

Trapianto di tessuto striatale fetale umano nella malattia di Huntington. Primi risultati del trial clinico italiano

RIASSUNTO

La sostituzione dei neuroni striatali danneggiati con l'impianto di neuroblasti striatali umani offre una potenziale strategia per la riparazione del danno cerebrale in pazienti con la malattia di Huntington. Nel febbraio 2006 è partito il primo programma clinico di neurotrapianto presso l'Università di Firenze.

Parole chiave

Neurotrapianto, neuroni striatali, neuroblasti striatali.

Use of fetal tissue transplant for Huntington Syndrome. Italian clinical trial preliminary results

SUMMARY

Substitution of lost striatal neurons by intra-striatal grafting of human striatal neuroblasts offers a potential strategy for brain repair in patients with Huntington's disease. In February 2006 the first Italian clinical program of neurotransplantation started at University of Florence.

Key words

Neurotransplantation, striatal neurons, striatal neuroblasts.

Pasquale Gallina¹
Marco Paganini²
Riccardo Saccardi³
Benedetta Bartolozzi³
Benedetta Mazzanti³
Simone Dal Pozzo³
Anna Maria Romoli²
Mirca Marini⁴
Erica Sarchielli⁴
Andrea Di Rita¹
Silvia Piacentini²
Letizia Lombardini³
Serena Urbani³
Alberto Bosi³
Gabriella Vannelli⁴
Nicola Di Lorenzo¹

¹Clinica Neurochirurgica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

²Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

³Banca Toscana di Sangue Placentare, SOD di Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

⁴Istituto di Anatomia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

● **Introduzione**

I **trapianti** di tessuto nervoso fetale, che si inquadrano nell'ambito di una disciplina sperimentale detta neurochirurgia riparativa, sono stati proposti quale trattamento innovativo di alcune malattie neurodegenerative, nelle quali sia documentabile una perdita distrettuale di neuroni specializzati e dei relativi circuiti¹. Il razionale del trapianto neuronale si basa sul presupposto che neuroblasti, trapiantati nell'adulto in specifiche aree cerebrali, possano sopravvivere, moltiplicarsi, differenziarsi, sostituire i neuroni degenerati, ristabilire appropriate connessioni neuronali e ripristinarne le funzioni². Nel corso degli ultimi tre decenni, un'ampia serie di studi su animali ha dimostrato che impianti di neuroni possono correggere i deficit neuronali di malattie neurodegenerative riprodotte in modelli sperimentale³. La maggiore esperienza in neurochirurgia riparativa è stata acquisita nel trattamento della malattia di Parkinson e nel corso degli ultimi 15 anni un numero consistente di pazienti affetti da tale patologia è stato sottoposto ad impianto di neuroni dopaminergici fetali⁴. Solo recentemente il trapianto caudato-putaminale (TCP) di tessuto striatale fetale umano (TSFU) è stato sperimentato nel trattamento della malattia di Huntington (MH), su un numero limitato di pazienti, in pochi centri al mondo⁵⁻¹⁸. Nel febbraio 2006, dopo avere conseguito l'approvazione del Comitato di Bioetica Nazionale e l'autorizzazione del Ministero della Salute, è stata avviata, per la prima volta in Italia, presso l'Università di Firenze, una sperimentazione clinica di TCP nella MH. Obiettivi primari erano analizzare la fattibilità e la sicurezza del TCP bilaterale di neuroblasti striatali fetali umani in pazienti affetti da MH e valutare gli effetti clinici di tale procedura^{15,16}.

● **Fisiopatologia e clinica della malattia di Huntington**

La **MH è una patologia** neurodegenerativa, su base genetica, autosomica dominante, caratterizzata da disturbi psichiatrici, gravi disordini del movimento (corea), decadimento cognitivo; l'evoluzione è progressiva e fatale e conduce il paziente ad inabilità totale ed inesorabilmente a morte in circa 10-15 anni dall'esordio. Allo stato attuale la malattia è incurabile¹⁹. La malattia ha una prevalenza di 5-10 soggetti su 100.000. In Italia si calcola che circa 4000 pazienti siano affetti dalla malattia²⁰. Il gene mutato (identificato come IT15) responsabile della MH è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 4²¹. L'alterazione genetica consiste in un'espansione patologica della tripletta nucleotidica CAG terminale del gene citato (numero di replicazioni >39), il quale codifica per la formazione della proteina chiamata huntingtina, che risulta così alterata e non completamente degradabile. I frammenti residui inducono nei neuroni GABAergici l'attivazione dell'apoptosi. La risultante alterazione neurochimica è una deplezione di neuromediatore (GABA) dovuta al gra-

ve impoverimento di questa specifica popolazione neuronale, prevalentemente nel nucleo caudato e nel putamen.

Razionale e basi sperimentali del trapianto neuronale nella malattia di Huntington

