

Utilização das células-tronco no tratamento das lesões traumáticas de nervos

Artigo de revisão

Roberto S. Martins*, Mario G. Siqueira*

Grupo de Neurocirurgia do Sistema Nervoso Periférico, Serviço de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

Numerosas pesquisas avaliam a utilização de células-tronco em uma grande variedade de lesões e patologias resultando na expansão do conhecimento atual da biologia dessas células. No sistema nervoso periférico, apesar de restrita às investigações experimentais, a utilização dessa terapêutica mostra resultados promissores em diversas linhas de pesquisa. Nas lesões traumáticas de nervos, essas células podem repor os neurônios motores e/ou sensitivos ou incrementar a população das células de Schwann, tornando a regeneração mais eficiente. A presente revisão analisa as possibilidades do uso das células-tronco aplicadas no reparo de nervos e sua regeneração.

PALAVRA-CHAVE

Células-tronco. Nervo periférico. Regeneração nervosa.

ABSTRACT

Therapeutic use of stem cells in traumatic peripheral nerve lesions. A review
Numerous publications have investigated possible therapeutic use of stem cells in wide range of injuries and diseases resulting in expansion of current knowledge of stem-cell biology. In the Peripheral Nervous System, despite restricted to experimental investigations, utilization of stem cells show promising results in several research lines. In traumatic peripheral nerve lesions these cells can replace the motoneurons and/or sensitive neurons or increase the Schwann cells population, making the regeneration more efficient. The present review discusses the role of stem cells in the regeneration process and their use applied to the repair of peripheral nerve injury.

KEY-WORD

Stem cells. Peripheral nerve. Nerve regeneration.

Introdução

Diversas linhas de pesquisa direcionadas ao tratamento das lesões traumáticas de nervos objetivam o desenvolvimento de métodos que atuem no aperfeiçoamento do processo de regeneração. Nesse sentido, a utilização das células-tronco (C-T) na regeneração de tecidos

é um campo promissor de uma nova especialidade denominada medicina regenerativa. Hoje existe investimento vultuoso, pessoal e financeiro, em diversos centros no estudo da aplicação das C-T e uma das linhas de pesquisa direciona-se para a avaliação da utilização dessas células na regeneração de nervos. Apesar dos obstáculos existentes em alguns países para a pesquisa dessa nova

*Grupo de Neurocirurgia do Sistema Nervoso Periférico, Serviço de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

terapêutica, é possível acreditar que o tratamento de um paciente portador de lesão traumática de nervo incluirá o uso das C-T em futuro não muito distante.

Este trabalho tem como objetivo apresentar ao neurocirurgião conceitos fundamentais relacionados a esse tema e avaliar o estado atual e as perspectivas futuras da aplicação das C-T no tratamento das lesões traumáticas de nervos.

Conceitos fundamentais

C-T são células primordiais responsáveis pela formação do embrião e seus tecidos e que mantêm a capacidade de se diferenciar em vários tecidos na vida adulta²⁴. Em um tecido, existem duas populações de células: aquelas que estão na fase pós-mitótica – e são responsáveis pela atividade fisiológica – e as C-T, responsáveis pelo crescimento do órgão ou tecido e pelo reparo após uma lesão³⁵. À medida que um organismo passa da fase embrionária para a fase adulta, progressivamente o número de células na fase pós-mitótica aumenta, enquanto o número de C-T diminui. Teoricamente, todas as C-T são pluripotentes, ou seja, têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo celular do organismo adulto²⁷. No entanto, alguns tipos de C-T são apenas multipotentes e podem se diferenciar em alguns, mas não todos os tecidos. Além das propriedades descritas, a maioria das C-T é auto-renovável¹⁸.

A utilização das C-T de forma terapêutica exige que essas células diferenciem-se no tecido que se deseja substituir. O processo de diferenciação das C-T envolve a expressão de genes diversos. Alterando as condições de cultura celular, através da oferta de determinadas citocinas e fatores neurotróficos, pode-se direcionar a diferenciação destas células em tecidos específicos^{7,12,27,36}.

