SABi

Trasplantes Neuronais: Uma Nova Perspectiva

Neuronal Transplants: A New Perspective

Marino Muxfeldt Bianchin [1]
Claudia Helena Kothe Werlang [2]
Carlos Roberto de Melo Rieder [3]
Vicente Correa Júnior [4]
Demetrius Klee Lopes [5]
Carlos Alexandre Netto [6]

Resumo

A partir da década de setenta, muito esforco vêm sendo empregado no desenvolvimento de tecnologia que permita a recuperação de populacões celulares perdidas do Sistema Nervoso Central (SNC) através do implante de novas células. Esses experimentos visam a restauração de funcões cerebrais específicas que se apresentem defeituosas. Procura-se conseguir não só que os neurônios implantados sobrevivam e secretem substâncias, tais como neurotransmissores e fatores de crescimento, como também formem sinápses com os tecidos hospedeiros recriando circuitos celulares danificados. Com essas finalidades muitas células estão sendo experimentadas, inclusive linhagens não naturais modificadas através de engenharia genética. Avancos já foram conseguidos e os resultados além de ampliarem de forma importante nosso conhecimento sobre o SNC, abrem uma nova perspectiva no tratamento de pacientes com doencas neurológicas.

Palavras-Chave: transplantes neuronais, linhagens celulares, circuitos cerebrais.

Summary

In the last three decades, there has been a great effort in developing techniques to restore neuronal function by grafting neural cells to the Central Nervous System. Grafted neurons, basically embryonic cells, must show ability to survive, to release neurotransmitters and trophic factors, and to establish synaptic contacts so restoring damaged circuity. Nowadays,

1. Residente do Serviço de Neurologia do HCPA.
2. Doutoranda do 12º semestre da Faculdade de Medicina da UFRGS.
3. Contratado do Serviço de Neurologia do HCPA. Aluno de Pós Graduacao da Clínica Médica da UFRGS.
4. Residente de Medicina Interna do Hospital Conceição.
5. Department of Surgery. University of Illinois. Chicago Ill, USA.
6. Professor Adjunto do Departamento de Bioquímica da UFRGS.

Endereço para Correspodência: Marino Muxfeldt Bianchin.Serviço de Neurologia. Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350.Porto Alegre - RS

genetically engineered and immortalized cell lines have been used with xsome advantage over embryonic cells. Experiments revised provide both basic knowledge about neural function and perspectives of new therapeutic approaches to treat some neurologic disorders.
Key Words: *cell lines, neuronal grafts, neuronal networks.*

Introdução

A idéia de reconstrução de tecido neuronal recuperando a função perdida é um sonho antigo. Os primeiros trabalhos nesta área apareceram há mais de cem anos. Em 1890 Gilman Thompson terminou seu artigo sobre um bem sucedido transplante cerebral da seguinte forma: "Eu penso que o achado principal desse experimento... sugere um interessante campo para novas pesquisas, e não tenho dúvidas que outros pesquisadores serão recompensados por investigá-lo" (1). Foi contudo necessário esperar até a década de setenta para que essa previsão fosse concretizada. Desde então o assunto tem sido retomado por inúmeros cientistas e vasta bibliografia já se encontra disponível. Transplantes neuronais deixaram de ser ficção e passaram a ser realidade. Além de fornecer uma poderosa ferramenta para pesquisa e entendimento do Sistema Nervoso, alguns grupos já estão utilizando estas novas técnicas para o tratamento do mal de Parkinson (2, 3, 4). Inúmeras outras possíveis aplicações clínicas começam a ser vislumbradas.

Os autores se propõe a uma rápida revisão sobre o tema não pretendendo esgotar a bibliografia. Serão abordados alguns modelos animais ilustrativos que têm servido para pesquisas nesse campo bem como suas implicações terapêuticas. A realidade clínica existente até o momento será discutida em artigo posterior.

