

Fatores neurotróficos como possível estratégia terapêutica na regeneração do tecido nervoso: Revisão sistemática**Neurotrophic factors as a possible therapeutic strategy in nervous tissue regeneration: A systematic review**

DOI:10.34115/basrv4n4-012

Recebimento dos originais: 14/06/2020

Aceitação para publicação: 14/07/2020

Marco Taneda

Pós-graduando em Fisioterapia Neurofuncional pela Universidade Candido Mendes.

E-mail: marcotaneda@gmail.com

Aldo José Fontes-Pereira

Professor da pós-graduação em Fisioterapia Neurofuncional da Universidade Candido Mendes.

E-mail: aldo.fontes@gmail.com

RESUMO

Introdução: Lesões no sistema nervoso criam microambientes não favoráveis à regeneração e acarretam severas repercussões funcionais. Neste sentido, muitos fatores neurotróficos têm sido estudados e sugeridos como possível estratégia terapêutica para a regeneração e reparo do tecido nervoso. **Objetivo:** Estudar os fatores neurotróficos e seu possível potencial para a regeneração do tecido nervoso, em especial do sistema nervoso de animais adultos. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que buscou artigos das bases de dados do Medline e Web of Science, publicados no período de 01 de janeiro de 1980 até 31 de março de 2020. **Resultados:** Foram selecionados 22 estudos experimentais que comprovam que os fatores neurotróficos: 1) melhoram a plasticidade e a neurogênese; 2) revertem completamente os efeitos negativos da axotomia crônica/ativam expressão de moléculas associadas à regeneração e recuperação funcional tardia após lesão; 3) aumentam o número de neurônios sensoriais regenerados e melhoram a recuperação funcional sensorial; 4) promovem sobrevivência sustentada e aumento do motoneurônio/reinervação aprimorada da musculatura/recuperação da função voluntária / melhoram recuperação funcional locomotora; 5) aumentam a espessura da fibra nervosa, diâmetro do axônio e bainha de mielina / favorece a remielinização. **Conclusão:** Os fatores neurotróficos são biomoléculas que possuem efeitos sobre os neurônios, tais como a sobrevivência destes e estimulação e direcionamento do crescimento das fibras nervosas. Alguns desses fatores são produtos dos músculos e de outras estruturas que são inervadas por neurônios, porém outras são produzidas pela neuroglia. Os fatores neurotróficos têm sido ressaltados como uma possível estratégia terapêutica para a regeneração do tecido nervoso.

Palavras-chave: Fatores neurotróficos, Traumatismos da medula espinhal, Células de Schwann, Nervos periféricos, Regeneração nervosa.

ABSTRACT

Introduction: Injuries to the nervous system create microenvironments that are not conducive to regeneration and have severe functional repercussions. In this sense, many neurotrophic factors have been studied and suggested as a possible therapeutic strategy for the regeneration and repair of nervous tissue. **Objective:** To study the neurotrophic factors and their possible potential for the regeneration of nervous tissue, especially the nervous system of adult animals. **Method:** This is a systematic review of the literature that searched for articles from the Medline and Web of Science databases, published between January 1, 1980 and March 31, 2020. **Results:** Twenty two experimental studies were selected that prove that neurotrophic factors: 1) improve plasticity and neurogenesis; 2) completely reverse the negative effects of chronic axotomy / activate expression of molecules associated with regeneration and late functional recovery after injury; 3) increase the number of regenerated sensory neurons and improve sensory functional recovery; 4) promote sustained survival and increased motoneuronium / improved muscle re-innervation / recovery of voluntary function / improve locomotor functional recovery; 5) increase the thickness of the nerve fiber, axon diameter and myelin sheath / favors remyelination. **Conclusion:** Neurotrophic factors are biomolecules that have effects on neurons, such as their survival and stimulation and direction of nerve fiber growth. Some of these factors are products of muscle and other structures that are innervated by neurons, but others are produced by neuroglia. Neurotrophic factors have been highlighted as a possible therapeutic strategy for the regeneration of nervous tissue.

Keywords: Nerve growth factors, Spinal cord injuries, Schwann cells, Peripheral nerves, Nerve regeneration.

1 INTRODUÇÃO

A incidência mundial de lesão medular traumática é muito variável. Em 2007 foi calculado a incidência global de 2,3 casos/100.000 habitantes (LEE et al, 2014), enquanto outros estudos calculam entre 0,8 e 2,3 casos/100.000 habitantes (PEREZ et al., 2012). Nos Estados Unidos, com base nas projeções da população americana, a incidência de novos casos aumentará de 12.400 em 2010 para 13.600 em 2020, 14.960 em 2030, 16.240 em 2040 e 17.560 em 2050 (DEVIVO, 2012). Na Austrália, a prevalência de lesão medular em 1997 foi estimada em 681 pessoas por milhão de habitantes, com aumento projetado de 20% até 2021 (CONNOR, 2005). As diferenças observadas entre os países podem ser multifatoriais, desde taxas de violência urbana até acidentes automobilísticos e aumento da expectativa de vida da população (DEVIVO, 2012).

Os custos associados à lesão medular são grandemente influenciados pela gravidade da lesão e pelo grau de incapacidade resultante. Em 2011, as despesas anuais médias por pessoa variaram de US\$ 334.170 no primeiro ano e US\$ 40.589 em cada ano subsequente para pacientes com lesão incompleta, versus US\$ 1.023.924 no primeiro ano e US\$ 177.808 em cada ano subsequente para pacientes com tetraplegia C1-C4 (DEVIVO et al., 2011). O custo anual

total atribuído à lesão medular nos Estados Unidos é de aproximadamente US\$ 14,5 bilhões (US\$ 21,5 bilhões em 2013) (BERKOWITZ et al., 1998). Os custos variam de US\$ 7,73 bilhões a US\$ 9,73 bilhões, enquanto as estimativas de custos indiretos variam de US\$ 2,59 bilhões a US\$ 5,5 bilhões (DEVIVO, 1997; MA et al., 2014).

A incapacidade de recuperar funções perdidas após uma lesão medular grave foi reconhecida por milênios e foi atribuída pela primeira vez a uma falha na regeneração neural da medula espinhal há mais de 100 anos. Nos últimos 40 anos, foram realizadas intensas pesquisas para alcançar essa regeneração, mas, apesar dos avanços conceituais e de muitos relatórios anunciando intervenções bem-sucedidas, o progresso tem sido lento e muitas vezes controverso (SOFRONIEW, 2018).

Pacientes com lesões do sistema nervoso possuem limitações funcionais que afetam a vida social e familiar do indivíduo, bem como a qualidade de vida relacionada à saúde, além de serem mais vulneráveis à comorbidades e fatores de risco que implicam em complicações secundárias de saúde (HOUGHTON e CAMPBELL, 2013). Clinicamente, pessoas com lesão motora completa da medula espinhal não possuem nenhum movimento voluntário ou função de esfíncter abaixo do nível da lesão e não recuperam a marcha independente (ANGELI et al., 2018). O tratamento inclui serviços de Fisioterapia, equipamentos de alto custo e, quando necessário, a presença de um cuidador, o que resulta em alto custo financeiro e demanda tempo para o paciente e sua família (VOGELI et al., 2007).

Muitos fatores neurotróficos têm sido estudados e sugeridos como possível estratégia terapêutica para a regeneração e reparo do tecido nervoso (WALKER e XU, 2018; LI et al., 2020). Os fatores neurotróficos são proteínas que, dentre outros efeitos, promovem a saúde e a sobrevivência dos neurônios, além de estimular o direcionamento do crescimento das fibras nervosas (GANONG, 1998; HELD e PAY, 2001; ONGER et al., 2016). No estudo de Covaceuszach et al. (2009), seis pacientes com doença de Alzheimer foram tratados com fator neurotrófico por 12 meses e demonstraram resultados positivos. Em um outro estudo de Ko et al. (2018) com 46 pacientes com lesão medular crônica, o tratamento com fator neurotrófico demonstrou melhora funcional.

O progresso no conhecimento das lesões do sistema nervoso depende da pesquisa, entretanto, muitos pesquisadores avaliam qual pesquisa seria mais interessante, mais valiosa e como deveria ser estruturada (WYNDAELE, 2015). Nesse sentido, muitas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de se verificar a eficácia da regeneração do sistema nervoso utilizando-se de fatores neurotróficos como estratégia terapêutica (VARON et al., 1995), tratando-se tanto de neurônios sensoriais quanto motores (SANTOS et al., 2016).

É necessário que a ciência deslumbre novas possibilidades para que ocorra a regeneração do tecido nervoso, principalmente no que concerne à regeneração do tecido nervoso central. Afinal, expandir o conhecimento sobre múltiplas formas de regeneração neural podem contribuir para restaurar a função e resolverá as contenções conceituais e impulsionará o campo de pesquisa (SOFRONIEW, 2018). Neste contexto, o objetivo deste trabalho é estudar os fatores neurotróficos e seu possível potencial para a regeneração do tecido nervoso, em especial do sistema nervoso de animais adultos.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que buscou artigos das bases de dados do Medline e Web of Science, publicados no período de 01 de janeiro de 1980 até 31 de março de 2020. Foram utilizados os seguintes descritores de busca em inglês: nerve growth factors, spinal cord injuries, Schwann cells, peripheral nerves, nerve regeneration.

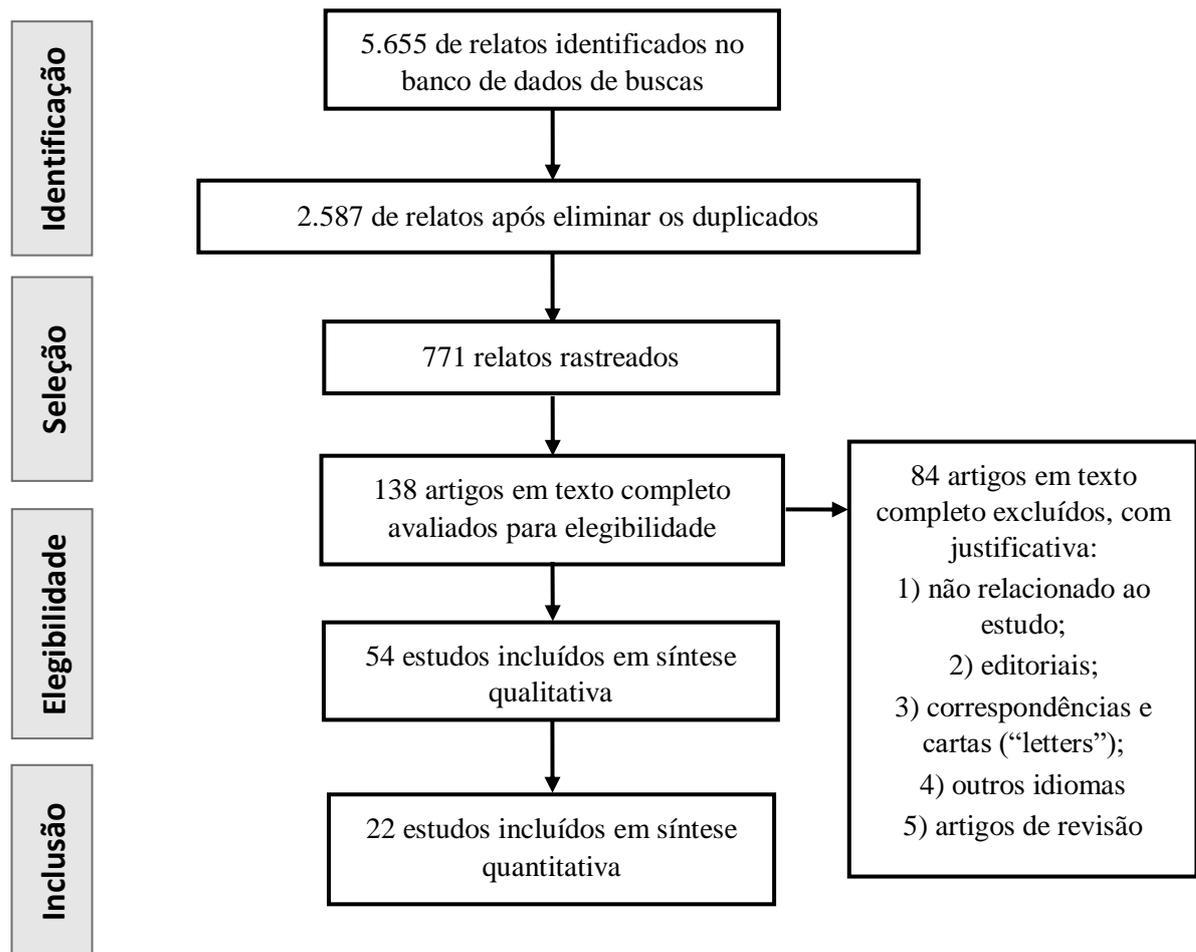
O presente estudo de revisão procurou atender aos critérios da recomendação PRISMA para revisões sistemáticas de Galvão et al. (2015). Primeiramente, as publicações sobre fatores neurotróficos e regeneração do tecido nervoso foram elegíveis para inclusão, independente do desenho do estudo e idioma da publicação. Todas as pesquisas e triagem de títulos e resumos, bem como a seleção dos estudos foi realizada de forma criteriosa. Em seguida, uma lista de referência de estudos relevantes foi produzida para identificar as publicações. Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram acessados para revisão em texto completo. Foram inseridos artigos experimentais apenas no idioma inglês.

