta terapêutica tornando-se refratários ao tratamento. Entre as epilepsias refratárias, aquelas com origem no lobo temporal são as mais freqüentes⁽²⁴⁾.

Considerando que aproximadamente 1/3 dos pacientes com epilepsia são refratários ao tratamento medicamentoso cresce a necessidade de desenvolver terapêuticas alternativas. Há um potencial grande para a terapia com células-tronco no tratamento das epilepsias refratárias, principalmente para aquelas que têm um curso progressivo pela freqüência de crises associada a politerapia. No entanto, ainda é desconhecido se as células-tronco reduzem as crises epilêpticas ou não. Existe a possibilidade de que as células-tronco transplantadas podem ser benéficas para a redução da hiperexcitabilidade e as crises epilêpticas recorrentes. Para o tratamento ser útil, as células implantadas devem preferencialmente restabelecer a inibição sináptica, isto é, elas devem suprimir ou reduzir a atividade epileptiforme^(4,25).

No estudo apresentado no *I Congresso Brasileiro de Células Tronco: Realidade e Perspectiva*⁽²⁶⁾ demonstrou-se efeito benéfico no uso de células-tronco da medula óssea (CTMO) num modelo experimental de epilepsia. Neste, a epilepsia crônica foi induzida pelo modelo do lítio-pilocarpina em ratos wistar adultos. Após o período latente (23 dias), os animais receberam CTMO doadas por animais isogênicos. Com esta técnica, demonstramos que por contagem sim-

ples do número de crises recorrentes, os ratos tratados com CTMO tiveram uma redução do número de crises de cerca de 70% em relação aos animais que não receberam nenhum tipo de tratamento. Chu et al.⁽²⁵⁾, transplantaram células-tronco neurais humanas em cérebro de ratos adultos submetidos a *status epilepticus* induzido por pilocarpina. Esta pesquisa sugere que estas células possam se diferenciar em interneurônios GABAérgicos (inibitórios) e diminuir a excitabilidade neuronal, prevenindo as crises epilêpticas recorrentes.

LESÃO DE NERVO PERIFÉRICO

As lesões nos nervos periféricos resultam em incapacidade física nos indivíduos acometidos que são, em sua maioria, jovens, em plena idade produtiva, determinando grandes repercussões sociais.

O princípio da reparação cirúrgica de nervos periféricos foi estabelecido por Laugier (1864) e Hueter (1873), sugerindo a reparação direta do nervo por aproximação do epineuro. No entanto, quando não existe a possibilidade de realização do tratamento através da anastomose direta, tem-se optado pelo uso de enxertos. Embora o enxerto autólogo seja uma das escolhas no tratamento de lesões de nervo periférico, essa técnica tem apresentado algumas limitações como o ajuste adequado da extensão e do diâmetro do nervo lesado⁽²⁷⁾. Para resolver tal problema muitas tentativas tem sido feitas para induzir a regeneração nervosa no nervo lesado, através do uso de materiais não-biológicos, tais como, o tubo de silicone. Entretanto, a regeneração é lenta e nem sempre completa; assim, mais recentemente tem sido testada a combinação de células de Schwann e fatores tróficos com materiais não-biológicos⁽²⁸⁾.

A plasticidade e a capacidade das células-tronco de medula óssea em se diferenciar em outros tipos celulares tal como osteoblastos, adipócitos e condrócitos, sob determinadas condições e mais recentemente, a descoberta do potencial dessas células em se diferenciarem em células de linhagem neuronal, tem despertado grande interesse no seu uso terapêutico em lesões de nervo periférico⁽²⁹⁾.

As células de Schwann são conhecidas pela sua importância na regeneração tanto no sistema nervoso periférico quanto no sistema nervoso central. Dessa forma, estudos recentes⁽²⁹⁾ têm demonstrado a capacidade de diferenciação das

células-tronco da medula óssea em progenitores celulares com características de células de Schwann, capazes de apoiar a regeneração em nervos ciáticos de ratos lesados após 3 semanas do transplante. Mimura et. al.⁽²⁷⁾ demonstrou em ratos adultos com nervos ciáticos seccionados um aumento significativo na velocidade de condução e no índice de escala funcional para nervo ciático no grupo transplantado com células-tronco comparado ao grupo controle não transplantado após 6 meses.