Considerações Gerais

O tecido transplantado pode ter a função de produzir uma determinada substância da qual o Sistema Nervoso apresenta-se deficiente, reconstruir um circuito neuronal danificado ou então ambas (5). Considerando a doença de Parkinson, por exemplo, um implante de células produtoras de dopamina tais como células cromafins da medula adrenal (6) ou ainda células de linhagens geneticamente modificadas produtoras de dopamina (7), funcionando como mini-bombas poderiam produzir localmente o neurotransmissor, melhorando e até mesmo recuperando a função perdida. Se comparada com a terapia sistêmica atual, as vantagens são evidentes, tanto pela independência da reposição diária, quanto pela teórica ausência de efeitos sistêmicos indesejáveis. A progressão da doença poderia ser até mesmo freiada e o curso revertido (1).

A segunda e mais atraente aplicação dos transplantes de tecido nervoso é a reconstrução de circuitos neuronais e a recuperação de sua função. Para que isso ocorra deve-se necessariamente estabelecer uma continuidade anatômica ponto-a-ponto recompondo a rede neuronal original. As implicações clínicas e de pesquisa para tais técnicas são gigantescas. Experimentos em circuitos cerebelares (8) e estriatais em modelos animais de doença de Huntington (9) entre ou-

tros, são dois bons exemplos.

As células candidatas a doadoras idealmente devem preencher alguns requisitos básicos: (A) serem obtidas em grande quantidade, de forma rápida e não onerosa; (B) proliferarem in vitro permitindo a manipulação genética; (C) sobreviverem indefinidamente, parando de crescer após o transplante; (D) apresentar boa capacidade de integração ao hospedeiro (1). Diversas linhagens celulares que preencham esses critérios apresentam-se em fase de desenvolvimento (1, 7). Alguns exemplos particulares que levam em conta tais principios passarão agora a ser discutidos.

Tipos de Células usadas em Transplantes Neuronais

Células Glias

As células da glia exercem um papel fundamental de apoio e proteção aos neurônios. Os experimentos envolvendo transplante dessas células tem visado até o presente momento a regeneração de nervos periféricos que sofreram processos de desmielinização.

Estudos em ratos usando nervos periféricos desmielinizados e livres de células gliais demonstraram que essas áreas exercem uma forte atividade quimiotáxica e de estimulação mitótica para células de Schwann transplantadas em área próxima, demonstrando uma provável capacidade para remielinização desses axônios. Tais achados só podem ser demonstrados na ausência de células gliais do hospedeiro. Oligodendrócitos transplantados aparentemente também possuem tais propriedades. Ratos shi (shivere), que são hipomielinizados e não contém proteina mielínica básica (PMB), após receberem transplante de Oligodendrócitos começam a produzi-lá evidenciando a capacidade de remielinização apresentada pelas células transplantadas (10).

Astrócitos são outras células estudadas para transplantes neuronais. Os experimentos são conduzidos usando-se transplantes xenólogos devido a atual falta de marcadores celulares para o acompanhamento de transplantes homólogos. Utilizando-se células de outras espécies há possibilidade de rastreamento através do uso de anticorpos espécie-específicos e a evolução do transplante pode assim ser acompanhada. Tais experimentos têm evidenciado que o transplante astrocitário também apresenta capacidade de migração para a área lesada e potencial para a remielinização (10).

Diferentes combinações desses tipos celulares em transplantes mistos bem como a possibilidade do uso de células geneticamente manipuladas tem possibilitado grandes avanços na compreensão e reparação glial do tecido nervoso lesado. O entendimento desses processos certamente abrirá novas possibilidades terapêuticas para as doenças desmielinizantes do Sistema Nervoso Central (SNC).

Células Genéticamente Modificadas

Terapia gênica é um conceito emergente que traduz a idéia da correção de um genótipo alterado pela modificação da expressão de um gene residente ou então, da introdução e expressão da informação genética em células mutantes, in vivo. Cullinton BJ (11) tem sugerido essa terapêutica para o trata-

mento da deficiência de adenosina desaminase, por exemplo. As células manipuladas genéticamente podem ainda ser implantadas como mini-bombas, fornecendo in loco neurotransmissores e substâncias hormonais os quais o SNC apresenta-se deficitário, tal como a dopamina na doença de Parkinson (7).