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram concernentes ao método utilizado, principais resultados alcançados e, eventualmente, informações sobre discussão e conclusão.

3 RESULTADOS

Foram selecionados 22 artigos (figura 1) para integrar o conhecimento. Após a leitura dos artigos selecionados foram extraídas as informações de interesse (quadro 1).

Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA



Quadro 1: Principais informações dos artigos incluídos no estudo

Autores	Método	Principais resultados alcançados
BAE et al., 2020	As células de neuroblastoma humano foram incubadas no meio de cultura sob privação de oxigênio-glicose (OGD) e depois retornaram ao ambiente aeróbico normal para reperusão (OGD/R). Fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) recombinante ou ISO-1 (antagonista de MIF) foi administrado a células. Avaliaram a atividade apoptótica.	Em comparação com o grupo OGD/R, a taxa de sobrevivência celular foi maior no grupo OGD/R com MIF e menor no grupo OGD/R com ISO-1. Os níveis de expressão de BDNF, Bcl2 e MAP2 foram mais altos. Os níveis de expressão de BDNF, Bcl2 e MAP2 foram mais baixos, e os níveis de expressão de Caspase-3 e Bax foram mais altos no grupo ISO-1 do que no grupo OGD/R. A administração de MIF promoveu a sobrevivência das células neuronais e induziu altos níveis de expressão de BDNF, MAP2 e Bcl2 (anti-apoptose) e baixos níveis de expressão de Caspase-3 e Bax (pró-apoptose) em um modelo OGD/R.
BHATTARAI et al., 2020	Foi administrado o interleucina-4 (IL4) em peixe-zebra adulto por microinjeção cerebroventricular, dissecado o telencéfalo 1 dia após a injeção (dpi) e separado as células tronco neurais. Foi realizado o perfil de transcriptoma completo no controle e cérebros injetados em IL4 para ambas as populações celulares	A IL4 induzida pela toxicidade de amilóide promove a proliferação e a neurogênese das células tronco neurais, suprimindo o metabolismo do triptofano e reduzindo a produção de serotonina. A proliferação das células foi suprimida pela serotonina através da regulação negativa da expressão do BDNF em neurônios periventriculares sensíveis à serotonina. O BDNF melhora a plasticidade e a neurogênese das células tronco neurais por meio do receptor do fator de crescimento nervoso A (NGFRA).
BOYD e GORDON, 2003	Os autores investigaram os efeitos do BDNF ou GDNF exógeno na regeneração axonal motora, e forneceram evidência quantitativa do tratamento com GDNF exógeno, o qual reverte completamente os efeitos negativos da axotomia crônica.	A combinação de GDNF e BDNF exógenos foi significativamente maior do que qualquer um dos fatores isoladamente e esse efeito foi mais pronunciado após tratamento contínuo a longo prazo, correlacionando-se com o aumento no surgimento de axônios no coto distal do nervo.
BRICK et al., 2018	Os autores examinaram a utilidade potencial de uma fonte alternativa de células do tipo mesenquimal, derivada de células-tronco pluripotentes induzidas, denominadas células progenitoras do mesênquima	As células utilizadas secretam vários fatores neurotróficos e neuroprotetores, incluindo BDNF, IL-6, LIF, osteopontina e osteonectina, além de promover o crescimento de neurites no embrião de galinha em culturas de gânglios da raiz dorsal em comparação com culturas controle. O tratamento concomitante com um inibidor farmacológico do receptor Trk não resultou em diminuição significativa do crescimento de neurites induzidas pelas células.
CAI et al., 2020	Investigou o papel do FGF6 na regeneração dos músculos desnervados usando células de mioblastos e um modelo in vivo de lesão de nervo periférico.	O FGF6 promoveu a viabilidade e a migração de mioblastos primários. Baixas concentrações de FGF6 promoveram a diferenciação de mioblastos. A injeção de FGF6 nos músculos desnervados de ratos melhorou o fenótipo de fibras musculares e impediu a atrofia muscular.

CHEN et al., 2017	Neurônios cultivados do gânglio da raiz dorsal de ratos com o objetivo de avaliar os efeitos do IGF-1 através da neurotoxicidade induzida.	A exposição à neurotoxicidade induzida causou retração de neurites de maneira dependente da dose e causou uma diminuição da viabilidade celular e um aumento na proporção de células apoptóticas que poderiam ser revertidas pelo IGF-1. A administração de IGF-1 teve efeitos protetores nos neurônios.
EGGER S et al., 2019	Avulsão das raízes do nervo espinhal na região cervical e estudaram a terapia gênica com aplicação do GDNF.	O tratamento com GDNF após avulsão e replante de raízes ventrais cervicais leva à sobrevivência sustentada do motoneurônio e a recuperação da função voluntária. Essas melhorias foram associadas a um aumento do axônio motor e na reinervação aprimorada da musculatura da mão.
GOLZADEH e MOHAMMADI, 2016	Ratos Wistar foram distribuídos em grupos: controle normal (NC), grupo silício (SIL) e grupo tratado com PDGF-B (SIL/PDGF). No grupo NC, o nervo ciático esquerdo foi exposto. No grupo SIL, o nervo ciático esquerdo foi exposto e transectado. Os tocos proximais e distais foram inseridos em conduto de silicone e preenchidos com solução tamponada com fosfato. No grupo SIL/PDGF, o conduto de silicone foi preenchido com PDGF-B	O grupo tratado com PDGF mostrou melhora significativa na locomoção do membro operado em comparação com o grupo controle. A administração de PDGF melhorou a recuperação funcional ao longo do tempo. O grupo SIL/PDGF mostrou uma razão de peso muscular maior que o grupo SIL e a perda de peso do músculo gastrocnêmio foi melhorada pela administração de PDGF. Os animais do grupo SIL/PDGF apresentaram espessura da fibra nervosa, diâmetro do axônio e bainha de mielina maiores durante o estudo, em comparação aos animais SIL.
HUANG et al., 2017	Os autores utilizaram camundongos selvagens para estudar cultura de neurônios corticais e expressão de FGF. Camundongos triplos transgênicos masculinos e femininos homocigotos para $Fgfr1^{flox/flox}$; $Fgfr2^{flox/flox}$; $Fgfr3^{flox/flox}$ foram utilizados.	A exclusão de $Fgfr1$ teve impacto mínimo na polaridade dendrítica, mas aumentou transitoriamente o número de segmentos dendríticos. No entanto, 6 dias depois, a perda da função do FGFR1 reduziu o número de ramificações dendríticas, sugerindo que o FGF/FGFR possuem papel na estabilização do padrão dendrítico. In vivo, dentro de 6 horas da administração sistêmica de ácido cainico no dia pós-natal 6, houve dendritogênese exuberante.
KATARIA et al., 2018	Os autores utilizaram um modelo de desmielinização focal induzida por lisolecitina e lisofosfatidil-colina (LPC) em ratos e injetaram Nrg-1 β humano recombinante (rhNrg-1 β) por via intra-espinhal nas proximidades da lesão desmielinizante. Os autores também realizaram estudos complementares in vivo.	O Nrg-1 aumentou a espessura da mielina nos axônios da medula espinhal recentemente mielinizados, promove a maturação de novos oligodendrócitos e facilita sua transição para um fenótipo mielinizante. A terapia com Nrg-1 atenuou os glicosaminoglicanos específicos da expressão regulada de sulfato de condroitina (CSPGs) na matriz extracelular dos focos desmielinizantes e promoveu a produção de interleucina-10 pelas células imunes. Os CSPGs e interleucina-10 regulam negativamente e positivamente a remielinização, respectivamente.
KLIMOVICH et al., 2020	Os autores avaliaram o efeito de NGF, BDNF e GDNF no crescimento do axônio e na migração de células usando um modelo de explante do gânglio da raiz dorsal, através de camundongos.	O GDNF estimulou significativamente (2 vezes) o crescimento do axônio, mas não o BDNF ou NGF. O NGF e GDNF, mas não o BDNF, estimularam a migração de células em comparação com o controle. O GDNF tinha o maior potencial estimulador para regeneração do axônio, pois estimulava não apenas o crescimento do axônio, mas também a migração das células da glia. Embora, o NGF tenha estimulado significativamente a migração das células da glia, seu efeito no crescimento do axônio foi insuficiente para a regeneração do axônio.

LI et al., 2020	In vivo, a solução de NGF livre mais com/sem inibidores farmacológicos foi administrada a um modelo de lesão por esmagamento do nervo ciático de rato. In vitro, as células primárias de Schwann e sua linhagem celular foram cultivadas em meio normal contendo NGF, sua capacidade de deglutição ou remoção de mielina degenerada foi avaliada através do suplemento de frações homogenizadas de mielina.	A administração de NGF exógeno pode ativar a autofagia em células de Schwann, acelerar a depuração de detritos de mielina e fagocitose, além de promover a regeneração de axônio e mielina no estágio inicial da lesão. Esses efeitos do NGF foram efetivamente bloqueados pelos inibidores da autofagia. Além disso, a inibição do sinal do receptor de neurotrofina p75 kD (p75NTR) ou a inativação da proteína cinase ativada por AMP (AMPK) também inibiram o efeito do NGF.
OGAI et al., 2014	Os autores avaliaram a expressão de citocinas do tipo IL-6 realizando um experimento de nocaute de LIF usando morfolino oligonucleotídeos antisense específicos de LIF (LIF MOs), os quais foram introduzidos nas células ganglionares da retina do peixe zebra.	Os MOs do LIF reduziram a expressão do LIF e revogaram a ativação do STAT3 (ativação do transdutor de sinal e ativador da transcrição nas células ganglionares da retina após lesão. O nocaute do LIF prejudicou o surgimento de axônios na cultura de explantes da retina in vitro, reduziu a expressão de uma molécula associada à regeneração, proteína 43 associada ao crescimento (GAP-43) e a recuperação funcional tardia após lesão do nervo óptico in vivo.
ROWE et al., 2014	Os autores utilizaram ratos Spreague-Dawley para realizarem isquemia focal permanente e administração de LIF. As culturas primárias de oligodendrócitos foram expostas à privação de glicose de oxigênio (OGD) para imitar as condições do AVC.	Os dados mostraram que o LIF reduziu efetivamente o volume de infarto, reduziu a lesão da substância branca e melhorou os resultados funcionais quando administrado a ratos após oclusão permanente da artéria cerebral média. O LIF reduziu significativamente a liberação de lactato desidrogenase dos oligodendrócitos e reduziu a atividade da superóxido dismutase.
SANTOS et al., 2017	O nervo ciático do rato foi seccionado e reparado com tubo de silicone preenchido com uma matriz de colágeno e laminina com NGF / NT3 encapsulado em microesferas (MP) de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (LM + MP.NGF/NT3) ou uma matriz de colágeno e fibronectina com BDNF em MPs PLGA (FN +MP.BDNF).	Culturas com colágeno, laminina e NGF / NT3 ou colágeno, fibronectina e BDNF aumentaram seletivamente o crescimento de neurites sensoriais dos neurônios do gânglio da raiz dorsal e o crescimento de neurites motores nas fatias da medula espinhal, respectivamente. Os testes mostraram que LM + MP.NGF / NT3 aumentou o número de neurônios sensoriais regenerados e melhorou a recuperação funcional sensorial, enquanto FN + MP. BDNF aumentou os motoneurônios regenerados e melhorou a recuperação funcional motora.
SCHNELL et al., 1994	Os autores estudaram os efeitos do fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e neurotrofina-3 (NT3) no trato corticoespinhal.	Os dados mostraram que NT-3 injetado localmente melhora o surgimento de brotamentos colaterais, enquanto o BDNF não possui esse efeito. Em ratos adultos, a injeção de NT-3 (mas não a de BDNF) na medula espinhal lesionada aumenta a germinação regenerativa do trato corticoespinhal transectado.
SHANG et al., 2011	Os autores utilizaram um modelo animal para lesão medular por clipe para determinar se as células tronco mesenquimais umbilicais humanas geneticamente modificadas pela neurotrofina 3 poderiam promover a recuperação morfológica e funcional das medulas espinhais lesadas.	Os ratos nos grupos tratados apresentaram melhora significativa na recuperação funcional locomotora comparado com o controle. O grupo com neurotrofina 3 alcançou melhor recuperação funcional no final de 12 semanas após a lesão medular. A recuperação funcional foi acompanhada pelo aumento da intensidade das fibras 5-HT e aumento do volume de mielinização.