As C-T podem ser divididas em dois tipos principais, as embrionárias (C-TE) e as adultas (C-TA)²⁴. As C-TA são isoladas em tecidos adultos e, apesar de existirem em pequeno número, essa população celular é suficiente para manter os tecidos que necessitam de renovação constante. As C-TA podem ser identificadas na pele, intestino, medula óssea, fígado, pâncreas, músculo esquelético, tecido adiposo, tecido nervoso e sangue do cordão umbilical. As C-TA são uma fonte promissora de tecidos para transplante, mas a utilização das mesmas suscita a discussão sobre várias questões ainda em investigação. As C-TA podem originar-se do próprio indivíduo (autólogas) ou de outros doadores (heterólogas). A principal vantagem da utilização das C-TA autólogas é a ausência de reação imunológica às células implantadas. Existe a possibilidade de utilização das C-TA heterólogas, no caso das células extraídas de cordão umbilical, mas ainda há muita

discussão a respeito da ocorrência de alterações relacionadas à rejeição dessas células. Se os estudos confirmarem a possibilidade de regeneração em diferentes tecidos das C-TA obtidas do cordão umbilical, será necessário criar e ampliar centros de coleta e armazenamento. Esse fato possibilitaria a obtenção de grande número dessas células, o que aumentaria a variabilidade fenotípica das mesmas com conseqüente redução da probabilidade de rejeição.

As C-TE são isoladas de um embrião. Essas células podem ser perpetuadas *in vitro*, através de culturas, sendo mantidas por longos períodos em estado indiferenciado e, devido a esse fato, representam fonte atrativa de células para estudos³⁶.

De forma teórica, ambos os tipos de C-T seriam utilizáveis para a renovação de diversos tecidos. No entanto, algumas diferenças importantes existem entre as C-TE e as C-TA. Ainda não é possível garantir, com os dados de literatura existentes, que a capacidade de diferenciação das C-TA seja comparável a das C-TE. As C-TA não seriam úteis como terapêutica regenerativa, nos casos de doenças genéticas, uma vez que elas apresentariam as mesmas alterações das células adultas que seriam substituídas. Além disso, a pluripotencialidade das C-TA tem sido contestada por alguns autores³².

Devido a essas implicações, existe grande interesse na avaliação das possibilidades terapêuticas das C-TE. O grande problema no uso dessas células é a forma de obtenção das mesmas, o que provoca intensas e acaloradas discussões éticas e religiosas.

A obtenção das C-TE envolve, necessariamente, a destruição de um embrião de cinco dias, denominado blastocisto, constituído pelo aglomerado de 100 a 200 células⁹. As C-TE podem ser obtidas a partir de embriões obtidos de fertilizações *in vitro* ou através de clonagem terapêutica. No caso das fertilizações, os embriões são gerados em excesso, já que a probabilidade de um desses se desenvolver após a implantação no útero é de somente 10%. Os embriões excedentes são armazenados congelados para que eventualmente seja possível realizar outras tentativas. Devido a esse processo, a probabilidade do embrião desenvolver-se após a implantação diminui. Além disso, os embriões são selecionados de forma que os primeiros a serem implantados são os que apresentam maior probabilidade de gerar um feto. Assim, nas clínicas de fertilização, existe grande quantidade de embriões com baixa probabilidade de desenvolver-se e que, inevitavelmente, serão descartados. Em diversos países, a utilização dos embriões excedentes de fertilizações *in vitro* não é autorizada, conduta extremamente discutível pelos motivos acima mencionados. No Brasil, a recente aprovação da Lei de Biossegurança vai possibilitar o desenvolvimento de diversos estudos sobre o tema.

Na clonagem terapêutica, ou transferência nuclear, o material genético do óvulo de uma doadora é substituído pelo DNA do núcleo de uma célula somática e que, teoricamente, pode ter origem em qualquer tecido. Através dessa técnica, a célula inicia o processo de replicação como se tivesse sido normalmente fertilizada, originando um embrião. A C-TE resultante é obtida a partir da dissociação das células do embrião clonado. A grande vantagem desse último método é a obtenção de C-T imuno-compatíveis, uma vez que, são isoladas de uma célula adulta do próprio indivíduo. O grande problema, e neste ponto é que se instala uma das polêmicas atuais, é que o embrião será gerado exclusivamente para permitir a obtenção das C-T. Além disso, segundo os críticos desse método, permitindo-se a clonagem terapêutica há maior possibilidade de se realizar a clonagem reprodutiva, com as possíveis conseqüências desse tipo de técnica. No entanto, se o embrião for gerado em laboratório é impossível que o mesmo se desenvolva sem a sua implantação no útero.