Recentemente, em trabalho apresentado no *I Congresso Brasileiro de Células Tronco: Realidade e Perspectiva*, realizado pela equipe do Serviço de Microcirurgia Reconstructora e Cirurgia da Mão em conjunto com a equipe do Laboratório de Neurociências e de Pneumologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital São Lucas da PUC-RS, foi demonstrado a regeneração axonal em nervos ciáticos de ratos seccionados e transplantados com células-tronco, através da detecção de condução nervosa pelo potencial de ação⁽³⁰⁾. A utilização de CTMO na reparação de lesão de nervos periféricos em pacientes, tem sido estudada em nossa instituição, evidenciando-se que o tempo necessário para a recuperação funcional é menor do que o observado no grupo controle.

CONCLUSÕES

As evidências científicas apresentadas neste estudo mostram que a terapia celular pode tornar-se uma ferramenta terapêutica em vários distúrbios do sistema nervoso. As células-tronco, tanto adultas quanto embrionárias, têm demonstrado uma capacidade de se diferenciar em neurônios e glia. Os experimentos utilizando o transplante de células-tronco em modelos experimentais de anóxia neonatal, isquemia cerebral, doença de Parkinson, epilepsia e lesão de nervo periférico também mostraram melhora funcional nos animais tratados.

Alguns resultados clínicos iniciais sugerem que o transplante de células-tronco adultas é tecnicamente fácil e pode ser empregado seguramente. No entanto, os dados ainda são preliminares e insuficientes para avaliar a eficácia da administração de células-tronco na restauração da função, após uma lesão neurológica.

Pouco é conhecido sobre os mecanismos responsáveis pela melhora funcional na terapia com células-tronco. No entanto, acredita-se que al-

guns processos possam estar envolvidos, tais como, a transdiferenciação celular, a fusão celular, a indução da neurogênese local e a liberação de fatores tróficos (efeito parácrino).

Apesar do otimismo científico, há a necessidade de maior conhecimento dos mecanismos envolvidos na diferenciação celular, regeneração e recuperação funcional em lesões do sistema nervoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaji EH, Leiden JM. Gene and stem cell therapies. *JAMA*. 2001;285:545-50.
2. Bartley J, Soltau T, Wimborne H, et al. BrdU-positive cells in the neonatal mouse hippocampus following hypoxic-ischemic brain injury. *BMC Neurosci*. 2005; 6:15.
3. Haas S, Weidner N, Winkler J. Adult stem cell therapy in stroke. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:59-64.
4. Bjorklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat Neurosci*. 2000; 3:537-44.
5. Dios JG. Definición de asfíxia perinatal en la bibliografía médica: necesidad de um consenso. *Rev Neurol*. 2002;35:628-34.
6. Park KI. Transplantation of neural stem cells: cellular & gene therapy for hypoxic-ischemic brain injury. *Yonsei Med J*. 2000;41:825-35.
7. Luan Z, Yin GC, Hu XH, et al. Treatment of an infant with severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy sequelae with transplantation of human neural stem cells into cerebral ventricle [abstract]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43:580-3.
8. Qu SQ, Luan Z, Yin GC, et al. Transplantation of human fetal neural stem cells into cerebral ventricle of the neonatal rat following hypoxic-ischemic injury: survival, migration and differentiation [abstract]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43:576-9.
9. Carroll J. Syngeneic and allogeneic grafts of rat bone marrow-derived multipotent adult progenitor cells in hypoxic-ischemic injured neonatal rats. In: Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Child Neurology Society; 2005 Sept 28-01 Oct; Los Angeles, CA; 2005.
10. Rogers DC, Campbell CA, Stretton JL, et al. Correlation between motor impairment and infarct volume after permanent and transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke*. 1997;28:2060-6.
11. Wei L, Keogh CL, Whitaker VR, et al. Angiogenesis and stem cell transplantation as potential treatments of cerebral ischemic stroke. *Pathophysiology*. 2005;12: 47-62.
12. Honma T, Honmou O, Iihoshi S, et al. Intravenous infusion of immortalized human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Exp Neurol* 2005; [Epub ahead of print].
13. Chu K, Park KI, Lee ST, et al. Combined treatment of vascular endothelial growth factor and human neural stem cells in experimental focal cerebral ischemia. *Neurosci Res*. 2005;53:384-90.
14. Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. *Lancet Neurol*. 2002;1:92-100.

15. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology*. 2000;55:565-9.
16. Li Y, Chen J, Chopp M. Cell proliferation and differentiation from ependymal, subependymal and choroid plexus cells in response to stroke in rats. *J Neurol Sci*. 2002;193:137-46.
17. Friedrich MAG, Raupp E, Cantarelli D, et al. Transplante autólogo de células tronco de medula óssea no AVC isquêmico extenso da artéria cerebral media. Estudo de fase II: segurança e eficácia - resultados dos primeiros 10 casos. In: I Congresso Brasileiro de Células-Tronco; 2005 10-12 Nov; Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Realidade e Perspectivas; 2005.
18. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1044-53.
19. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology*. 2004;62(1 Suppl 1):S17-30.
20. Kim JY, Koh HC, Lee JY, et al. Dopaminergic neuronal differentiation from rat embryonic neural precursors by Nurr1 overexpression. *J Neurochem*. 2003;85:1443-54.
21. Armstrong RJ, Svendsen CN. Neural stem cells: from cell biology to cell replacement. *Cell Transplant*. 2000;9:139-52.
22. Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P, et al. Cell culture: progenitor cells from human brain after death. *Nature*. 2001;411:42-3.
23. Dalbem A, Silveira CV, Pedroso MF, et al. Altered distribution of striatal activity-dependent synaptic plasticity in the 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease. *Brain Res*. 2005;1047:148-58.
24. Jorge C, Grossmann R, Valerio R. Epilepsia com esclerose mesial temporal: aspectos clínicos e fisiopatológicos. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 1996;2:215-7.
25. Chu K, Kim M, Jung KH, et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res*. 2004;1023:213-21.
26. Vitola A, Costa Z, Aguiar D, et al. Transplante homólogo de células-tronco da medula óssea em ratos reduz o número de crises recorrentes na epilepsia experimental pelo modelo do lítio-pilocarpina. In: I Congresso Brasileiro de Células-Tronco; 2005 10-12 nov; Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Realidade e Perspectivas; 2005.
27. Mimura T, Dezawa M, Kanno H, et al. Peripheral nerve regeneration by transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in adult rats. *J Neurosurg*. 2004;101:806-12.
28. Murakami T, Fujimoto Y, Yasunaga Y, et al. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair. *Brain Res*. 2003;974:17-24.
29. Dezawa M, Takahashi I, Esaki M, et al. Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone-marrow stromal cells. *Eur J Neurosci*. 2001;14:1771-6.
30. Baes C, Costa J, Braga J, et al. Avaliação neurofisiológica do efeito das células-tronco mesenquimais de medula óssea e do plasma rico em plaquetas na regeneração de nervo periférico. In: I Congresso Brasileiro de Células Tronco; 2005 10-12 Nov; Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Realidade e Perspectivas; 2005.

Endereço para correspondência:

JADERSON COSTA DA COSTA
Instituto de Pesquisas Biomédicas - IPB/PUCRS
Laboratório de Neurociências - Neurolab
Av. Ipiranga, 6690, 2º andar
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3320-3000 ramal 2173 - Fax: (51) 3320-3312
E-mail: jcc@pucrs.br