STASSART et al., 2013	Os autores estudaram o estímulo dos fatores de crescimento neuronais na espessura e reparo da mielina através das células de Schwann em camundongos transgênicos.	A neuregulina axonal (NRG1) tipo III e a tipo I restauraram a mielinização normal quando superexpressas em camundongos transgênicos, o que leva à observação de que a degeneração walleriana induziu a expressão de NRG1 nas células de Schwann. Camundongos mutantes sem gene Nrg1 funcional nas células de Schwann são totalmente mielinizados, mas exibem remielinização prejudicada na vida adulta.
VEGA-MELENDREZ et al., 2014	Os autores utilizaram sapo <i>Rana pipiens</i> e esmagamento do nervo óptico. Os nervos foram esmagados e os fatores, ou solução salina tamponada com fosfato, foram aplicados ao coto ou intra-ocularmente. Mediram o comprimento, número e distribuição dos axônios.	Os axônios em regeneração não tratados mostram um aumento na taxa de alongamento ao longo de 3 semanas. O CNTF mais que dobra essa taxa, o FGF-2 aumenta e o BDNF tem pouco efeito. Por outro lado, o número de axônios em regeneração que atingiram 200 µm em 2 semanas foi mais do que duplicado pelo FGF-2, aumentado pelo CNTF e pouco afetado pelo BDNF.
WEN et al., 2017	Os autores investigaram os efeitos neuroprotetores in vitro do fator neurotrófico ciliar contra a excitotoxicidade induzida por glutamato em cultura primária de neurônios ganglionares da raiz dorsal de embriões de ratos Wistar.	A exposição ao glutamato inibiu o desenvolvimento de neurites, a viabilidade celular e a expressão de proteínas associadas ao crescimento e promoveu a morte celular apoptótica das células neuronais. Todos esses efeitos foram revertidos pela administração de fator neurotrófico ciliar exógeno.
ZHU et al., 2018	Os autores enfocaram o papel do miR-129 na regulação da sinalização de IGF-1 após lesão do nervo ciático e utilizaram ratos machos Sprague-Dawley e cultura de neurônios do gânglio da raiz dorsal e cultura de células de Schwann.	O IGF-1 foi identificado como um dos múltiplos genes alvo do miR129, que exerceu regulação negativa do IGF-1 por supressão traducional. Além disso, a eliminação do IGF-1 atenuou os efeitos promotores do inibidor de miR129 na proliferação e migração de células de Schwann e no crescimento de neurites dos neurônios do gânglio da raiz dorsal.
ZHU et al., 2020	Os autores utilizaram experimentos in vitro e in vivo com animais fêmeas de Sprague-Dawley e investigaram o mecanismo de apoptose induzida pelo estresse do retículo endoplasmático e a ação protetora do fator de crescimento de fibroblastos 22 (FGF22).	A administração de FGF22 promoveu a recuperação e aumento da sobrevivência dos neurônios nas lesões da medula espinhal e também aumentou a expressão da proteína 43 associada ao crescimento (GAP43), que é relacionada à regeneração do axônio. O efeito protetor do FGF22 reduz efetivamente a apoptose neuronal e promove a regeneração axonal.

Após analisar os resultados dos estudos selecionados (quadro 1), agrupamos os principais efeitos desses fatores neurotróficos concernentes à regeneração do tecido nervoso para melhor análise (tabela 1).

Tabela 1: Resumo do agrupamento dos principais efeitos dos fatores neurotróficos na regeneração do tecido nervoso após análise dos resultados obtidos dos artigos selecionados.

Autores	Principais efeitos dos fatores neurotróficos na regeneração do tecido nervoso
BHATTARAI et al., 2020	Melhora a plasticidade e a neurogênese
BOYD e GORDON, 2003; OGAI et al., 2014	Reverte completamente os efeitos negativos da axotomia crônica / ativa expressão de moléculas associadas à regeneração e recuperação funcional tardia após lesão
VEGA-MELENDEZ et al., 2014; SANTOS et al., 2017	Aumenta o número de neurônios sensoriais regenerados e melhora a recuperação funcional sensorial
SHANG et al., 2011; SANTOS et al., 2017; EGGERS et al., 2019; CAI et al., 2020	Sobrevivência sustentada e aumento do motoneurônio / reinervação aprimorada da musculatura / recuperação da função voluntária / melhora recuperação funcional locomotora
STASSART et al., 2013; GOLZADEH e MOHAMMADI, 2016; KATARIA et al., 2018	Aumento da espessura da fibra nervosa, diâmetro do axônio e bainha de mielina / favorece a remielinização
SCHNELL et al., 1994; HUANG et al., 2017; BRICK et al., 2018	Promove o crescimento de neurites / melhora surgimento de brotamentos colaterais / aumenta o número de segmentos dendríticos
ZHU et al., 2018; KLIMOVICH et al., 2020; LI et al., 2020	Estimula o crescimento axônico / migração das células da glia / ativa a autofagia nas células de Schwann e acelera a fagocitose e depuração de detritos
ROWE et al., 2014; CHEN et al., 2017; WEN et al., 2017; BAE et al., 2020; ZHU et al., 2020	Efeitos neuroprotetores contra a excitotoxicidade / redução da apoptose neuronal e promoção da regeneração axonal

4 DISCUSSÃO

Todos os 22 artigos selecionados demonstraram um grande potencial dos fatores neurotróficos na regeneração do tecido nervoso (quadro 1). Esses estudos são experimentais, pois os trabalhos clínicos ainda são escassos na literatura e ainda apresentam resultados diversos (TANEDA, 2020). Sendo que a regeneração do tecido nervoso é um evento complexo e que envolve muitos elementos, as principais contribuições de cada estudo foram agrupadas (tabela 1). Com a finalidade de elucidar cada uma dessas contribuições, necessita-se entender a participação das células da glia e a resposta do sistema nervoso à lesão.

Os astrócitos secretam vários fatores de crescimento e citocinas relacionadas à imunidade que apresentam importância na cicatrização de feridas e na recuperação de lesões do sistema nervoso central (SNC). Quando ocorre uma lesão no SNC, os fatores originados no sangue

cruzam a barreira hematoencefálica lesada e ativam os astrócitos que reagem proliferando-se e migrando para o local da lesão. Esse processo é conhecido como gliose reativa e, no seu decorrer, a neurógliia libera vários fatores de crescimento neurotróficos que são úteis na regulação do desenvolvimento de cicatrizes gliais e no início da regeneração neuronal, (MUN-BRYCE, 2001).

Os oligodendrócitos são muito reativos aos estímulos e às alterações do microambiente do SNC. Eles são vulneráveis a lesões durante os períodos de desenvolvimento da mielinização dos axônios (MUN-BRYCE, 2001). No SNC, as membranas dos oligodendrócitos formam as bainhas de mielina que envolvem os axônios, porém, no sistema nervoso periférico (SNP), esta função pertence às células de Schwann (MUN-BRYCE, 2001; GUMY et al., 2010). Uma célula de Schwann mieliniza apenas um internodo de um axônio e o seu corpo celular permanece próximo desse internodo (MUN-BRYCE, 2001). Elas sofrem mitose logo após o traumatismo local, e são capazes de migrar e de fagocitar resíduos de mielina e, em seguida, estimular a formação de nova mielina (GUMY et al., 2010; GOMEZSANCHEZ et al., 2015).

Os oligodendrócitos possuem baixa capacidade de regeneração e uma lenta velocidade de mitose, tornando essas células gliais vulneráveis a doenças e lesões, tais como a esclerose múltipla (doença desmielinizante) que provoca lesões disseminadas em oligodendrócitos. Eles são também muito suscetíveis às substâncias tóxicas e às infecções, como, por exemplo, a síndrome alcoólica fetal que é comumente caracterizada por retardos no desenvolvimento motor e do SNC (MUN-BRYCE, 2001).

O período do desenvolvimento em que os neurônios perdem sua capacidade de regeneração parece coincidir com o surgimento inicial de oligodendrócitos e com o início da mielinização. Portanto, os oligodendrócitos e os componentes da mielina demonstraram bloquear o crescimento de neuritos (projeção neuronal indiferenciada) no SNC. O bloqueio de moléculas encontradas na superfície da mielina e dos oligodendrócitos que inibem o crescimento exagerado de neuritos juntamente com um regime de fatores neurotróficos, foi observado como uma possível estratégia para a regeneração de lesões da medula espinhal (MUN-BRYCE, 2001; JANG et al., 2017).

Como os neurônios são células que estão fora do ciclo mitótico de divisão celular, eles não podem se dividir. Se houver lesão do SNC em áreas maduras e compostas por corpos celulares, as células morrerão e não serão substituídas. Porém, se a lesão ocorrer nos axônios, ao invés dos corpos celulares, isto pode produzir efeitos complexos e disseminados (HELD e PAY, 2001).

Se um axônio é seccionado, as duas extremidades se fecham, avolumam-se e retraem, afastando-se uma da outra. Na área do trauma, conforme o axônio e a bainha de mielina se degeneram, os macrófagos fagocitam os resíduos axônicos. As células gliais (incluindo os astrócitos fibrosos) proliferam e formam uma cicatriz glial em volta da área do trauma (HELD e PAY, 2001; ZHOU et al., 2017). A degeneração ocorre nas duas direções. Em dois a três dias, ocorre uma reação retrógrada no soma, que varia de cromatólise (desintegração dos corpos de Nissl de um neurônio) à morte celular. A distância do soma a axotomia determina a gravidade da lesão e o restabelecimento ou não das conexões após a regeneração. Na parte distal do axônio lesado, a degeneração se inicia no dia seguinte à lesão e é conhecida como degeneração walleriana. As células gliais invasoras empurram o terminal axônico para longe do neurônio pós-sináptico (HELD e PAY, 2001; ANDERSON et al., 2018).

Os neurônios adjacentes podem morrer devido aos efeitos bioquímicos vindos da lesão inicial. Com a lesão neuronal, as bombas de cátions falham e ocorre a despolarização celular, a qual resulta num aumento da concentração de neurotransmissores aminoácidos excitatórios na fenda sináptica. O glutamato (neurotransmissor excitatório) acumula-se em níveis muito elevados após lesões do SNC. O aumento na concentração do glutamato resulta na hiperexcitação dos neurônios pós-sinápticos e no aumento da concentração intracelular de cálcio, levando a uma maior liberação do neurotransmissor e, conseqüentemente, criando uma cascata excitatória tóxica (HELD e PAY, 2001; MONTAGUE et al., 2014). A excitação tóxica resulta numa maior perda neuronal devido à liberação excessiva de neurotransmissores aminoácidos excitatórios após uma lesão inicial do SNC. Simultaneamente, as mitocôndrias lesadas e os efeitos bioquímicos da ligação do oxigênio ao ferro liberada dos sítios de ligação de proteínas resultam na produção de radicais livres, que podem contribuir com mais morte de neurônios (MONTAGUE et al., 2014; GROOTJANS et al., 2016).

Alterações transneurais também podem ocorrer em consequência da axotomia. A degeneração transneuronal pode ocorrer tanto na direção retrógrada quanto na direção anterógrada, entre dois a sete dias após a lesão, podendo ser responsável por mais morte neuronal do que a lesão primária (LIU et al., 2015). A retração de sinapses é outra alteração retrógrada. As alterações anterógradas incluem o desenvolvimento da supersensibilidade de desnervação, o desmascaramento de sinapses silenciosas ou ineficientes e a substituição de sinapses perdidas por terminais formados por brotamentos colaterais de neurônios vizinhos (HELD e PAY, 2001; LIU et al., 2015).

A supersensibilidade de desnervação é resultado da desnervação parcial dos neurônios, onde o neurônio pós-sináptico fica mais responsivo aos neurotransmissores da aferência

remanescente. Isso foi primariamente descrito na junção neuromuscular e é mais difícil de ser descrito no nível central (HELD e PAY, 2001).

O aumento da eficiência das “sinapses silenciosas” pode estar relacionado à supersensibilidade de desnervação. Esse termo refere-se ao fato de que numerosas sinapses se encontram tão distantes da proeminência axônica que seus estímulos geralmente não produzem despolarização suficiente para causar um impulso. Porém, após a remoção de mais estímulos primários (devido à lesão e degeneração) essas sinapses se tornam efetivas (HELD e PAY, 2001).

Os brotamentos colaterais de neurônios vizinhos não-lesados substituem os campos sinápticos vagos, aumentando as projeções residuais ao neurônio pós-sináptico e possivelmente evitando a degeneração transneuronal (HELD e PAY, 2001; GROOTJANS et al., 2016). A sensibilidade de desnervação, a ativação de sinapses silenciosas e o brotamento colateral nem sempre são benéficas, pois podem contribuir para a espasticidade e os reflexos ou padrões anormais de movimento. Os brotos colaterais podem criar conexões anormais ou podem competir com os brotos regenerativos (HELD e PAY, 2001).

Cerca de quatro a cinco dias após a lesão, os brotos regenerativos também podem crescer das extremidades distais ao axônio seccionado, próximo ao local da lesão. Geralmente, esses brotos precisam percorrer distâncias mais longas do que os brotos colaterais e, sob circunstâncias normais, eles geralmente não são bem-sucedidos na reconexão com alvos normais. Durante um certo tempo, acreditava-se que a cicatrização glial na área do trauma tinha o papel de formar uma barreira física, impedindo o crescimento de brotos regenerativos (ZHOU et al., 2017). Entretanto, hoje sabe-se que esse problema é muito mais complexo. Astrócitos, assim como outras células da área lesada, não propiciam o microambiente apropriado para o crescimento axônico. Ou, então, a glia reativa não produz substâncias neurotróficas adequadas, ou moléculas promotoras de neurito associadas à superfície, ou elas produzem fatores de inibição do crescimento (HELD e PAY, 2001; ZHOU et al., 2017; ANDERSON et al., 2018). Portanto, lesões do sistema nervoso central acarretam prejuízos funcionais significantes para o paciente (ANGELI et al., 2018), o qual possui regeneração limitada, levando à lesões irreversíveis que podem resultar em disfunções motoras permanentes (KUMAMARU et al., 2018; SOFRONIEW, 2018; ZHU et al., 2020).