Até recentemente, a utilização da técnica de clonagem terapêutica ou transferência de núcleo para a geração de C-TE era uma possibilidade teórica no homem. Em 2004, Hwang e col.²⁰ demonstraram a possibilidade de obtenção de C-TE pluripotenciais a partir da aplicação dessa técnica, com a transferência do material genético de células *cumulus* (células diferenciadas que se situam ao redor dos óvulos) para os óvulos dos quais foram retirados os núcleos. Dos 242 óvulos utilizados, cerca de 25% se dividiram e atingiram o estágio de blastocisto. Evidentemente, novos estudos serão necessários para confirmar essas evidências, mas sem dúvida, vislumbram-se perspectivas otimistas quanto às aplicações dessa técnica em futuro próximo.

Utilização das células-tronco na regeneração de nervos

A utilização das C-T na regeneração de nervos lesados é o objetivo de vários centros de pesquisa. No entanto, ainda é restrita à aplicação experimental, devido a inúmeras questões que necessitam ser esclarecidas: qual a melhor via de introdução dessas células? Qual o melhor tipo de C-T a ser utilizada? Por quanto tempo duram os efeitos da terapêutica? Qual é o risco de uma C-T utilizada de forma terapêutica originar um tumor? É necessária a repetição da oferta dessas células no mesmo paciente?⁹

A utilização das C-T nas lesões traumáticas de nervos teria como objetivo substituir ou regenerar um tipo de célula ou tecido que foi lesado ou perdido, ou utilizar uma linhagem específica de C-T indiferenciada

que produzisse fatores neurotróficos, tornando a regeneração mais eficiente¹⁹.

Com relação ao tipo de célula a ser substituída, duas possibilidades podem ser consideradas: a substituição de neurônios na medula ou a recomposição da população de células de Schwann (CS) no local da lesão. Na primeira hipótese, o objetivo seria reconstituir ou substituir as unidades motoras lesadas a partir da degeneração retrógrada. Na segunda hipótese, a utilização dessas células teria o objetivo de incrementar e prolongar a ocorrência das CS, uma vez que, o processo de regeneração é extremamente dependente da integridade dessas células¹⁷. Neste último caso, seria possível obter grande número dessas células, ao contrário do processo que produz CS através de culturas. Além disso, no caso de culturas de CS usadas em autotransplantes, a fonte dessas células é um outro nervo que necessita ser sacrificado e o tempo para se obter uma população de CS utilizáveis é muito longo, inviabilizando a sua utilização^{28,35}.

O uso terapêutico de C-T para a regeneração de nervos requer que essas células sejam oferecidas de forma eficiente à área receptora, diferenciem-se de forma adequada, sobrevivam por longo período de tempo e, no caso da regeneração dos motoneurônios ou neurônios sensitivos, enviem axônios através da substância cinzenta medular em direção ao órgão-alvo.

Motoneurônios espinhais podem ser gerados em culturas a partir de C-T, através da sua exposição ao ácido retinóico e a uma proteína específica denominada *sonic hedgehog*. C-TE transplantadas na região dorsal de embriões de galinhas estendem axônios para a periferia e formam junções neuromusculares¹⁸. Para que esta seja uma estratégia viável, no entanto, as C-TE diferenciadas em motoneurônios devem não só sobreviver no interior da medula espinhal, mas também serem capazes de estender axônios através da substância cinzenta até os nervos e reinervarem, de forma anatômica apropriada, os órgãos-alvo. Nenhuma dessas etapas foi demonstrada ainda no sistema nervoso de mamíferos adultos. *In vitro*, foi possível comprovar que C-TE desenvolveram longos axônios, estabeleceram junções neuromusculares e induziram contrações musculares em cultura concomitante de mioblastos¹⁸. A limitação dessa terapêutica em estudos experimentais reside no fato de que existe uma inibição da regeneração axonal a partir do SNC (medula), por ação de três inibidores de mielina, a glicoproteína associada à mielina, a Nogo-A e a glicoproteína oligodendrócito-mielina¹⁸. No estudo descrito, a taxa de axônios formados que atingiram as células musculares foi de apenas 2,4% em relação ao número total de células. Para que haja maior eficácia desse tipo de terapêutica, provavelmente, será necessária a utilização de processos metabólicos com o objetivo de reduzir a inibição ao crescimento axonal. Esse processo poderia ser incrementado pela aplicação

concomitante de fatores neurotróficos. Além disso, o reconhecimento de diferentes subtipos de C-T, definidas em recentes estudos, e a sensibilidade específica dessas a estímulos distintos, direcionam os futuros estudos para a identificação do subtipo ideal como fonte de motoneurônios^{3,7}.