Basicamente dois tipos celulares vêm sendo usadas para transferência genética no SNC: células imortalizadas (através do uso de um oncogene imortalizador) e células primárias. As últimas, tais como fibroblastos, vêm apresentando melhores resultados do que neurônios geneticamente modificados, dada a curta sobrevida dos últimos. A manipulação genética de células do próprio hospedeiro possibilita um transplante autólogo minimizando as possibilidades de rejeição. Independente do tipo celular, elas devem preencher critérios essenciais, sendo os principais: possibilidade da produção das linhagens, capacidade mitótica, estabilidade in vitro, sobrevida longa, crescimento não invasivo in vitro e continuidade da expressão do gene desejado (7).

A transferência de material genético é mais comumente realizada in vitro porém técnicas de introdução de genes através de injeção de DNA in vivo já estão sendo experimentadas (12). Os genes utilizados podem ser de dois tipos: codificadores de fatores de crescimento ou então de enzimas de rotas metabólicas específicas.

Os fatores de crescimento afetam os tecidos adjacentes, através de ação trófica, sustentando o desenvolvimento de neurônios e prevenindo a morte causada por lesão. Apresentam também uma importante função trófica influenciando o crescimento, o desenvolvimento ou ainda a regeneração dos axônios (13,14,15). Um bom exemplo dos possíveis usos terâpeuticos dos fatores de crescimento foi a demonstração do efeito protetor para os neurônios colinérgicos dos núcleos da base, da degeneração induzida por lesão através do transplante de células modificadas para a liberação do fator de crescimento neuronal (NGF), abrindo possibilidades para um uso futuro na doença de Alzheimer (16).

A produção de enzimas por células modificadas artificialmente é mais amplamente estudada até o momento para a produção de tirosina hidroxilase (TH). Ratos com depleção unilateral da produção de dopamina pelo estriado exibem um comportamento rotatório clássico que permanece constante sem intervenção terapêutica (14). Transplantes de células imortalizadas contendo o transgene para a produção de TH, tais como as linhagens NS20Y, ALT20 e 208F têm sido capazes de reduzir o comportamento rotatório nesses animais (7, 17), sugerindo aumento dos níveis locais de L-DOPA ou até mesmo dopamina. Apoiando tais resultados está a detecção, através do uso de técnicas de microdiálise de altos níveis de L-DOPA e dopamina em transplantes de glioma C6 ou de fibroblastos 3T3 adaptados genéticamente para a produção de TH. Win e seus colaboradores (7), usando células obtidas através de biópsia de pele de ratos modificados para a transcodificação de TH e implantados em animais da mesma linhagem demonstraram a expressão do TH, produção e liberação de

L-DOPA in vivo e a diminuição do comportamento rotatório em animais por um período superior a 8 semanas. Após esse tempo, houve diminuição do tecido implantado viável, com a piora dos resultados comportamentais.

Longevidade das células implantadas, estabilização da expressão gênica e a integração harmoniosa das células transplantadas com o hospedeiro, são problemas a serem solucionados antes que o emprego de células submetidas a processos de engenharia genética possam ser usados em outros experimentos neurobiológicos ou ainda, que intervenções terapêuticas sejam tentadas.

Células neuronais embrionárias

Existem muitas evidências de que os tecidos neuronais embrionários são uma fonte doadora muito mais apropriada para transplantes do que células adultas. Os precursores embrionários dos neurônios são não diferenciados e multipotentes mantendo essas características quando isolados do cérebro (18). Durante o processo de diferenciação essas células dão origem a formas adultas por autodiferenciação, modificadas por sinais extracelulares ainda não completamente elucidados, gerados pelo meio em que se encontram. Elas podem ser identificadas in vivo e in vitro devido a produção de um filamento intermediário característico conhecido como nestina, que decai rapidamente com a maturação do tecido nervoso. É portanto um excelente marcador para tecidos embrionários (19). Células nestina positivas apresentam a faculdade de proliferar in vitro sob a influência de fatores de crescimento específicos, diferenciando-se em neurônios quando esses estimuladores são descontinuados (20). É uma propriedade que pode ser explorada para aumentar in vitro a quantidade de tecido disponível para o transplante e oferece terreno a engenharia genética (19).