Com o objetivo de alcançar a regeneração do tecido nervoso, alguns pesquisadores utilizaram os fatores neurotróficos. No estudo de Covaceuszach et al. (2009), seis pacientes com doença de Alzheimer foram tratados com fator neurotrófico por 12 meses e demonstraram

resultados positivos. Em um outro estudo de Ko et al. (2018) com 46 pacientes com lesão medular crônica, o tratamento com fator neurotrófico demonstrou melhora funcional.

Os fatores neurotróficos são proteínas que possuem efeitos sobre os neurônios, tais efeitos incluem a promoção da saúde e da sobrevivência dos neurônios, estimulação e direcionamento do crescimento das fibras nervosas e estimulação de produção de enzimas que sintetizam neurotransmissores (GANONG, 1998; HELD e PAY, 2001; ONGER et al., 2016). Também podem agir suprimindo um programa de morte celular nas células pós-mitóticas (JESSEL, 2000). Algumas dessas proteínas são produtos dos músculos e de outras estruturas que são inervadas por neurônios, porém outras são produzidas pelas células de Schwann e pelos astrócitos (GANONG, 1998; NAMGUNG, 2014). A falta de fatores neurotróficos pode ser a responsável pela degeneração de populações neuronais específicas, como ocorre na doença de Parkinson (fatores de crescimento específicos que aumentam a sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos) ou na doença de Alzheimer (fatores de crescimento específicos que aumentam a sobrevivência dos neurônios do hipocampo) (FOX e ALDER, 2001; ONGER et al., 2016).

O primeiro fator neurotrófico descoberto foi o fator de crescimento nervoso (NGF, *nerve growth factor*) por Rita Levi-Montalcini em 1979 (JESSEL, 2000; HELD e PAY, 2001; ALOE et al., 2012; QUARTA et al., 2014). O NGF é uma substância peptídica e é produzido endogenamente no sistema nervoso central e afeta os neurônios colinérgicos (simpáticos) no cérebro em desenvolvimento e no cérebro adulto (HELD e PAY, 2001; BRACCI-LAUDIERO e DE STEFANO, 2016). Também promove e direciona o crescimento de neurônios periféricos (QUARTA et al., 2014). A sua concentração aumenta em resposta à lesão do sistema nervoso central de ratos em desenvolvimento, maduros e velhos (HELD e PAY, 2001; BRACCI-LAUDIERO e DE STEFANO, 2016), tendo um papel importante na neuroproteção e neurogênese (RIZZI et al., 2018). Ambos os neurônios (simpáticos e sensoriais) dependem desse fator para sua sobrevivência (JESSEL, 2000; BRACCI-LAUDIERO e DE STEFANO, 2016). O receptor para o NGF é constituído por duas proteínas que apresentam atividade de tirosina-quinase quando dimerizadas. A proteína com 75K possui baixa afinidade e não contém um domínio de tirosina-quinase. A proteína com 140K, com quem ela se dimeriza para formar o receptor de alta afinidade, possui um domínio de tirosina-quinase citoplasmática e é codificada pelo proto-oncogene *trk* (GANONG, 1998).

Muitos obstáculos podem limitar os efeitos benéficos do NGF no tratamento de humanos, como ocorre, por exemplo, em pacientes com a doença de Alzheimer. O NGF administrado por via sistêmica não atravessa a barreira hematoencefálica, necessitando de uma maneira cirúrgica de aplicação (HELD e PAY, 2001). Os gangliosídeos (substâncias endógenas situadas nas

membranas neuronais) podem aumentar os efeitos do NGF, promover o brotamento, reduzir o edema cerebral e proteger a bomba de Na/K (HELD e PAY, 2001).

Fischer et al. (1987) pesquisaram ratos velhos que tinham dificuldades em identificar e lembrar a localização de uma plataforma submersa durante uma tarefa de natação e ratos que não possuíam essas dificuldades. Os ratos que tinham dificuldades foram divididos em dois grupos de modo que um grupo recebia infusão de NGF através de uma cânula intraventricular, e o outro não recebia a infusão, porém possuía a cânula implantada. Na quarta semana do tratamento com o NGF, o grupo que recebeu essa substância atingiu níveis de desempenho praticamente iguais aos dos ratos que não tinham as dificuldades, enquanto o grupo de ratos não tratados não apresentou melhora significativa. Portanto, o NGF pode afetar o comportamento num modelo animal de envelhecimento com déficits cognitivos quando não são produzidas lesões (HELD e PAY, 2001).

O NGF tem sido proposto como uma molécula essencial para o desenvolvimento de neurônios sensoriais primários e simpáticos. Entretanto, o NGF e o seu RNAm são detectados em culturas de células de Schwann (RUSH, 1984; NAMGUNG, 2014). Essa expressão de NGF ocorre quando as células de Schwann são liberadas do contato axonal, pois o contato físico é necessário para que os axônios regulem negativamente o receptor de NGF das células de Schwann (SOBUE, 1990; NAMGUNG, 2014).

A expressão do receptor de NGF e a secreção de NGF pelas células de Schwann também ocorrem extensivamente nos nervos submetidos à degeneração ativa, e desaparecem novamente quando a regeneração nervosa é completada (SOBUE, 1990). Maniwa et al. (2003) sugerem que o NGF é um quimioatraente para as células de Schwann *in vitro*, e o NGF exógeno pode estimular a migração das células de Schwann.

O NGF potencializa a autofagia nas células de Schwann para facilitar a remoção dos restos de mielina decorrentes da lesão melhorando o reparo nervoso. Essa sinalização induzida pela cascata de ativação da autofagia é associada com a remoção dos fragmentos de mielina durante a degeneração Walleriana, a qual contribui para o processo de recuperação das lesões nervosas e coloca a relação entre NGF e autofagia nas células de Schwann como uma possível estratégia terapêutica para a regeneração e reparo do tecido nervoso (LI et al., 2020).

O fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais (GDNF, *glial cell line-derived neurotrophic factor*) foi identificado em 1993 e é o mais promissor na proteção e na restauração de neurônios dopaminérgicos nos modelos animais com a doença de Parkinson. Em primatas hemiparkinsonianos, o GDNF administrado juntamente com a L-dopa faz diminuir a dosagem

necessária de L-dopa assim como diminui também os seus efeitos colaterais (GASH et al., 1996; FOX e ALDER, 2001).

O GDNF promove a sobrevivência de várias populações de neurônios em diferentes estágios de seu desenvolvimento no sistema nervoso central e periférico (BUJ-BELLO et al., 1995), sendo um membro da superfamília do TGF beta (HOKE et al., 2003) e é expresso pelas células de Schwann isoladas derivadas do nervo ciático de ratos e desenvolvem a maturação da glia (BOSCH et al., 1989). Em nervos periféricos, as células de Schwann expressam RNAm de GDNF e são a fonte de GDNF em neurônios periféricos (CHOI-LUNDBERG e BOHN, 1995; ARCE et al., 1998; AHMET et al., 2003).

O GDNF é rapidamente aumentado em células Schwann desnervadas após lesão do nervo ciático e transportado de forma retrógrada por motoneurônios para o corpo celular (BOYD e GORDON, 2003). A expressão de GDNF no coto do nervo distal desnervado e a expressão do receptor α -1 da família GDNF (GFR α -1) em motoneurônios axotomizados são consistentes com um papel funcional do GDNF na regeneração axonal motora (BOYD e GORDON, 2003). A administração sustentada de GDNF no local da lesão nervosa parece ser mais eficaz que o NGF na regeneração dos axônios sensoriais e motores em intervalos longos (FINE et al., 2002; KLIMOVICH et al., 2020). Além disso, Klimovich et al. (2020) sugerem que o GDNF não apenas possui uma função trófica para axônios e células de Schwann, mas também pode mediar interações axônio-gliais, com o GDNF tendo um grande impulso estimulante na formação de axônios e na migração de células da glia (KLIMOVICH et al., 2020).

Eggers et al. (2019) demonstraram os efeitos benéficos da terapia gênica com GDNF após lesões por avulsão do nervo espinhal que permitem a reinervação dos músculos-alvo dentro de um período curto após a lesão. Com isso, os autores demonstraram o potencial da terapia gênica com GDNF para melhorar a regeneração do axônio. (EGGERS et al., 2019).

Estudos demonstraram os efeitos benéficos do GDNF em vários tipos de células dentro do sistema nervoso, particularmente em abordagens de tratamento combinatório, para o reparo da medula espinhal lesada. O meio complexo e dinâmico resultante da lesão parece exigir abordagens combinadas de tratamento para reparo e regeneração. Futuros ensaios clínicos potenciais podem incluir a transfecção das células de Schwann do próprio paciente para superexpressão do GDNF, antes do transplante da medula espinhal das células alógenas de Schwann. Este parece ser o próximo passo lógico para o ensaio clínico de células de Schwann que está sendo conduzido no Miami Project to Cure Paralysis (WALKER e XU, 2018).

O fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) - *basic fibroblastic growth factor* – é um polipeptídeo multifuncional que atua em diversos tipos celulares de origem mesoderma

(GOSPODAROWIEZ et al., 1987). Estudos mostram que o bFGF e o fator de crescimento fibroblástico ácido (aFGF) – *acidic fibroblastic growth factor* – são encontrados nas células de Schwann (KAYTON e AKTAS, 2000), sendo que o aFGF é localizado no citoplasma enquanto o bFGF é predominantemente localizado no núcleo. As células de Schwann exibem uma alta imuno-reatividade para o FGF (NEUBERGER e DE VRIES, 1993a). O aFGF e o bFGF, quando se adiciona forskolina, tornam-se potentes mitógenos para as células de Schwann de ratos (DAVIS e STROOBANT, 1990). O FGF pode estar envolvido na regulação da comunicação juncional entre as células de Schwann de ratos utilizando-se da via da tirosina kinase (REIMERS et al., 2000). A redistribuição do FGF (via degeneração das membranas neuríticas das vesículas para a membrana plasmática das células de Schwann) pode estar envolvida na sinalização neuronal para as células gliais após uma lesão neuronal (NEUBERGER e DE VRIES, 1993b), bloqueando precursores da apoptose (DONG et al., 1999).

Nguyen e Sulaiman (2019) mostraram que a expressão de FGF-7 pela célula de Schwann é regulada por TGF- β 1 e o efeito positivo de TGF- β 1 e forskolina na reativação da célula de Schwann e regeneração axonal pode envolver modulação da expressão e atividade de FGF-7. Assim, a compreensão do papel do FGF-7 no reparo e regeneração axonal pode fornecer o desenvolvimento de uma abordagem alternativa para modular a resposta da célula de Schwann e a organização sináptica (NGUYEN e SULAIMAN, 2019).

O tratamento com FGF inibe a expressão da proteína que foi ativada pelo estresse do retículo endoplasmático e melhora a função motora e a recuperação da lesão central (SINGH et al., 2012). Após a lesão nervosa, o FGF também reduz a atrofia do músculo esquelético e aumenta a conversão de fibras musculares lentas para fibras musculares rápidas, promovendo a recuperação funcional das fibras musculares esqueléticas após a inervação (CAI et al., 2020).

A ausência do FGF reduz o número de novos axônios na área de lesão e altera a organização molecular dos axônios em formação (TERAUCHI et al., 2010). Além disso, o tratamento da lesão central com FGF promove regeneração axonal e recuperação funcional significantes (HUANG et al., 2017). Zhu et al. (2020) demonstraram que o FGF protege neurônios de ratos após a lesão de medula espinhal e promove recuperação funcional após a lesão, reduzindo a apoptose induzida pelo estresse do retículo endoplasmático e promovendo regeneração axonal (ZHU et al., 2020).

Células de Schwann expressam o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, *insulin-like growth factor*), receptores de IGF e proteínas de ligação do IGF (SYROID et al., 1999; CHENG et al., 1999).

O IGF é uma trofina que promove a sobrevivência das células de Schwann (CHENG et al., 1999; SYROID et al., 1999), e protege as proteínas de ligação do IGF nessas células contra a proteólise (CHENG et al., 1999). Em experimentação *in vitro*, o IGF promove mitogênese (CHENG e FELDMAN, 1997) e diferenciação das células de Schwann (CHENG e FELDMAN, 1997; CHENG et al., 1999).

Durante a regeneração axonal, demonstrou-se que o IGF-1 desempenha um papel importante nas células de Schwann, promovendo sua sobrevivência, proliferação, maturação e diferenciação dos fenótipos mielinizantes (YAN et al., 2016). Também foi relatado que o IGF-1 aumenta a sobrevivência e o crescimento axonal dos neurônios (CHEN et al., 2017), afetando o microambiente regenerativo.

Zhu et al. (2018) demonstraram que o IGF-1 foi regulado positivamente nos gânglios das raízes dorsais e no segmento proximal do nervo após lesão do nervo ciático. Os autores sugerem que as alterações dramáticas do IGF-1 no segmento nervoso proximal indicam que as células de Schwann são a principal fonte de IGF-1 no local da lesão nervosa, o que poderia promover ainda mais a regeneração axonal (ZHU et al., 2018).

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) é um componente importante da sinalização autócrina nas células de Schwann e é um potente mitógeno para estas células (WATABE et al., 1994; OYA et al., 2002), pois, em adição com forskolina, estimula a síntese de DNA e aumenta o número de células (DAVIS e STROOBANT, 1990).

Células precursoras das células de Schwann expressam receptores alfa e beta de PDGF (LOBSIGER et al., 2000) e ligantes de neurotrofina 3 podem atuar sinergicamente para potencializar o efeito de PDGF sugerindo que a combinação de fatores de crescimento atuam em sinergismo para regular o desenvolvimento das células de Schwann (LOBSIGER et al., 2000).