Uma das questões a serem esclarecidas, no possível uso das C-T no tratamento das lesões traumáticas de nervos, é a forma de incorporação dessas células no local desejado. As C-T poderiam ser oferecidas diretamente na área lesada, C-T existentes no local da lesão poderiam ser induzidas a se diferenciar a partir de estímulos específicos ou, no caso das C-TA progenitoras da medula óssea, serem direcionadas à região da lesão. Nesse último processo, um estímulo específico liberaria a C-TA da medula óssea para a circulação sanguínea. A possibilidade das C-T da medula óssea serem estimuladas a se diferenciar e direcionar à área lesada, sem que haja a sua manipulação fora do paciente, está sendo investigada para o reparo do tecido cardíaco, porém, não há ainda nenhuma pesquisa que avalie processo semelhante para o reparo de lesões de nervos³⁹. Em outra linha de pesquisa, alguns centros investigam a possibilidade de que C-T do próprio local da lesão se diferenciariam no tecido a ser reparado^{2,6}. Essa possibilidade terapêutica depende da identificação de C-TA no nervo ou medula. Morrison e col.²⁹ identificaram populações de CS progenitoras no nervo ciático do rato, mas há poucas evidências que comprovem a ocorrência de C-T no nervo adulto humano, embora sua existência tenha sido postulada nas populações de neurônios dos gânglios dorsais e do sistema nervoso autônomo¹⁴. Assim, é mais provável que a utilização das C-T no reparo do nervo lesado ocorra a partir de sua oferta direta à área receptora.

No caso da oferta direta das C-T, as possibilidades são a oferta através da infusão líquórica ou infusão sanguínea, a injeção direta das C-T no nervo lesado, a incorporação no interior de condutores e a adição dessas células à cola biológica.

Ohta e cols.³¹ demonstraram ser possível a oferta de C-T infundidas no líquido e sua incorporação e diferenciação em CS em raízes dorsais lesadas do plexo braquial de ratos. O estudo limitou-se à avaliação histológica e não funcional, mas abre uma perspectiva de tratamento nos casos de avulsão radicular total nas lesões de plexo braquial.

A infusão sanguínea, a partir de arteriografia superseletiva, é um meio utilizado em alguns estudos para a oferta de C-T, inclusive no homem¹. Esse tipo de mecanismo está sendo empregado no estudo de pacientes com lesões medulares irreversíveis, onde as C-T são direcionadas aos segmentos medulares específicos, através da cateterização das artérias segmentares. Evidentemente, devido ao calibre reduzido dos vasos nutridores de nervos

e plexos, a dificuldade técnica ainda tem que ser suplantada para que seja possível a implantação de C-T nas áreas lesadas através desse método.

A injeção direta das C-T nos cotos distais de nervos seccionados é um método possível para a oferta dessas células. Esse método foi utilizado experimentalmente por Cuevas e col.¹⁰ e Heine e col.¹⁹, demonstrando uma regeneração mais eficaz nos animais onde as células foram utilizadas em comparação com os controles.

Outra opção para a administração das C-T é através do uso de condutores. Os condutores são estruturas tubulares que substituem os enxertos no restabelecimento da continuidade entre cotos de nervos lesados. No homem, o uso de condutores constituídos por componentes biodegradáveis apresenta resultados semelhantes em relação ao reparo com enxertos^{11,25,26}. A desvantagem desse tipo de reparo reside no fato de que a distância entre os cotos não deve ser superior a três centímetros. Após dias de instalação de um condutor, uma matriz de fibrina é formada no seu interior, cuja quantidade é crítica para o processo de regeneração. Se o comprimento do condutor for excessivo não há formação dessa matriz ou a matriz formada apresenta constituição deficiente nos seus elementos principais, como a laminina e a fibronectina¹¹. Esse tipo de possibilidade terapêutica, após o uso de C-TA derivadas da medula óssea e expostas a diferentes substâncias para a sua diferenciação em CS, foi recentemente demonstrada de forma experimental por Mimura e col.²⁸ e Tohill e col.³⁶ Nessa situação, além de tornar a regeneração mais eficaz, o uso de C-T propiciaria a utilização de condutores mais longos, uma vez que, haveria maior número de células de suporte (CS) com viabilidade também mais prolongada.