Modificações no genoma dos precursores neuronais vem causando avanços importantes. Certas populações (13) de neurônios nestina positivos podem ser imortalizados com o oncogene do vírus SV-40. O uso do alelo do antígeno T tsA58, que é termolábil, permite a imortalização de células embrionárias possibilitando a proliferação indefinida dessas linhagens em temperaturas de 33 C. Quando a temperatura se aproxima de 39 C ocorre a desnaturação do alelo e a perda da capacidade mitótica. Células nestina positivas de tecido hipocampal embrionário de ratos HiB5 imortalizadas dessa forma, cessam o processo mitótico quando transplantadas para o SNC de ratos (temperatura corporal aproximadamente de 39 C), integrando-se e diferenciando-se em hipocampo ou cerebelo, conforme o local do implante (19).

As células neuronais embrionárias são muito promissoras e já têm sido utilizadas em estudos clínicos visando o tratamento da doença de Parkinson (3).

Resposta Imune aos Transplantes Neuronais

Suposições anteriores preconcebidas, de que o SNC seria um local de baixa atividade imunológica baseadas em uma série de peculiaridades tais como, barreira hemato-encefálica, ausên-

cia de certas células necessárias ao desenvolvimento do processo de rejeição e de que o tecido nervoso não é capaz de desencadear resposta imunológica tem sido modificados a medida que diversos experimentos vem sendo realizados. Já não podem existir dúvidas de que o tecido nervoso apresenta proteção imunológica e que a inviabilidade de transplantes neuronais alogênicos e xenogênicos em diversos modelos animais são decorrentes de processos de rejeição (21). Ainda que alguns pesquisadores envolvidos em estudos clínicos de transplante neuronal não utilizem a terapia imunossupressora (2,3,22), é razoável a suposição de que transplantes de tecidos alogênicos serão rejeitados a longo prazo.

Previnir essa rejeição poderá vir a ter papel fundamental no futuro. O uso de ciclosporina A tem sido bem sucedido em manter transplantes viáveis por longo tempo em modelos animais para a Doença de Parkinson (21). A toxicidade da droga é um fator a ser pesado considerando-se a faixa etária da população alvo dos transplantes, podendo os efeitos indesejáveis não serem toleráveis (23).

A figura 3 mostra o papel das moléculas de superfície no desencadeamento da resposta imunológica. Para as células T helper a molécula de associação é o CD4 e para as células T citotóxicas, o CD8. Nicholas et al demonstraram que anticorpo monoclonal anti CD4 pode previnir a rejeição por algum tempo de transplantes neuronais halogenicos intra ventriculares em animais. Anticorpo monoclonal contra a linfocina interleucina 2 (IL2) melhora a sobrevida dos transplantes alogênicos nos ventriculos laterais. Interessantes e promissores também são os experimentos de Bartle et al que, selecionaram uma subpopulação de células neuroepiteliais embrionárias que não expressam in vitro o antígeno maior de histocompatibilidade da classe I quando tratadas com interferon gama. Essas células foram viáveis após serem implantadas no parênquima cerebral de ratos, ao contrário dos transplantes controles (21).

A Reconstrução de Circuitos do Sistema Nervoso Central

Circuitos Cerebelares

A reconstrução parcial de circuitos cerebelares tem sido conseguida por Sotelo C e Mallart RMA (8). Esses autores usam um tipo de rato mutante que apresenta degeneração espontânea das células de Purkinje entre o 17 e 45 dias do periodo pós-natal, levando a desconecção com os circuitos corticais e corticonucleares. Sendo assim, esses ratos mutantes, denominados pcd (Purkinje-cell-degeneration), proporcionam um modelo ideal de ataxia degenerativa hereditária (8, 24).

A base dos experimentos consiste no transplante de tecido primordial cerebelar de embriões de ratos isogênicos C57BL de 12 dias de idade no cerebelo dos receptores mutantes.

As análises pós-transplante demonstraram que as novas células apresentam a capacidade de migração ao longo do tecido do hospedeiro, penetrando na camada molecular do cerebelo indo se alojar numa profundidade semelhan-

te aquela que seria ocupada pelas células de Purkinje originais. A orientação dendrítica bipolar é também restabelecida. Estudos ultra estruturais e eletrofisiológicos em transplantes de longa sobrevida demonstraram que as novas células reproduzem um processo similar ao desenvolvimento ontogenético natural desde sua implantação até a integração com os tecidos vizinhos (25, 26).