Golzadeh e Mohammadi (2016) analisaram os efeitos do PDGF na regeneração nervosa periférica utilizando-se de um modelo de transecção do nervo isquiático de ratos e concluíram que a administração local de PDGF combinada com enxerto de silício acelera a recuperação funcional após a transecção nervosa no nervo ciático e pode ter implicações clínicas para o tratamento cirúrgico de pacientes após a transecção nervosa (GOLZADEH e MOHAMMADI, 2016).

Wang et al. (2019) investigaram o efeito neuroregenerativo do PDGF e concluíram que o PDGF pode promover a regeneração nervosa nos tecidos em estágio inicial, fornecendo uma base experimental para a aplicação clínica de PDGF para promover a regeneração nervosa e melhorar ainda mais a função sensorial do implante (WANG et al., 2019).

As neurotrofinas possuem diversas funções no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo-se o crescimento (MENEI et al., 1998), sobrevivência celular, diferenciação e mielinização (YAMAUCHI et al., 2003). As células de Schwann produzem neurotrofinas tanto em situações normais quanto em situações traumáticas (MATSUOKA et al., 1997).

A neurotrofina 3 foi descoberta pelo grupo do Instituto Max Planck em 1990, sendo sugerido como fator trófico para o crescimento de neurônios simpáticos e sensoriais (HOHN et al., 1990). A neurotrofina 3 é o componente mais importante da estimulação autócrina para sobrevivência das células de Schwann (MIRSKY et al., 2002) e sua migração (YAMAUCHI et al., 2003).

Os componentes da matriz extracelular e os fatores neurotróficos exercem seu efeito em diferentes populações neuronais criando um ambiente adequado para promover o crescimento axonal (ALLODI et al., 2012). Santos et al. (2017) avaliaram os efeitos seletivos da combinação de diferentes componentes da matriz extracelular com fatores neurotróficos na regeneração de axônios motores e sensoriais. Os autores demonstraram que a combinação de fibronectina com BDNF aumentou significativamente o comprimento e a densidade de neurites em comparação com os outros grupos isolados e combinados, indicando que essa combinação possui efeito sinérgico nos neurônios motores, promovendo alongamento e arborização dos neurites, porém, com efeito mais fraco no alongamento sensorial. Por outro lado, laminina com NGF / neurotrofina 3 é a única condição que exibe efeitos sinérgicos nos neurônios sensoriais, mas não nos neurônios motores. Portanto, a combinação de moléculas da matriz extracelular com fatores neurotróficos pode ser uma boa abordagem para aumentar seletivamente a regeneração de axônios motores e sensoriais e promover a reinervação adequada do alvo (SANTOS et al., 2017).

O RNA mensageiro da neurotrofina 3 é altamente expresso nos neurônios motores da medula espinhal em desenvolvimento. A injeção local de neurotrofina 3 no trato corticoespinhal resulta em aumento do brotamento colateral, sendo necessário para encontrar o alvo, inervação e formação de sinapse (SCHNELL et al., 1994). Enxertos de células projetadas para expressar neurotrofina 3 em locais de lesão permitem o crescimento do trato corticoespinhal em distâncias curtas, tanto em pontos agudos quanto crônicos (SHANG et al., 2011). Esses estudos são importantes para recuperação funcional na habilidade de caminhada ou score locomotor (KEEFE et al., 2017).

As células de Schwann foram caracterizadas por sua habilidade em secretar biologicamente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) *in vitro* (MENEI et al., 1998; BAYDYUK e XU, 2014). No sistema nervoso central e periférico, o

BDNF garante a sobrevivência de vários tipos de neurônios, como neurônios dopaminérgicos mesencefálicos, neurônios colinérgicos septais, neurônios GABAérgicos estriados, neurônios ganglionares da retina, neurônios cerebelares e neurônios motores. O BDNF também promove a diferenciação dos neurônios colinérgicos e dopaminérgicos centrais (KOWIANSKI, 2018). O BDNF, é presente no cérebro adulto com o nível mais alto no hipocampo, cerebelo, córtex cerebral, hipotálamo e septo, e exerce seus efeitos sobre a regeneração do axônio principalmente no sistema nervoso central (DAVIS, 2008; KLIMOVICH et al., 2020). Portanto, o BDNF é um modulador essencial da plasticidade sináptica no sistema nervoso central promovendo a sobrevivência neuronal, assim como o crescimento e a diferenciação de novos neurônios (HU et al., 2019).

O RNAm do BDNF é expresso nas células de Schwann no segmento distal do nervo lesionado e em fibras musculares desnervadas (MEYER et al., 1992). Assim, as células de Schwann e fibras musculares desnervadas podem contribuir como fontes do BDNF durante a regeneração (ZHANG et al., 2000). Namiki et al. (2000) observaram que a invasão e proliferação de células de Schwann são mais proeminentes na área da lesão dos animais tratados com BDNF quando comparado com os outros grupos.

A administração combinada de BDNF e GDNF aumentou sinergicamente a regeneração do axônio motor em um modelo de trauma crônico (BOYD e GORDON, 2003). Bae et al. (2020) demonstraram que a administração de fator inibidor da migração de macrófago é eficaz na indução da expressão de BDNF, o que resulta na neuroproteção de células neuronais contra lesão hipóxica (BAE et al., 2020).

A proliferação de células tronco neurais é suprimida pela serotonina através da regulação negativa da expressão de BDNF em neurônios periventriculares sensíveis à serotonina, indicando que o BDNF seja capaz de melhorar a plasticidade e a neurogênese das células tronco neurais por meio do receptor do fator de crescimento nervoso A (NGFRA), o que sugere uma complexa interação neurônio-glia que regula a neurogênese regenerativa após condições de doença de Alzheimer (BHATTARAI et al., 2020).

Stewart et al. (1995) observaram que o fator de crescimento transformador (TGF, *transforming growth factor*) do tipo beta 2 e 3 estão presentes nas células de Schwann formadoras de mielina e são expressos pela glia periférica que não está envolvida na mielinização (o que inclui as células precursoras das células de Schwann, células de Schwann embrionárias, células de Schwann não formadoras de mielina e células satélites de nervos adultos e glia).

O TGF beta possui um papel importante na regulação da proliferação e diferenciação das células de Schwann e é essencial para os efeitos neurotróficos de diversos fatores neurotróficos (SULAIMAN e GORDON, 2002) podendo agir sinergicamente produzindo uma resposta maior quando comparado com o fator de crescimento isolado (SCHUBER, 1992). Durante o desenvolvimento, o TGF beta 1 pode atuar como um inibidor da proliferação e mielinização das células de Schwann, mas após lesão nervosa periférica, pode promover a transição de células de Schwann para um fenótipo proliferativo não mielínico e bloquear a expressão do fenótipo mielinizante e, portanto, melhorar a resposta regenerativa (CHANDROSS et al., 1995; EINHEBER et al., 1995; GUENARD et al., 1995b).

O TGF beta 1, beta 2 e beta 3 são detectados no citoplasma de células de Schwann e os níveis de RNAm de TGF beta 1 e beta 3 são constantes durante o desenvolvimento pós-natal (SCHERER et al., 1993). Além disso, os receptores associados ao TGF beta 1 são expressos pelas células de Schwann maduras, o que sugere uma regulação autócrina (EINHEBER et al., 1995; DAY et al., 2003).

O TGF beta 1 e beta 2 são potentes mitógenos para as células de Schwann, cada um estimulando a síntese de DNA em células quiescentes e também aumentando a sua taxa de proliferação (RIDLEY et al., 1989). Eles também são mitógenos em meios contendo soro fetal de bezerro, mas em meios livres de soro, o TGF beta 1 e o beta 2 não eram (WATABE et al., 1994), enquanto que a forskolina e o contato axonal diminuem a expressão de TGF beta 1 em células de Schwann (SCHERER et al., 1993).

Populações purificadas de neurônios secretam níveis detectáveis de TGF beta (EINHEBER et al., 1995), o que sugere que o TGF beta não atue como parte do mecanismo mitogênico apresentado por neurônios a células de Schwann, entretanto, a presença de TGF beta ativo no ambiente celular pode regular o grau de proliferação induzida pelo contato neuronal (GUENARD et al., 1995a). Nguyen e Sulaiman (2019) mostraram que o TGF- β 1 regula a expressão de FGF-7 pela célula de Schwann e o efeito positivo de TGF- β 1 e forskolina na reativação da célula de Schwann e regeneração axonal pode envolver modulação da expressão e atividade de FGF-7 (NGUYEN e SULAIMAN, 2019).

Sulaiman e Nguyen (2016) utilizaram uma lesão nervosa crônica estabelecida e um modelo animal de reparo retardado que imita com precisão lesões nervosas crônicas em humanos. Os autores demonstraram que o tratamento com TGF- β 1 por 6 meses para lesão nervosa crônica melhorou significativamente a capacidade das células de Schwann em apoiar a regeneração axonal. Esse efeito foi aditivo quando foi combinado com forskolina, pois evidenciaram uma quase duplicação de axônios regenerados próximos ao local de reparo. Os autores também

mostraram que a aplicação *in vivo* de TGF- β 1 e forskolina diretamente nos nervos lesionados cronicamente reativou as células de Schwann desnervadas cronicamente, induziu sua proliferação e aumentou a expressão de proteínas associadas à regeneração. Assim, os autores sugerem que o tratamento com TGF- β 1 e forskolina pode ser usado para estender e prolongar as respostas regenerativas para promover a regeneração axonal (SULAIMAN e NGUYEN, 2016).

Li et al. (2017) revisaram a produção, a ativação e a via de sinalização do TGF- β , além de descreverem padrões de expressão alterados de TGF- β no sistema nervoso após lesão nervosa e os efeitos reguladores do TGF- β no reparo e regeneração de nervos em muitos aspectos, incluindo inflamação e resposta imune, modulação fenotípica de células neurais, crescimento de neurites, formação de cicatriz, e modulação de fatores neurotróficos. Os autores sugerem que o TGF- β pode se tornar um alvo terapêutico potencial para o tratamento de lesão e regeneração nervosa (LI et al., 2017).

O fator neurotrófico ciliar (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*) provê a sobrevivência e/ou diferenciação de diversos tipos celulares neuronais incluindo-se os motoneurônios, neurônios simpáticos e sensoriais (RICHARDSON, 1994; SENDTNER et al., 1994) e pode ser detectado em grandes quantidades no citoplasma de células de Schwann mielinizantes e astrócitos (SENDTNER et al., 1991; SENDTNER et al., 1994). Friedman et al. (1992) sugerem que a expressão de CNTF nas células de Schwann é dependente das interações celulares entre o axônio e a célula de Schwann, pois sem esse contato axonal, as células de Schwann não conseguem expressar a proteína CNTF (LEE et al., 1995). Além disso, células de Schwann embrionárias podem ser induzidas a sintetizar CNTF em cultura através do contato axonal, sugerindo que a mielinização ativa não é necessária (LEE et al., 1995).

A expressão de outros fatores, como LIF, GDNF, NGF e BDNF é suprimida nas células de Schwann dos nervos intactos, e a lesão axonal promove aumento de sua expressão (ABE et al., 2001). Por outro lado, a expressão de CNTF em células de Schwann é suprimida durante a regeneração nervosa (FRIEDMAN et al., 1992; ABE et al., 2001), apesar do CNTF prevenir a morte de neurônios motores induzidos por lesão (SENDTNER et al., 1991). Se a regeneração não ocorrer, os níveis de CNTF permanecem baixos (LEE et al., 1995). A explicação para isso é baseada na ativação da quinase regulada por sinal extracelular de Ras (ERK) após a lesão do nervo, porque a expressão do CNTF é negativamente regulada pela atividade da ERK. Isto explica também o motivo do CNTF é altamente expresso em células de Schwann quiescentes no sistema nervoso periférico, e também o motivo do CNTF é baixo em nervos axotomizados ou células de Schwann cultivadas nas quais o sinal de proliferação é ativo (ABE et al., 2001).

Vega-Melendez et al. (2014) investigaram os efeitos da aplicação de CNTF, BDNF e FGF-2 na velocidade, número e distribuição de axônios em regeneração após esmagamento do nervo óptico. Os axônios em regeneração não tratados mostraram um aumento na taxa de alongamento ao longo de 3 semanas. O CNTF mais que dobrou essa taxa, o FGF-2 aumentou e o BDNF teve pouco efeito. Por outro lado, o número de axônios em regeneração que atingiram 200 μm em 2 semanas foi mais do que duplicado pelo FGF-2, aumentado pelo CNTF e pouco afetado pelo BDNF. Os axônios em regeneração estavam distribuídos preferencialmente na periferia do nervo. Embora, o número de axônios tenha sido aumentado pela aplicação do fator neurotrófico, essa distribuição geral não foi afetada substancialmente. Os autores, então, concluíram que o CNTF e o FGF-2 têm fortes efeitos facilitadores na regeneração do axônio no nervo óptico (VEGA-MELENDEZ et al., 2014).

Wen et al. (2017) investigaram os efeitos neuroprotetores *in vitro* do CNTF contra a excitotoxicidade induzida pelo glutamato. Os autores verificaram que a exposição ao glutamato inibiu o desenvolvimento de neurites, a viabilidade celular e a expressão de 43 proteínas associadas ao crescimento e promoveu, ainda, a morte celular apoptótica das células neuronais. Todas essas ações foram revertidas pela administração de CNTF exógeno. Os autores sugerem que o CNTF pode ser uma nova opção terapêutica para aliviar a excitotoxicidade induzida pelo glutamato sob condições neuropatológicas distintas (WEN et al., 2017).