A cola biológica é outra via possível de ser utilizada para a oferta de C-T. Estudos experimentais demonstram regeneração mais eficaz quando utilizada a cola biológica com fatores neurotróficos em comparação com animais onde a lesão foi reparada apenas com o adesivo de forma isolada^{22,38,40}. De forma semelhante, a incorporação de C-T aos adesivos poderia ser utilizada no local da lesão e é uma possibilidade teórica da aplicação dessa terapêutica.

Além do uso das C-T *in vivo*, outra possibilidade para a aplicação dessas células na regeneração do SNP é a reconstrução do nervo *ex vivo*, ou seja, constituição do nervo completo no laboratório seguida de sua implantação no local necessário⁶. A terapia genética, pela possibilidade teórica de modificar a diferenciação das C-T independente de estímulos externos, provavelmente será um método auxiliar nesse futuro processo⁵. Vários estudos preliminares investigam a reconstrução de tecidos como dentina, cartilagem, pâncreas, tecidos cardíaco e hematopoético com C-T em laboratório, porém, nenhum dirigido ainda à restituição do nervo^{16,21,23,33}.

Conclusões

Este artigo analisou as diferentes possibilidades do uso de C-T na terapêutica de lesões de nervos. Apesar das inúmeras inovações nesse campo, que surgem na literatura científica, diversas questões básicas precisam ser esclarecidas para que esse tipo de terapêutica seja transferida do campo experimental para a utilização clínica. Esforços importantes têm sido despendidos nesse sentido, o que provavelmente torna previsível a sua aplicação futura no tratamento das lesões traumáticas de nervos.

Referências

- AKIYAMA Y, RADTKE C, HONMOU O, KOCSIS JD: Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia* 39:229-36, 2002.
- ALEXANIAN AR, KURPAD SN: Quiescent neural cells regain multipotent stem cell characteristics influenced by adult neural stem cells in co-culture. *Exp Neurol* 191:193-7, 2005.
- ANDERSON DJ: Stem cells and pattern formation in the nervous system: the possible versus the actual. *Neuron* 30:19-35, 2001.
- ANTON ES, WESKAMP G, REICHARDT LF, MATTHEW WD: Nerve growth factor and its low-affinity receptor promote Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91:2795-9, 1994.
- ASAHARA T, KALKA C, ISNER JM: Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. *Gene Ther* 7:451-7, 2000.
- BIANCO P, ROBEY PG: Stem cells in tissue engineering. *Nature* 414:118-21, 2001.
- BIXBY S, KRUGER GM, MOSHER JT, JOSEPH NM, MORRISON SJ: Cell-Intrinsic differences between stem cells from different regions of the peripheral nervous system regulate the generation of neural diversity. *Neuron* 35:643-56, 2002.
- BOYD JG, GORDON T: Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiol* 27:277-323, 2003.
- CARVALHO ACC: Células-tronco. A medicina do futuro. *Ciência Hoje* 29:26-31, 2001.
- CUEVAS P, CARCELLER F, DUJOVNY M, GARCIA-GOMEZ I, CUEVAS B, GONZALEZ-CORROCHANO R, DIAZ-GONZALEZ D, REIMERS D: Peripheral nerve regeneration by bone marrow stromal cells. *Neuro Res* 24:634-8, 2002.
- DAHLIN LB, LUNDBORG G: Use of tubes in peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin N Am* 12:341-52, 2001.
- DEZAWA M: Central and peripheral nerve regeneration by transplantation of Schwann cells and transdifferentiated bone marrow stromal cells. *Anat Sci Int* 77:12-25, 2002.
- EVANS GRD: Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol* 19:312-8, 2000.
- GEUNA S, BORRIONE P, FORNARO M, GIACOBINI-ROBECCHI MG: Neurogenesis and stem cells in adult mammalian dorsal root ganglia. *Anat Rec* 261:139-40, 2000.
- GORDON T, SULAIMAN O, BOYD JG: Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst* 8:236-50, 2003.
- GRONTHOS S, MANKANI M, BRAHIM J, ROBEY PG, SHI S: Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:13625-30, 2000.
- HALL S: Nerve repair: a neurobiologist's view. *J Hand Surg (Br)* 26:129-36, 2001.
- HARPER JM, KRISHNAN C, DARMAN JS, DESHPANDE DP, PECK S, SHATS I, BACKOVIC S, ROTHSTEIN JD, KERR DA: Axonal growth of embryonic stem cell-derived motoneurons *in vitro* and in motoneuron-injured adults rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:7123-8, 2004.
- HEINE W, CONANT K, GRIFFIN JW, HÖKE A: Transplanted neural stem cells promote axonal regeneration through chronically denervated peripheral nerves. *Exp Neurol* 189:231-40, 2004.
- HWANG WS, RYU YJ, PARK JH, PARK ES, LEE EG, KOO JM, JEON HY, LEE BC, KANG SK, KIM SJ, AHN C, HWANG JH, PARK KY, CIBELLI JB, MOON SY: Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 303:1669-74, 2004.
- JACKSON KA, MAJKA SM, WANG H, POCIUS J, HARTLEY CJ, MAJESKY MW, ENTMEN ML, MICHAEL LH, HIRSCHI KK, GOODELL MA: Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 107:1395-402, 2001.
- JUBRAN M, WIDENFALK J: Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Exp Neurol* 181:204-12, 2003.
- LAGASSE E, CONNORS H, AL-DHALIMY M, REITSMA M, DOHSE M, OSBORNE L, WANG X, FINEGOLD M, WEISSMAN IL, GROMPE M: Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nat Med* 6:1229-34, 2000.
- Lottenberg CL: Aplicações terapêuticas das células-tronco: perspectivas e desafios. Disponível em URL: www.comciencia.br/reportagens/celulas/14.shtml.
- LUNDBORG G, ROSEN B, DAHLIN L: Tubular versus conventional repair of the median and ulnar nerves in the human forearm. Early results from a prospective, randomized, clinical study. *J Hand Surg (Br)* 22:1-8, 1997.
- LUNDBORG G, ROSEN B, DAHLIN L, HOLMBERG J, ROSEN I: Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up. *J Hand Surg (Br)* 29:100-7, 2004.
- MEDVINSKY A, SMITH A: Stem cells – Fusion brings down barriers. *Nature* 422:823-5, 2003.
- MIMURA T, DEZAWA M, KANNO H, SAWADA H, YAMAMOTO I: Peripheral nerve regeneration by transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in adult rats. *J Neurosurg* 101:806-12, 2004.
- MORRISON SJ, WHITE PM, ZOCK C, ANDERSON DJ: Prospective identification, isolation by flow cytometry, and *in vivo* self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells. *Cell* 96:737-49, 1999.
- MURAKAMI T, FUJIMOTO Y, ISHIDA O, TANAKA N, IKUTA Y, OCHI M: Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair. *Brain Res* 974:17-24, 2003.