É interessante por fim, ressalvar-se a especificidade dessa invasão. Somente células de Purkinje migram pelo parenquima do hospedeiro e só o fazem na ausência das células originais. A migração não ocorre na presença de células de Purkinje nativas, conforme demonstrado em ratos normais e em mutantes pcds jovens antes que ocorra a degeneração característica (8).

A geração de novas projeções corticomedulares é imperativa para a recuperação da função cerebelar. Os experimentos tem demonstrado ser essa a etapa mais complicada. Somente alguns espécimes transplantados apresentaram essa regeneração. Os axônios das novas células de Purkinje, embora podendo crescer as distâncias necessárias (mais de 1 mm), tem grande dificuldade de penetrar na camada granulosa e só o fizeram até agora, de forma bastante limitada em uns poucos animais (23). Os poucos exemplos bem sucedidos têm contudo animado os pesquisadores que acreditam ser somente uma questão de tempo até a descoberta de uma maneira de contornar esse problema essencial.

Circuitos Medulares

Estudos de reparação da medula espinhal têm sido desenvolvidos experimentalmente por alguns grupos de pesquisa. Transplantes medulares embrionários em medula espinhal de ratos no período pós natal mostraram a prevenção da morte de neurônios axotomizados no núcleo rubro dos animais recém-nascidos. Esse resultado somente é obtido quando são usadas como doadoras, células da medula espinhal. Um efeito protetor permanente não é conseguido com transplantes de outros tecidos embrionários que usualmente não são alvos dos neurônios do núcleo rubro, tais como os do cerebelo, córtex e hipocampo (27).

A reparação de vias nervosas longas também vem sendo tentada. Tecido embrionário nervoso é usado visando um substrato para o alongamento axonal através de um local lesado ou então, com o objetivo de criar uma ponte de conecção entre as duas extremidades interrompidas pela lesão, numa tentativa de restabelecer uma continuidade nos circuitos do hospedeiro. Esses experimentos são conseguidos com algum sucesso, até o momento, somente em animais jovens. Os neurônios embrionários transplantados estendem seus axônios pelo neuropolo do hospedeiro e vice-versa. Os resultados são limitados mas sugerem que transplantes de tecido embrionário podem promover o crescimento dos axônios descendentes e dos circuitos neuronais locais em uma medula espinhal lesionada (27).

Um modelo animal razoável para o estudo de transplantes e para a reconstrução das vias motoras na medula é conseguido com a lesão do nervo ciático no periodo neonatal. Ocorre nesse

caso, depleção seletiva de 60 a 70% dos motoneurônios desse nervo (28). Experimentos nesses animais mostraram a possibilidade de migração dos neuro^nios embrionários transplantados e pré-marcados (com o uso de bromodeoxyuridina), que invadem o corno anterior da medula, assumindo morfologia semelhante a dos motoneurônios e estendendo seus axônios para a inervação de tecido muscular adjacente. A reinervação do músculo ocorre e este se contrai à estimulação do nervo. Análises histológicas confirmam alterações compatíveis com a formação de uma placa mio-neural (27,28).

Esses primeiros resultados encorajam a novas pesquisas. Com a gradativa solução dos difíceis problemas tais como a forma de guiar os axônios a determinados grupos musculares, integração adequada do transplante, grupos de células adequados para serem utilizados e garantia de longevidade das células repostas, as lesões medulares no homem talvez possam vir a ser reparadas.

Circuitos cognitivos

O sistema colinérgico é muito importante para o desempenho das funções corticais superiores. É comprometido em muitas patologias que levam a problemas cognitivos e, dentre eles, e de maneira especial, os déficits de memória (29,30,31).

A hipótese colinérgica tem estimulado inúmeros projetos visando o desenvolvimento de modelos animais de demência baseados no bloqueio do sistema colinérgico ou então, através de lesões específicas nas suas vias. Da mesma forma, intensas pesquisas são desenvolvidas visando a melhora farmacológica dessas sinápses ou então, a recuperação dos circuitos pela reposição das populações neuronais perdidas (32).