O fator inibitório da leucemia (LIF, *leukemia inhibitory factor*) está envolvido na regeneração e na sobrevivência neuronal (MATSUOKA et al., 1997). Após a transecção nervosa, o LIF é regulado pelas células de Schwann no local da lesão e sua sobrevivência é potencialmente modulada pelo LIF, pois células de Schwann expressam RNAm de LIF e os componentes do seu receptor, o que sugere um efeito autócrino (DOWSING et al., 1999). Nagamoto-Combs et al. (1999) observaram que os níveis de RNAm de LIF podem ser regulados pela ativação da quinase regulada por sinal extracelular via estimulação da proteína C em células de Schwann.

O LIF é uma citocina chave induzida por lesão e que estimula a resposta regenerativa das células neuronais (FELLING et al., 2016). O receptor do fator inibidor da leucemia (LIFR) é um receptor neurorregulador de citocinas e geralmente mostra um efeito neuroprotetor nas lesões do sistema nervoso central (ROWE et al., 2014), e o sinal LIF-LIFR está envolvido na sobrevivência, crescimento e diferenciação das células progenitoras (AN et al., 2020).

Ogai et al. (2014) demonstraram que o LIF é regulado em excesso nas células ganglionares da retina 3 dias após a lesão e o *knockdown* do LIF prejudicou o surgimento de axônios, reduziu a expressão de moléculas associadas à regeneração e prejudicou a recuperação funcional tardia

após a lesão do nervo óptico. Os autores, desta maneira, mostraram o papel benéfico do LIF na regeneração do nervo óptico e na recuperação funcional (OGAI et al., 2014).

Brick et al. (2018) estudaram as células tronco mesenquimais derivadas de tecido adulto e as células progenitoras mesenquimais induzidas, pois estas produzem uma série de fatores bioativos, incluindo fatores de crescimento neurotróficos, capazes de apoiar e melhorar a regeneração nervosa, tais como o BDNF e LIF. Os autores constataram que a indução de crescimento de neurites não foi dependente apenas do BDNF, mas, em vez disso, a ativação por LIF provavelmente seja a via de sinalização neurotrófica mais eficaz. Os autores sugerem que as células tronco mesenquimais derivadas de tecido adulto e as células progenitoras mesenquimais induzidas sejam fortes candidatas de células terapêuticas para reparo de nervos periféricos, em vista de suas capacidades de promoverem o crescimento nervoso produzindo fatores neurotróficos (BRICK et al., 2018).

A neuroregulina (NRG, *neuregulin*) é uma família de fatores de crescimento secretados pelo desenvolvimento de neurônios motores e periféricos que influencia o desenvolvimento das células de Schwann (MAHANTHAPPA et al., 1996). A NRG está envolvida no controle da sobrevivência, proliferação e diferenciação celular, bem como da expressão gênica em diferentes níveis das vias no sistema nervoso periférico e no desenvolvimento do sistema nervoso central (TOPILKO et al., 1996; SYROID et al., 1999). As NRG estão presentes nas células neuronais, onde atuam como mediadores da sinalização entre o neurônio e a glia (RAABE et al., 1996) que são importantes para o desenvolvimento e regeneração de nervos periféricos (MAHANTHAPPA et al., 1996).

Células de Schwann cultivadas secretam baixos níveis de proteína NRG e mostram ativação constitutiva de um receptor de neuregulina, sugerindo a existência de uma alça autócrina envolvendo NRG nas células de Schwann (ROSENBAUM et al., 1997), o que promove proliferação e sobrevivência dessas células (CHENG et al., 1998; SYROID et al., 1999; MIRSKY et al., 2002).

Após lesão nervosa traumática, a expressão de vários componentes de sinalização da NRG-1 é desregulada (MORANO et al., 2018). Além disso, a expressão neuronal da NRG tipo III diminui logo que a unidade axônio-célula de Schwann é destruída, mas é posteriormente re-expressa durante as fases tardias da regeneração nervosa, quando os axônios re-inervam seu alvo (STASSART et al., 2013; PELLEGATTA e TAVEGGIA, 2019).

A morte celular oligodendroglial e a desmielinização são características do neurotrauma e da esclerose múltipla, os quais causam danos axonais e comprometimentos funcionais (KATARIA et al., 2018). Neste contexto, Kataria et al. (2018) estudaram um modelo de

desmielinização focal em ratos e notaram que neuregulina 1 (Nrg-1) está desregulada nas lesões desmielinizantes e sua biodisponibilidade promoveu a geração e a maturação de novos oligodendrócitos e remielinização endógena acelerada pelas populações de oligodendrócitos e células de Schwann em focos desmielinizantes. Os autores também relataram que Nrg-1 atenuou notavelmente os glicosaminoglicanos específicos de proteoglicanos de sulfato de condroitina de expressão regulada (CSPGs) na matriz extracelular dos focos desmielinizantes e promoveu a produção de interleucina -10 (IL-10) pelas células imunes, onde o CSPGs e IL-10 regulam negativa e positivamente a remielinização, respectivamente (KATARIA et al., 2018).

4.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Muitas intervenções terapêuticas utilizando-se de fatores neurotróficos têm confirmado a promoção da recuperação funcional após lesões do sistema nervoso central (ZHU et al., 2016; ANDERSON et al., 2018). Entretanto, esses fatores são usualmente aplicados para promover angiogênese, proliferação e diferenciação neuronal, mas são raramente usados para inibir a apoptose neuronal (ZHU et al., 2020).

Futuras pesquisas que combinem fatores neurotróficos com células promotoras do crescimento axonal acrescentados a componentes que inibem a apoptose neuronal talvez possam apresentar melhores resultados na regeneração do sistema nervoso central do adulto.

Na presente pesquisa aplicou uma estratégia de busca sistemática e rigorosa a fim de selecionar artigos relevantes de acordo com o objetivo da presente pesquisa. Este estudo resume os fundamentos científicos, identifica lacunas na literatura e sugere algumas evidências para futuras direções de pesquisa utilizando-se fatores neurotróficos como possível estratégia terapêutica na regeneração do tecido nervoso.

5 CONCLUSÃO

Os fatores neurotróficos são biomoléculas que possuem efeitos sobre os neurônios, tais como a sobrevivência destes e estimulação e direcionamento do crescimento das fibras nervosas. Também podem agir suprimindo um programa de morte celular nas células.

Há, direta ou indiretamente, o envolvimento dos fatores neurotróficos na regeneração do tecido nervoso, através de diversas técnicas *in vitro* e *in vivo* e utilizando-se de diversos tipos neuronais, onde conseguiram simular condições patológicas diversas, desde patologias desmielinizantes até lesões nervosas periféricas e centrais. Alguns estudos investigaram a combinação de fatores neurotróficos com outros elementos, tais como componentes da matriz extracelular, enquanto outros estudos investigaram a implantação de enxertos contendo

componentes liberadores de fatores neurotróficos ou até mesmo células produtoras desses fatores, como as células de Schwann. Em todas as situações, os fatores neurotróficos têm sido ressaltados pelos autores como uma possível estratégia terapêutica para a regeneração do tecido nervoso.

REFERÊNCIAS

- ABE, K., NAMIKAWA, K., HONMA, M., IWATA, T., MATSUOKA, I., WATANABE, K., KIYAMA, H. (2001) Inhibition of Ras extracellular-signal-regulated kinase (ERK) mediated signalling promotes ciliary neurotrophic factor (CNTF) expression in Schwann cells. *Journal of Neurochemistry*, 77: 700-703.
- ALLODI, I.; UDINA, E.; NAVARRO, X. Specificity of peripheral nerve regeneration: Interactions at the axon level. *Prog. Neurobiol.* 2012, 98, 16–37.
- ALOE, L.; ROCCO, M.L.; BIANCHI, P.; MANNI, L. Nerve growth factor: From the early discoveries to the potential clinical use. *J. Transl Med.* 2012, 10, 239, doi:10.1186/1479-5876-10-239.
- AN, D.; WEI, X.W.; ZHANG, H.N.; LIU, D.; MA, W.; YUAN, Z.W. Spatiotemporal expression of leukemia inhibitory factor receptor protein during neural tube development in embryos with neural tube defects. *Neural Regen Res.* 2020 (15): 705-711.
- ANDERSON, M.A.; O'SHEA, T.M.; BURDA, J.E.; AO, Y.; BARLATEY, S.L.; BERNSTEIN, A.M.; ET AL. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury. *Nature* 2018 (561): 396-400.
- ANGELI, C.A.; BOAKYE, M.; MORTON, R.A.; VOGT, J.; BENTON, K.; CHEN, Y. ET AL. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379, 1244-1250.
- ARCE, V., POLLOCK, R.A., PHILIPPE, J.M., PENNICA, D., HENDERSON, C.E. AND DELAPEYRIERE, O. (1998) Synergistic effects of Schwann- and muscle-derived factors on motoneuron survival involve GDNF and cardiotrophin-1 (CT-1). *J Neurosci*, 18: 1440-1448.
- BAE, S.H.; YOO, M.R.; KIM, Y.Y.; HONG, I.K.; KIM, M.H.; LEE, S.H.; KIM, D.Y. Brain-derived neurotrophic factor mediates macrophage migration inhibitory factor to protect neurons against oxygen-glucose deprivation. *Neural Regen Res.* 2020 (8): 1483-1489.

BAYDYUK, M.; XU, B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Front. Cell. Neurosci.* 2014, 8 , doi:10.3389/fncel.2014.00254.

BERKOWITZ M, O'LEARY P, KRUSE DL, HARVEY C. *Spinal Cord Injury: An Analysis of Medical and Social Costs.* 1998. p. 188.

BHATTARAI, P.; COSACAK, M.I.; MASHKARYAN, V.; DEMIR, S.; POPOVA, S.D.; GOVINDARAJAN, N.; BRANDT, K.; ZHANG, Y.; CHANG, W.; AMPATZIS, K.; KIZIL, C. Neuron-glia interactions through serotonin-BDNF-NGFR axis enables regenerative neurogenesis in Alzheimer's model of adult zebrafish brain. *Plos Biol.* 2020 (18): e3000585.

BRACCI-LAUDIERO L., MARIA EGLE DE STEFANO, *NGF in Early Embryogenesis, Differentiation, and Pathology in the Nervous and Immune Systems, Neurotoxin Modeling of Brain Disorders: Life-long Outcomes in Behavioral Teratology*, Kostrzewa, R.M.; Archer, T., Springer: Springer International Publishing Switzerland, 2016; Vol. 29, pp. 125-152

BRICK, R.M.; SUN, A.X.; TUAN, R.S. Neurotrophically Induced Mesenchymal Progenitor Cells Derived From Induced Pluripotent Stem Cells Enhance Neuriteogenesis via Neurotrophin and Cytokine Production. *Stem Cells Transl Med.* 2018(7): 45-58.

BOSCH, E.P., ZHONG, W. AND LIM, R. (1989) Axonal signals regulate expression of glia maturation factor-beta in Schwann cells: an immunohistochemical study of injured sciatic nerves and cultured Schwann cells. *J Neurosci*, 9: 3690-3698.

BOYD, J.G.; GORDON, T. Glial cell line-derived neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor sustain the axonal regeneration of chronically axotomized motoneurons in vivo. *Exp. Neurol.* 2003, 183, 610–619, doi:10.1016/s0014-4886(03)00183-3.

BUJ-BELLO, A.; BUCHMAN, V.L.; HORTON, A.; ROSENTHAL, A.; DAVIES, A.M. GDNF is an age-specific survival factor for sensory and autonomic neurons. *Neuron* 1995, 15, 821–828, doi:10.1016/0896-6273(95)90173-6.

CAI, Q.; WU, G.; ZHU, M.; GE, H.; XUE, C.; ZHANG, Q.; CHENQ, B.; XU, S.; WU, P. FGF6 enhances muscle regeneration after nerve injury by relying on ERK1/2 mechanism. *Life Sci.* 2020 (248): 117465.

CHANDROSS, K. J; CHANSON, M; SPRAY, D. C; KESSLER, J. A. Transforming growth factor-beta 1 and forskolin modulate gap junctional communication and cellular phenotype of cultured Schwann cells. *J Neurosci* 1995. Jan; 15 (1 Pt 1): 262-73.

CHEN, C. ET AL. Insulin-like growth factor-1 attenuates apoptosis and protects neurochemical phenotypes of dorsal root ganglion neurons with paclitaxel-induced neurotoxicity in vitro. *Nutr. Neurosci.* 2017 (20): 89 –102.

CHENG, H. L; SHY, M; FELDMAN, E. L. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-5 expression during Schwann cell differentiation. *Endocrinology* 1999. Oct; 140 (10): 4478-85.

CHENG, H. L; FELDMAN, E. L. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-5 in Schwann cell differentiation. *J. Cell Physiol.* 1997. May; 171 (2): 161-7.

CHENG, L., ESCH, F.S., MARCHIONNI, M.A. AND MUDGE, A.W. (1998) Control of Schwann cell survival and proliferation: autocrine factors and neuregulins. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 12: 141-156.

CHOI-LUNDBERG, D.L. AND BOHN, M.C. (1995) Ontogeny and distribution of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA in rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 85: 80-88.