31. OHTA M, SUZUKI Y, NODA T, KATAOKA K, CHOU H, ISHIKAWA N, KITADA M, MATSUMOTO N, DEZAWA M, SUZUKI S, IDE C: Implantation of neural stem cells via cerebrospinal fluid into the injured root. *Neuroreport* 15:1249-53, 2004.
32. ORKIN SH, MORRISON SJ: Stem-cell competition. *Nature* 418:25, 2002.
33. RAMIYA VK, MARAIST M, ARFORS KE, SCHATZ DA, PECK AB, CORNELIUS JG: Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated *in vitro* from pancreatic stem cells. *Nature Med* 6:278-82, 2000.
34. TERENCEHI G: Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat* 194:1-14, 1999.
35. TOHILL M, MANTOVANI C, WIBERG M, TERENCEHI G: Rat bone marrow mesenchymal stem cells express glial markers and stimulate nerve regeneration. *Neurosci Lett* 362:200-3, 2004.
36. TOHILL M, TERENCEHI G: Stem cell plasticity and therapy for injuries of the peripheral nervous system. *Biotechnol Appl Biochem* 40:17-24, 2004.
37. WEBER RA, BREIDENBACK WC, BROWN RE: A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* 106:1036-45, 2000.
38. YIN Q, KEMP GJ, YU LG, WAGSTAFF SC, FROSTICK SP: Neurotrophin-4 delivered by fibrin glue promotes peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 24:345-51, 2001.
39. ZANCHETTA L: Brasil já tem resultados em pesquisas com células-tronco. Disponível em URL: www.comciencia.br/reportagens/celulas/02.shtml.
40. ZENG L, WORSEG A, REDL H, SCHLAG G: Peripheral nerve repair with nerve growth factor and fibrin matrix. *Eur J Plast Surg* 17:228-32, 1994.

Original recebido em abril de 2005
Aceito para publicação em maio de 2005

Endereço para correspondência:

Roberto S. Martins
Rua Maestro Cardim, 592 / Conj. 1101
CEP 01323-001 - São Paulo, SP
e-mail: robar@ig.com.br