O hipocampo é uma parte do SNC importante para o processamento das funções cognitivas. Recebe inervação de fibras ascendentes colinérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas, as quais podem ser interrompidas pela simples transecção do feixe de fibras que se estende entre a fímbria e o fórnix. Essa lesão leva a disfunção cognitiva nos padrões de aprendizagem em diversas tarefas comportamentais (33, 34, 35, 36) que são revertidas parcialmente pelo transplante de septo. A sensibilidade desses animais transplantados a atropina, sugere que essa reversão é dependente de inervação colinérgica (33). Netto CA et al, usando labirinto aquático, demonstraram recuperação de padrões de aprendizagem e orientação espacial não diferentes daqueles dos animais normais quando ratos submetidos a modelo de isquemia cerebral danoso a células C1 do dorso hipocampal receberam implantes de tecido embrionário fetal derivado da região do hipocampo. Essa recuperação não foi conseguida nos animais controles implantados com outros tecido. Os resultados sugerem fortemente a restauração das vias hipocampais danificadas, sendo muito difícil atribuir-se tal melhora unicamente a liberação local de neurotransmissores ou então, uma resposta ao trauma cirurgico (37).

Transplantes colinérgicos para áreas neocorticais são também efetivas em reverter alguns dos déficits cognitivos em ratos que sofreram lesões tóxicas no núcleo basal magnocerebelar. Quando associa-

dos a transplantes hipocampais concomitantes, a recuperação dos déficts apresenta efeito somato'rio. Transplantes controles para outras regiões ou então de tecido embrionário hipocampal pobre em neurônios colinérgicos não são efetivos (32, 38).

Alterações funcionais causadas pelo envelhecimento são também melhoradas por transplantes de tecido embrionário. Por exemplo, células ricas em dopamina implantadas no caudado-putâmen podem melhorar a coordenação motora e o equilíbrio (39), transplantes septais ricos em neurônios colinérgicos melhoram a orientação espacial em certas tarefas (40), transplantes colinérgicos para o hipocampo ou neocórtex são efetivos em melhorar a memória recente desses animais idosos e, finalmente, células ricas em noradrenalina derivadas da região do locus cerulens melhoram déficits de aprendizagem em tarefas de esquiva passiva (32). Esses resultados somente são conseguidos usando-se populações doadoras adequadas transplantadas para regiões cerebrais específicas (32,39), sugerindo fortemente a reconstrução de circuitos neuronais danificados relacionados com o envelhecimento do SNC.

As alterações do SNC que levam a déficits cognitivos são, na sua quase totalidade, suficientemente difusas tornando infactível no momento uma reconstrução dos circuitos ponto-a-ponto. Sendo assim, as prováveis aplicações clínicas para esses resultados são ainda obscuras e muito limitadas. Independente disso porém, elas demonstram claramente a potencialidade dos neurotransplantes na investigação da fisiologia do SNC e de suas alterações.

Circuitos marca-passo

Além de aplicações clínicas que as técnicas de neurotransplante possibilitam, igualmente importante são o seu uso para o estudo da biologia fundamental do cérebro e para o desenvolvimento de modelos animais de doenças humanas, que permitam pesquisas e descobertas de outro modo não factíveis.

Um exemplo importante do uso de transplantes neuronais com finalidade de pesquisa pura em neurobiologia são os recentes trabalhos que vem estudando o marca passo circadiano hipotalâmico em ratos. Nesses animais, o núcleo supraquiasmático (NS) parece ter ação direta de controle sobre o ciclo circadiano. Essa conclusão é apoiada em estudos anatômicos, pesquisas desenvolvidas com essas células in vitro e ainda por trabalhos de ablação ou isolamento do NS seguido de observações comportamentais (41).

Transplantes neuronais de tecido fetal de NS tem a capacidade de restaurar a ritmicidade perdida de ratos e hamsters que tiveram seus NSs lesionados (42, 43). Evidência que parece ser definitiva de que esse núcleo é fundamental em controlar a duração de muitos ritmos fisiológicos e comportamentais provém dos achados de neurotransplante onde o hospedeiro restabelece um ritmo circadiano perdido com as características daquele do animal doador. Por exemplo, no hamster dourado, uma mutação leva a alteração bem definida do ritmo circadiano. Animais normais apresentam um ciclo de 24 horas de duração, os heterozigotos de 22 e

os homozigotos de 20 horas. Esses ciclos são bem definidos e de fácil distinção. Quando o NS é lesionado, há perda dessa ritmicidade, que é restabelecida poucos dias após o transplante. O animal reassume o ritmo do genótipo doador (43). Estudos histológicos posteriores demonstram que há necessidade de integração entre os neurônios do doador e hospedeiro, com evidência de reconstrução de circuitos específicos sugerindo que para a restauração do ritmo circadiano haja não somente uma ação local de liberação de determinados neurotransmissores como também o restauração das vias corretas (41).