CONNOR PJ . Prevalence of spinal cord injury in Australia. *Spinal Cord* 2005; 43: 42–46

COVACEUSZACH, S.; CAPSONI, S.; UGOLINI, G.; SPIRITO, F.; VIGNONE, D.; CATTANEO, A. Development of a non invasive NGF-based therapy for Alzheimer’s disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009. Apr;6(2):158-70. doi: 10.2174/156720509787602870.

DAVIS, J. B; STROOBANT, P. Platelet-derived growth factors and fibroblast growth factors are mitogens for rat Schwann cells. *J. Cell Biol.* 1990. Apr; 110 (4): 1353-60.

DAVIS, M.I. Ethanol-BDNF interactions: Still more questions than answers. *Pharm* 2008, 118, 36–57.

DAY, W. A; KOISHI, K; MCLENNAN, I. S. Transforming growth factor beta 1 may regulate the stability of mature myelin sheaths. *Exp Neurol* 2003. Dec; 184(2): 857-64.

DEVIVO MJ. Causes and costs of spinal cord injury in the United States. *Spinal cord.* 1997;35(12):809–813.

DEVIVO MJCY, MENNEMEYER ST, DEUTSCH A. Cost of Care Following Spinal Cord Injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation.* 2011;16(4).

DEVIVO, M.J. Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury: Trends and Future Implications. *Spinal Cord* 2012. May; 50(5):365-72. doi: 10.1038/sc.2011.178.

DONG, Z; SINANAN, A; PARKINSON, D; PARMANTIER, E; MIRSKY, R; JESSEM, K. R. Schwann cell development in embryonic mouse nerves. *J Neurisci Res* 1999. May 15; 56 (4): 334-48.

DOWSING, B. J; MORRISON, W. A; NICOLA, N. A; STARKEY, G. P; BUCCI, T; KILPATRICK, T. J. Leukemia inhibitory factor is an autocrine survival for Schwann cells. *J Neurochem* 1999. Jul; 73(1): 96-104.

EGGERS, R.; WINTER, F.; ARKENAAR, C.; TANNEMAAT, M.R.; VERHAAGEN, J. Enhanced regeneration and reinnervation following timed GDNF gene therapy in a cervical ventral root avulsion. *Exp. Neurol.* 2019 (321): 113037.

EINHEBER, S; HANNOCKS, M. J; METZ, C. N; RIFKIN, D. B; SALZER, J. L. Transforming growth factor-beta 1 regulates axon/Schwann cell interactions. *J Cell Biol* 1995. Apr; 129(2): 443-58.

FELLING, R.J.; COVEY, M.V.; WOLUJEWICZ, P.; BATISH, M.; LEVISON, S.W. Astrocyte-produced Leukemia Inhibitory Factor Expands the Neural Stem/Progenitor Pool Following Perinatal Hypoxia-Ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2016 (94): 1531-1545.

FINE, E.G.; DECOSTERD, I.; PAPALOIZOS, M.; ZURN, A.D.; AEBISCHER, P. GDNF and NGF released by synthetic guidance channels support sciatic nerve regeneration across a long gap. *Eur. J. Neurosci.* 2002, 15, 589–601, doi:10.1046/j.1460-9568.2002.01892.x.

FISCHER, W.; WICTORIN, K.; BJÖRKLUND, A.; WILLIAMS, L. R.; VARON, S.; GAGE, F. H. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 1987; Vol. 329: 65-68.

FOX, C.M.; ALDER, R. N. Mecanismos Neurais do envelhecimento. In: COHEN, H. ed. *Neurociência para Fisioterapeutas*. São Paulo: Manole, 2001.

FRIEDMAN, B; SCHERER, S. S; RUDGE, J. S; HELGREN, M; ET AL. Regulation of ciliary neurotrophic factor expression in myelin-related Schwann cells in vivo. *Neuron* 1992. Aug; 9(2): 295-305.

GALVÃO, T.F; PANSANI, T.S.A; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2015. 24(2). doi: 10.5123/S1679-49742015000200017.

GANONG, W. F. Tecido Excitável: Nervo. In: *Fisiologia Médica*. ed. Rio de Janeiro: Lange, 1998.

GASH, D. M.; ZHANG, Z.; OVADIA, A.; CASS, W. A.; YI, A.; SIMMERMAN, L.; RUSSELL, D.; MARTIN, D.; LAPCHAK, P. A.; COLLINS, F.; HOFFER, B. J.; GERHARDT, G. A. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 1996; Vol. 380: 252-255.

GOSPODAROWIEZ, D., FERRARA, N., SCHWEIGERER, L. AND NEUFELD, G. (1987) Structural characterization and biological functions of fibroblastic growth factor. *Endocr Rev*, 8: 95-114.

GROOTJANS, J.; KASER, A.; KAUFMAN, R.J.; BLUMBERG, R.S. The unfolded protein response in immunity and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2016 (16): 469-484.

GUENARD, V; ROSENBAUM, T; GWYNN, L. A; DOETSCHMAN, T; RATNER, N; WOOD, P. M. Effect of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 on Schwann cell proliferation on neurites. *Glia* 1995a. Apr; 13(4): 309-18.

GUENARD, V; GWYNN, L. A; WOOD, P. M. Transforming growth factor-beta blocks myelination but not ensheathment of axons by Schwann cells in vitro. *J Neurosci* 1995b. Jan; 15(1 Pt 1): 419-28.

GUMY LF, TAN CL, FAWCETT JW. The role of local protein synthesis and degradation in axon regeneration. *Exp Neurol.* 2010; 223: 28-37.

GOLZADEH, A.; MOHAMMADI, R. Effect of local administration of platelet-derived growth factor B on functional recovery of peripheral nerve regeneration: A sciatic nerve transection model. *Dent Res J.* 2016 (13): 225-32.

GOMEZSANCHEZ JA, CARTY L, IRUARRIZAGALEJARRETA M, PALOMOIRIGOYEN M, VARELAREY M, GRIFFITH M, ET AL. Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. *Journal of Cell Biology.* 2015; 210: 153-68.

HELD, J. M.; PAY, T. Recuperação da Função após Lesão Cerebral. In: COHEN, H. ed. *Neurociência para Fisioterapeutas*. São Paulo: Manole, 2001.

HOHN, A.; LEIBROCK, J.; BAILEY, K.; BARDE, Y.A. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 1990, 344, 339–341.

HOKE A, HO T, CRAWFORD TO, LEBEL C, HILT D, GRIFFIN JW. (2003) Glial cell line-derived neurotrophic factor alters axon Schwann cell units and promotes myelination in unmyelinated nerve fibers. *The Journal of Neuroscience*, 23: 561-567.

HOUGHTON PE, CAMPBELL KE, CPG Panel. Canadian Best Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pressure Ulcers in People with Spinal Cord Injury. A Resource Handbook for Clinicians, 2013.

HU Y, GUO TC, ZHANG XY, TIAN J, LU YS. Paired associative stimulation improves synaptic plasticity and functional outcomes after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2019 (14): 1968-1976.

HUANG, J.Y.; MISKUS, M.L.; LU, H.C. FGF-FGFR mediates the activity-dependent dendritogenesis of layer IV neurons during barrel formation. *J. Neurosci*. 2017 (37): 12094-12105.

JANG SY, YOON BA, SHIN YK, YUN SH, JO YR, CHOI YY, ET AL. Schwann cell dedifferentiation-associated demyelination leads to exocytotic myelin clearance in inflammatory segmental demyelination. *Glia*. 2017; 65: 1848-62.

JESSEL, T. Desenvolvimento do Sistema Nervoso. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. ed. *Fundamentos da Neurociência e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

KAMAMARU, H.; KADOYA, K.; ADLER, A.F.; TAKASHIMA, Y.; GRAHAM, L.; COPOLLA, G.; ET AL. Generation and post-injury integration of human spinal cord neural stem cells. *Nat. Methods*. 2018. 15, 723-731.

KATARIA, H.; ALIZADEH, A.; SHAHRIARY, G.M.; RIZI, S.S.; HENRIE, R.; SANTHOSH, K.T.; THLIVERIS, J.A.; ABDOLREZAEI, S.K. Neuregulin-1 Promotes Remyelination and Fosters a Pro-Regenerative Inflammatory Response in Focal Demyelinating Lesions of the Spinal Cord. *Glia*. 2018 (66): 538-561.

KAYTON, R.J. AND AKTAS, R.G. (2000) Electron microscopic immunolocalization of basic fibroblast growth factor in peripheral nerves. *Histochem Cell Biol*, 114: 413-419.

KEEFE, K.M.; SHEIKH, I.S.; SMITH, G.M. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2017 (18): 548.

KO, C.C.; TU, T.H.; WU, J.C.; HUANG, W.C.; TSAI, Y.A.; HUANG, S.F.; HUANG, H.C.; CHENG, H. Functional Improvement in Chronic Human Spinal Cord Injury: Four Years After Acidic Fibroblast Growth Factor. *Sci Rep*. 2018. Aug 23;8(1):12691. doi: 10.1038/s41598-018-31083-4.

KOWIANSKI, P.; LIETZAU, G.; CZUBA, E.; WASKOW, M.; STELIGA, A.; MORYS, J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol. Neurobiol*. 2018, 38, 579–593, doi:10.1007/s10571-017-0510-4.

KLIMOVICH, P.; RUBINA, K.; SYSOEVA, V.; SEMINA, E. Three-Dimensional Model of Dorsal Root Ganglion Explant as a Method of Studying Neurotrophic Factors in Regenerative Medicine. *Biomedicines*. 2020. Mar. 3; 8 (3).

LEE, D. A; ZURAWEL, R. H; WINDEBANK, A. J. Ciliary neurotrophic factor expression in Schwann cells is induced by axonal contact. *J Neurochem* 1995. Aug; 65(2): 564-8.

LEE, BB; CRIPPS, RA; FITZHARRIS, M; WING, PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: Update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014; 52:110---6.

LI, S.; GU, X.; YI, S. The Regulatory Effects of Transforming Growth Factor- β on Nerve Regeneration. *Cell Transplant*. 2017 (26): 381-394.

LI, R.; DUOHUI, L.; CHENGBIAO, W.; YE, L.; WU, Y.; ET AL. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics*. 2020 (4): 1649-1677.

LIU, S.; SARKAR, C.; DINIZO, M.; FADEN, A.I.; KOH, E.Y.; LIPINSKI, M.M.; ET AL. Disrupted autophagy after spinal cord injury is associated with ER stress and neuronal cell death. *Cell Death Dis*. 2015 (6): e1582.

LOBSIGER, C. S; SCHWEITZER, B; TAYLOR, V; SUTER, U. Platelet-derived growth factor-BB supports the survival of cultured rat Schwann cell precursors in synergy with neurotrophin-3. *Glia* 2000. May; 30 (3): 290-300.

MA, V.Y.; CHAN, L.; CARRUTHERS, K.J. Incidence, Prevalence, Costs, and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the United States: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014. May;95(5):986-995.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.032.

MAHANTHAPPA, N.K., ANTON, E.S. AND MATTHEW, W.D. (1996) Glial growth factor 2, a soluble neuregulin, directly increases Schwann cell motility and indirectly promotes neurite outgrowth. *J Neurosci*, 16: 4673-4683.

MANIWA, S; IWATA, A; HIRATA, H; OCHI, M. Effects of neurotrophic factors on chemokinesis of Schwann cells in culture. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003; 37 (1): 14-7.

MATSUOKA, I; NAKANE, A; KURIHARA, K. Induction of LIF-mRNA by TGF-beta 1 in Schwann cells. *Brain Res* 1997. Nov. 21; 776(1-2): 170-80.

MENEI, P., MENEI-MONTERO, C., WHITTEMORE, S.R., BUNGE, R.P. AND BUNGE, M.B. (1998) Schwann cells genetically modified to secrete human BDNF promote enhanced axonal regrowth across transected adult rat spinal cord. *European Journal of Neuroscience*, 10: 607-621.

MEYER, M., MATSUOKA, I., WETMORE, C., OLSON, L. AND THOENEN, H. (1992) Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol*, 119: 45-54.

MIRSKY, R; JESSEN, K. R; BRENNAN, A; PARKINSON, D; DONG, Z; MEIER, C; PARMANTIER, E; LAWSON, D. Schwann cells as regulators of nerve development. *J. Physiol Paris* 2002. Jan-Mar; 96(1-2): 17-24.

MONTAGUE, K.; MALIK, B.; GRAY, A.L.; LA SPADA, A.R.; HANNA, M.G.; SZABADKAI, G. ET AL. Endoplasmic reticulum stress in spinal and bulbar muscular atrophy: a potential target for therapy. *Brain.* 2014 (137), 1894-1906.

MORANO, M., RONCHI, G., NICOLO, V., FORNASARI, B. E., CROSIO, A., PERROTEAU, I., ET AL. Modulation of the Neuregulin1/ErbB system after skeletal muscle denervation and reinnervation. *Sci. Rep.* 2018 (8):5047. doi: 10.1038/s41598-01823454-8.

MUN-BRYCE, S. A. Elementos Fundamentais do Sistema Nervoso 3: Circulação e Células Não-nervosas. In: COHEN, H. ed. *Neurociência para Fisioterapeutas*. São Paulo: Manole, 2001.

NAGAMOTO-COMBS, K; VACCARIELLO, S. A; ZIGMOND, R. E. The levels of leukemia inhibitory factor mRNA in a Schwann cell line are regulated by multiple second messenger pathways. *J Neurochem* 1999. May; 72(5): 1871-81.

NAMIKI, J; KOJIMA, A; TATOR, C. H. Effect of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma* 2000. Dec; 17(12): 1219-31.

NAMGUNG, U. The role of Schwann cell-axon interaction in peripheral nerve regeneration. *Cells Tissues Organs* 2014, 200, 6–12, doi:10.1159/000370324.

NEUBERGER, T. J; DE VRIES, G. H. Distribution of fibroblast growth factor in cultured dorsal root ganglion neurons and Schwann cells. I. Localization during maturation in vitro. *J Neurocytol.* 1993a. Jun; 22(6):436-48.

NEUBERGER, T. J; DE VRIES, G. H. Distribution of fibroblast growth factor in cultured dorsal root ganglion neurons and Schwann cells. II. Redistribution after neural injury. *J Neurocytol.* 1993b. Jun; 22(6): 449-60.

NGUYEN, D.; SULAIMAN, O.A.R. Transforming Growth Factor Beta 1 Regulates Fibroblast Growth Factor 7 Expression in Schwann Cells. *Ochsner J.* 2019 (19): 7-12.

OGAI, K.; KUWANA, A.; HISANO, S.; NAGASHIMA, M.; KORIYAMA, Y.; SUGITANI, K.; MAWATARI, K.; NAKASHIMA, H.; KATO, S. Upregulation of Leukemia Inhibitory Factor (LIF) During the Early Stage of Optic Nerve Regeneration in Zebrafish. *Plos One.* 2014 (9): e106010.

ONGER, M; DELIBAS, B; TURKMEN, A; ERENER, E; ALTUNKAYNAK, B; KAPLAN, S. The role of growth factors in nerve regeneration. *Drug Discov. Ther.* 2016, 10, doi:10.5582/ddt.2016.01058.

OYA, T., ZHAO, Y.L., TAKAGAWA, K., KAWAGUCHI, M., SHIRAKAWA, K., YAMAUEL, T., SASAHARA, M. (2002). Plated-derived growth factor-b induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia.* Jun; 38 (4): 303-12.

PELLEGATTA, M.; TAVEGGIA, C. The complex work of proteases and secretases in Wallerian degeneration: beyond neuregulin-1. *Front Cell Neurosci.* 2019 (93).

PÉREZ K, NOVOA AM, SANTAMARINA-RUBIO E, NARVAEZ Y, ARRUFAT V, BORRELL C, et al. Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000-2009. *Accid Anal Prev.* 2012; 46:37-44.

QUARTA S, BAEUMER BE, SCHERBAKOV N, ANDRATSCH M, ROSE-JOHN S, DECHANT G, ET AL. Peripheral nerve regeneration and NGF-dependent neurite outgrowth of adult sensory neurons converge on STAT3 phosphorylation downstream of neuropoietic cytokine receptor gp130. *J Neurosci.* 2014; 34: 13222-33.

RAABE, T.D., CLIVE, D.R., NEUBERGER, T.J., WEN, D. AND DEVRIES, G.H. (1996) Cultured neonatal Schwann cells contain and secrete neuregulins. *J Neurosc Res*, 46: 263-270.

REIMERS, D; PRIETO, R; GIMENEZ-GALLEGO, G; CUEVAS, P; BARRIO, L. C. Acidic fibroblast growth factor inhibits junctional communication of Schwann cells in culture. *Neurol Res* 2000. Oct; 22(7): 685-91.

RICHARDSON, P. M. Ciliary neurotrophic factor: a review. *Pharmacol Ther* 1994. Aug; 63(2): 187-98.

RIDLEY, A. J; DAVIS, J. B; STROOBANT, P; LAND, H. Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol* 1989. Dec; 109 (6 Pt 2): 3419-24.

RIZZI C, TIBERI A, GIUSTIZIERI M, MARRONE MC, GOBBO F, CARUCCI NM, ET AL. NGF steers microglia toward a neuroprotective phenotype. *Glia.* 2018; 66: 1395-416.

ROSENBAUM, C., KARYALA, S., MARCHIONNI, M.A., KIM, H.A., KRASNOSELSKY, A.L., HAPPEL, B., ISAACS, I., BRACKERNBURY, R. AND RATNER, N. (1997) Schwann cells express NDF and SMDF/n-ARIA mRNAs, secrete neuregulin, and show constitutive activation of erbB3 receptors evidence for a neuregulin autocrine loop. *Exp Neurol*, 148: 604-615.

ROWE DD, COLLIER LA, SEIFERT HA, CHAPMAN CB, LEONARDO CC, WILLING AE, PENNYPACKER KR. Leukemia inhibitor factor promotes functional recovery and oligodendrocyte survival in rat models of focal ischemia. *Eur J Neurosci.* 2014;40:3111–3119.

RUSH, R.A. (1984) Immunohistochemical localization of endogenous nerve growth factor. *Nature*, 312: 364-367.

SCHNELL, L.; SCHNEIDER, R.; KOLBECK, R.; BARDE, Y.A.; SCHWAB, M.E. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature* 1994, 367, 170–173.

SANTOS, D.; GONZALEZ-PERES, F.; NAVARRO, X.; DEL VALLE, J. Dose-Dependent Differential Effect of Neurotrophic Factors on In Vitro and In Vivo Regeneration of Motor and Sensory Neurons. *Neural Plast.* 2016. doi: 10.1155/2016/4969523

SANTOS, D.; PEREZ, F.G.; GIUDETTI, G.; MICERA, S.; UDINA, E.; VALLE, J.D.; NAVARRO, X. Preferential Enhancement of Sensory and Motor Axon Regeneration by Combining Extracellular Matrix Components With Neurotrophic Factors. *Int J Mol Sci.* 2017. 18(65). doi:10.3390/ijms18010065

SCHERER, S. S; KAMHOLZ, J; JAKOWLEW, S. B. Axons modulate the expression of transforming growth factor-betas in Schwann cells. *Glia* 1993. Aug; 8(4):265-76.

SENDTNER, M; ARAKAWA, Y; STOCKLI, K. A; KREUTZBERG, G. W; THOENEN, H. Effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) on motoneuron survival. *J Cell Sci Suppl* 1991; 15: 103-9.

SENDTNER, M; CARROLL, P; HOLTSMANN, B; HUGHES, R. A; THOENEN, H. Ciliary neurotrophic factor. *J Neurobiol* 1994. Nov; 25(11): 1436-53.

SHANG,A.J.;HONG,S.Q.;XU,Q.;WANG,H.Y.;YANG,Y.;WANG,Z.F.;XU,B.N.;JIANG,X.D.;XU,R.X.NT-3-secreting human umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of acute spinal cord injury in rats. *Brain Res.* 2011, 1391, 102–113.

SINGH, R.; SU, J.; BROOKS, J.; TERAUCHI, A.; UMEMORI, H.; FOX, M.A. Fibroblast growth factor 22 contributes to the development of retinal nerve terminals in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Front. Mol. Neurosci.* 2012 (4): 61.

SOBUE, G. (1990) The role of Schwann cells in peripheral nerve degeneration a regeneration—NGF-NGF receptor system. *Rinsho Shinkeigaku*, Dec; 30 (12): 1358-60.

SOFRONIEW, M.V. Dissecting spinal cord regeneration. *Nature.* 2018. 557, 343-350.

STASSART, R. M., FLEDERICH, R., VELANAC, V., BRINKMANN, B. G., SCHWAB, M. H., MEIJER, D., ET AL. A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. *Nat.Neurosci.* 2013 (16),48–54.doi:10.1038/nn.3281.

STEWART, H. J; ROUGON, G; DONG, Z; DEAN, C; JESSEN, K. R; MIRSKY, R. TGF-betas up regulate NCAM and L1 expression in cultured Schwann cells, suppress cyclic AMP-induced expression of O4 and galactocerebroside, and are widely expressed in cells of the Schwann cell lineage in vivo. *Glia* 1995. Dec; 15(4): 419-36.

SULAIMAN, O. A; GORDON, T. Transforming growth factor-beta and forskolin attenuate the adverse effects of long-term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration in vivo. *Glia* 2002. Mar. 1; 37(3): 206-18.

SULAIMAN, W.; NGUYEN, D.H. Transforming Growth Factor Beta 1, a Cytokine With Regenerative Functions. *Neural Regen Res.* 2016 (11): 1549-1552.

SYROID, D.E., ZORICK, T.S., ARBET-ENGELS, C., KILPATRICK, T.J., ECKHART, W. AND LEMKE, G. (1999) A role for insulin-like growth factor-I in the regulation of Schwann cell survival. *19*: 2059-2068.

TANEDA, M. Tratamento com fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais em pacientes com doença de Parkinson. *Brazilian Journal of Development.* 2020. v.6, n.6: p.35648-35662. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-197>. DOI:10.34117/bjdv6n6-197.

TERAUCHI, A.; JOHNSON, E.M.; TOTH, A.B.; JAVED, D.; SUTTON, M.A.; UMEMORI, H. Distinct FGFs promote differentiation of excitatory and inhibitory synapses. *Nature.* 2010 (465): 783-787.

TOPIILKO, P., MURPHY, P. AND CHARNAY, P. (1996) Embryonic development of Schwann cells: multiple roles for neuregulins along the pathway. *Mol Cell Neurosci*, 8: 71-75.

VARON, S.S; CONNER, J.M.; KUANG, R.Z. Neurotrophic Factors: Repair and Regeneration in the Central Nervous System. *Restor Neurol Neurosci.* 1995. 8(1): 85-94.

VEGA-MELENDEZ, G.S.; BLAGBURN, J.M.; BLANCO, R.E. Ciliary Neurotrophic Factor and Fibroblast Growth Factor Increase the Speed and Number of Regenerating Axons After Optic Nerve Injury in Adult *Rana Pipiens*. *J. Neurosci. Res.* 2014 (92): 13-23.

VOGELI, C.; SHIELDS, A.E.; LEE, T.A.; GIBSON, T.B.; MARDER, W.D.; WEISS, K.B.; BLUMENTHAL, D. Multiple Chronic Conditions: Prevalence, Health Consequences, and Implications for Quality, Care Management, and Costs. *J Gen Intern Med.* 2007. 22(3): 391-395.

WALKER, M.; XU, X.M. History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair. *Brain Sci.* 2018 (8): 109.

WANG, Y.Y.; GONG, P.; ZHANG, J. Effects of platelet-derived growth factor on nerve regeneration around implant in rats. *Journal of Stomatology.* 2019 (37): 350-354.

WATABE, K; FUKUDA, T; TANAKA, J; TOYOHARA, K; SAKAI, O. Mitogenic effects of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta, and heparin-binding serum factor for adult mouse Schwann cells. *J Neurosci Res* 1994. Dec. 1; 39(5): 525-34.

WEN, S.Y.; LI, A.M.; MI, K.Q.; WANG, R.Z.; LI, H.; LIU, H.X.; XING, Y. *In vitro* Neuroprotective Effects of Ciliary Neurotrophic Factor on Dorsal Root Ganglion Neurons With Glutamate-Induced Neurotoxicity. *Neural Regen Res.* 2017 (12): 1716-1723.

WYNDAELE, J.J. Developing a Spinal Cord Injury Research Strategy. *Spinal Cord.* 2015, 53(10): 713.

YAMAUCHI, J; CHAN, J. R; SHOOTER, E. M. Neutrophin 3 activation of TrkC induces Schwann cell migration through the c-Jun N-terminal kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003. Nov. 25; 100(24): 14421-6.

YAN, L. ET AL. Anti-apoptotic effect of IGF1 on Schwann exposed to hyperglycemia is mediated by neuritin, a novel neurotrophic factor. *Mol. Neurobiol.* (2016).

ZHANG, J. Y; LUO, X. G; XIAN, C. J; LIU, Z. H; ZHOU, X. F. Endogenous BDNF is required for myelination and regeneration of injured sciatic nerve in rodents. *Eur J Neurosci* 2000. Dec; 12(12): 4171-80.

ZHOU, Y.; WU, Y.; LIU, Y.; HE, Z.; ZOU, S.; WANG, Q.; ET AL. The cross-talk between autophagy and endoplasmic reticulum stress in blood-spinal cord barrier disruption after spinal cord injury. *Oncotarget.* 2017 (8): 1688-1702.

ZHU, S.P.; WANG, Z.G.; ZHAO, Y.Z.; WU, J.; SHI, H.X.; YE, I.B.; ET AL. Gelatin nanostructured lipid carriers incorporating nerve growth factor inhibit endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and improve recovery in spinal cord injury. *Mol. Neurobiol.* 2016 (53): 4375-4386.

ZHU, H.; XUE, C.; YAO, M.; WANG, H.; ZHANG, P.; QIAN, T.; ZHOU, S.; LI, S.; YU, B.; WANG, Y.; GU, X. miR-129 Controls Axonal Regeneration via Regulating Insulin-Like Growth factor-1 in Peripheral Nerve Injury. *Cell Death Dis.* 2018 (9): 720.

Brazilian Applied Science Review

ZHU, S.; CHEN, M.; CHEN, M.; YE, J.; YING, Y.; WU, Q.; DOU, H.; BAI, L.; MAO, F.; NI, W.; YU, K. Fibroblast growth factor 22 inhibits ER stress-induced apoptosis and improves recovery of spinal cord injury. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. 11(18).