Experimentos como esse são de valor inquestionável e vem trazendo respostas para perguntas antes não solucionadas, nos ajudando cada vez mais na compreensão da fisiologia do SNC.

Considerações Finais

A possibilidade de recuperação de populações celulares perdidas através do uso de neurotransplantes abre uma das mais atraentes perspectivas na história das neurociências. As linhas de pesquisa e as descobertas descritas nessa breve revisão são ainda bastante embrionárias. Sendo assim, embora já tenham acrescentado bastante, podemos pressupor que inúmeras outras contribuições advirão. Os autores acreditam que esse novo impulso trazido para a compreensão da fisiologia do SNC e de seus processos patológicos resultará em importantes aplicações clínicas num futuro não tão distante assim.

Referências Bibliográficas

1. Bjorklund A. Neural transplantation - experimental tool with clinical possibilities. Trends Neurosci 1991;14(8): 319-322.
2. Goetz CG, Stebbins GT, Klawans HL, Koller WC, Grossman RG, Bakay RAE et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: Pre-Surgical, and 1-and-2-year follow up. Neurology 1991;41:1719-1722.
3. Henderson BTH, Clough CG, Hughes RC, Hitchcock ER, Kenny BG. Implantation of human fetal ventral mesencephalon to the right caudate nucleous in advanced Parkinson's Disease. Arch Neurol 1991; 48:822-827.
4. Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's Disease. Science 1990; 247:574-577.
5. Bjorklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. Brain Res 1979; 177:555-560.
6. Freed WJ, Morihisa JM, Spoor E, et al. Transplanted adrenal chromaffins cells in rat brain reduced lesion-induced rotational behaviour. Nature 1981;292:351-352.
7. Gaje FH, Kawaja MD, Fisher LJ. Genetically modified cells: applications for intracerebral grafting. Trends Neurosci 1991, 14(8):328-333.
8. Sotelo C, Alvarado-Mallart RM. The reconstruction of cerebellar circuits. Trends Neurosci 1991;14(8):350-355.
9. Lindvall O. Prospects of transplantation in human neurodegenerative diseases. Trends Neurosci 1991;14(8):376-384.
10. Blakmore WF, Franklin RJM. Transplantation of glial cells into the CNS. Trends Neurosci 1991;14(8):323-327.
11. Culliton BJ. ADA Deficiency: A prime candidate. Science 1989;246:751.
12. Felgner PL, Rhodes G. Gene therapeutics. Nature 1991;349:351-352.
13. Lendahl U, MacKey DG. The use of cell lines in neurobiology. Trends Neurosci 1990;13:132-137.
14. Fisher W, Wictorin K, Bjorklund A, Willian LR, Varon S, Gage FH. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. Nature 1987;329:65-68.
15. Emfors P, Ebendal T, Olson L, Mouton P, Stromberg I, Persson H. A cell line producing recombinant nerve growth factor evokes growth responses in intrinsic and grafted central cholinergic neurons. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:4756-4760.
16. Rosemberg MB, Friedmann T, Robertson RC, et al. Grafting genetically modified cells to the damaged brain: restorative effects of NGF expression. Science 1988; 242:1575-1578.
17. Wollf JA, Fisher LJ, Xu L, et al. Grafting fibroblasts genetically modified to pro-

duce L-DOPA in rat model of Parkinson's Disease. Proc Nat Acad Sci USA 1989; 86:9011-9014.
18. Temple S. Division and differentiation of isolated CNS blast cells in microculture. Nature 1989; 340:471-473.
19. Cattaneo E, MacKay R. Identifying and manipulating stem neuronal cells. Trends Neurosci 1991;14(8):338-340.
20. Cattaneo E, Mackey R. Proliferation and differentiation of neuronal stem cells regulated by nerve growth factor. Nature 1990;347:762-765.
21. Sloam DJ, Wood MJ, Charlton HM. The immune response to intracerebral neural grafts. Trends Neurosci 1991; 14(8):341-346.
22. Hitchcock ER, Chough C, Hughes R. Embryos and Parkinson's Disease. Lancet 1988 i:1274.
23. Handschumacher RE. Immunossuppressive agents. In: Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8 ed. Pergamon Press, 1990:1264-1276
24. Mullen RJ, Eicher EM, Sidman RL. Purkinje cell degeneration, a new neurological mutation in the mouse. Proc Acad Nat USA Sci 1976; 73:208-212.
25. Sotelo C, Alvarado Mallart RM. Reconstruction of the defective cerebelar circuit in adult Purkinge cell degeneration mutant mice by Purkinge cell replacement trough transplantation of solid embryonic implants. Neuroscience 1987;20:1-22.
26. Gardette R, Alvarado-Mallart RM, Crapel F, Sotelo C. Electrophysiological demonstration of synaptic integration of transplanted Purkinge cells into the cerebellum of the adult Purkinje cell degeneration mutant mouse. Neuroscience 1988; 24: 777-789.
27. Clowry R, Sieradzan K, Urbova G. Transplants of embryonic motoneurones to adult spinal cord: Survival and innervation abilities. Trends Neurosci 1991;14(8):355-357.
28. Sieradzan K, Urbova G. Replacement of missing motoneurones by embryonic grafts in the rat spinal cord. Neuroscience 1989; 31(1):115-130.
29. Bartus R, Dean III RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory disfunction. Science 1982; 217: 408-417.
30. Coyle JT, Price DL, DeLong M. Alzheimer's Disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. Science 1983;219:1184-1190.
31. Cunha C, Ferreira MBC, Jerusalinsky D, et al. Evidence that similar nerotransmitted mechanisms in amygdala, hippocampus and medial septum regulate memory consolidation of avoidance behavior in rats. Ci Cult 1991;43:312-315.
32. Dunnett S. Cholinergic grafts, memory and ageing. Trends Neurosci 1991;14(8):371-376.
33. Dunnett S, Low WC, Iverseng SD, Stenevi U, Bjorklund A. Septal transplants restore maze learning in rats whit fornix-fimbria lesions. Brain Res 1981;251:335-348.
34. Low WC, Lewis PR, Bunch ST, et al. Function recovery following neural transplantation of embryonic septal nuclei in adult rats with septohippocampal lesions. Nature 1982; 300:260-262.
35. Daniloff JK, Bodomy RP, Low WC, Wells T. Cross-species embryonic septal transplants: Restoration of conditioned learning behavior. Brain Res 1985;346:176-180.
36. Richter-Lewin G, Segal M. Raphe cells grafted into the hippocampus can ameliorate spatial memory deficits in rats with combined serotonergic/cholinergic deficiencies. Brain Res 1989; 478:184-186.
37. Netto CA, Hodges H, Sinden JD, et al. Foetal CA1 field hippocampal grafts selectively alleviate ischaemic-induced deficits in spatial navigation in the water maze. submitted Neuroscience 1992.
38. Dunnett SB, Toniolo G, Fine A, Ryan CN, Bjorklund A, Iversen SD. Transplantation of embryonic ventral forebrain neurons to the neocortex of rats with lesions of nucleus basalis magnocellularis-II. Sensory motor and learning impairments. Neuroscience 1985; 16(4):787-797.
39. Gage FH, Dunnett SB, Stenevi U, Bjorklund A. Aged rats: recovery of motor impairments by intrastriatal nigral grafts. Science 1983; 221: 966-969.
40. Bjorklund A, Stenevi U, Dunnett SB, Kelly PAT. Intrahippocampal septal grafts ameliorate learning impairments in aged rats. Science 1984;225:533-536.
41. Ralph MR, Lehman MN. Transplantation: a new tool in the analyis of the mammalian hyothalamic circadian pacemaker. Trends Neurosci 1991;14(8):362-366.
42. Drucker-Colin R, Aguilar-Roblero R, Garcia-Hernandez F, Fernandez-Cancino F, Rattoni FB. Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: Diurnal rhythm recovery of lesionaded rats. Brain Res 1984; 311:353-357.
43. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted supra chiasmatic nucleous determines circadian periods. Science 1990; 247: 975-978.

FACULDADE DE MEDICINA