- A) Una primaria**, progressiva degenerazione e disfunzione dello striato è alla base del quadro clinico della MH. a) Gli studi neuropatologici hanno mostrato una grave atrofia del nucleo caudato e del putamen che colpisce prevalentemente i neuroni Golgi tipo II²². Altre regioni presentano atrofia: globus pallidus, pars reticolata della sostanza nigra, nucleo sottotalamico, regioni talamiche e corteccia cerebrale frontale. Tali alterazioni sono successive e conseguenti alla degenerazione striatale e sono precedute da modificazioni funzionali, indotte dal deficit di GABA. b) Gli studi PET hanno dimostrato che la disfunzione nello striato è presente prima che si manifesti la sintomatologia. Man mano che il processo degenerativo evolve, sia la PET che la SPECT mostrano ipometabolismo striatale, bilaterale²³.
- B) Il circuito** striatale degenerato può essere ricostruito attraverso l'impianto di neuroni striatali fetali. a) I neuroni fetali impiantati maturano correttamente nello striato dell'ospite. È stato dimostrato che i *medium spiny neurons*, che costituiscono la maggior parte della popolazione neuronale che si ricostituisce dopo l'impianto, sono simili a quelli dello striato normale²⁴. b) Gli assoni afferenti dell'ospite stabiliscono connessioni con i neuroni impiantati. La dimostrazione della rigenerazione degli assoni afferenti dell'ospite sui neuroni GABAergici impiantati è stato oggetto di approfondita analisi in modelli sperimentali. È stata osservata sia la persistenza di fibre afferenti anche in presenza di neuroni target degenerati, che un certo grado di rigenerazione spontanea¹⁴. Si è inoltre osservata una rapida e diffusa colonizzazione degli impianti, con formazione di contatti sinaptici appropriati²⁴. c) I neuroni impiantati inviano assoni e stabiliscono connessioni con i target neuronali appropriati. È stato dimostrato che vengono stabilite connessioni tra neuroni impiantati e target dell'ospite, in particolare sono state osservate appropriate connessioni sinaptiche con il globus pallidus²⁵. L'impianto striatale di neuroni fetali (e non altri tipi di cellule totipotenti) induce un recupero delle funzioni neurologiche in modelli sperimentali di MH. In ratti con MH sottoposti ad alloimpianto è stata osservata una riduzione dell'ipercinesia e il miglioramento sul controllo dei movimenti fini²⁶.

Esperienze cliniche degli studi pilota^{5,7-10,18}

Studi clinici pilota hanno dimostrato che l'intervento di TCP è fattibile, anche se l'atrofia non sempre rende possibile il deposito di un'adeguata quantità di TSFU nel target. Non sono mai stati riportati eventi infettivi. Da un punto di vista chirurgico, salvo che per il generico rischio delle procedure stereotassiche, il TCP può considerarsi rela-

**Trapianto di tessuto striatale
fetale umano nella malattia
di Huntington.
Primi risultati del trial
clinico italiano**

P. Gallina et al.
Trapianti 2008; XII: 105-114

tivamente sicuro, anche se Hauser ha riportato quale complicanza il verificarsi di ematoma sottodurale in tre pazienti su sette⁹. È stata segnalata una scarsa compliance nell'assunzione della terapia immunosoppressiva⁷⁻⁸. Nessun paziente ha presentato *overgrowth* del tessuto fetale impiantato e/o costituzione di connessioni aberranti con l'ospite. I TCP sopravvivono, si sviluppano e stabiliscono adeguate connessioni nell'ospite. Sin dai primi giorni successivi alla procedura, è visibile nelle immagini di RM (nelle sequenze pesate in T2 e nelle FLAIR) un'iperintensità nelle sedi di impianto che aumenta di dimensioni nel corso dei mesi^{7,10}. Anche la PET ha documentato l'attecchimento e la crescita dell'impianto, sotto forma di un ipermetabolismo dello striato; il concomitante miglioramento del metabolismo corticale supporta l'ipotesi di un ripristino del circuito cortico-striato-talamo-corticale²⁷. Infine, l'autopsia in un paziente deceduto per cause non correlate alla malattia ha mostrato aggregati cellulari dalla morfologia di cellule striatali in sviluppo, che avevano stabilito connessioni con cellule dell'ospite, senza segni di reazione immunitaria⁹. In circa la metà dei pazienti sottoposti a TCP è stato osservato un miglioramento motorio e delle performance delle attività della vita quotidiana e delle prestazioni cognitive. Recentemente è stato pubblicato uno studio in cui il Gruppo di Crêteil riporta l'out-come clinico a 6 anni in una serie di 5 pazienti sottoposti a TCP¹⁸. In 2 di essi non si è osservato alcun beneficio dall'intervento e la sintomatologia ha presentato la sua normale progressione. In tre di questi pazienti invece è stato registrato un miglioramento clinico prevalentemente relativo alla corea e al disturbo cognitivo, che ha raggiunto un plateau dopo 2 anni. In questi tre pazienti alla PET è stato osservato un aumento dell'attività metabolica nello striato, correlabile con il miglioramento clinico. Gli autori giungono alla conclusione, condivisa in un commento a tale articolo da parte di Rosser e Dunnet¹² che il TCP può offrire un periodo di parecchi anni di miglioramento e stabilità, anche se non la guarigione dalla malattia. I casi non migliorati hanno dimostrato un lento declino, probabilmente in relazione ad un maggior grado di atrofia iniziale.

L'esperienza clinica dell'Università di Firenze¹⁵

Selezione clinica dei candidati

I pazienti sono stati individuati nell'ambito del pool di potenziali candidati affetti da MH, afferenti alla Clinica Neurologica 1 e 2 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi. I criteri di eleggibilità dei pazienti prevedevano: età superiore a 18 anni, conferma genetica della malattia (numero di triplette CAG > 39), quadro neurologico di MH conclamata (presenza di movimenti involontari e disturbi psichici) e sottoscrizione del consenso informato. Sono stati esclusi dalla sperimentazione pazienti con sintomatologia ben controllata dalla terapia medica standard, concomitanza di segni clinici e/o strumentali indicativi di altre patologie neurologiche, concomitanza

di patologie sistemiche maggiori, nozione anamnestica di immunizzazione, presenza di gravi sintomi psichiatrici attivi o di presupposti di mancata adesione al programma di follow-up. La selezione dei candidati è stata effettuata in base al protocollo del Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation nella MH (CAPIT-HD)²⁸ e comprendeva le seguenti valutazioni: esame clinico secondo la Unified HD Rating Scale (UHDRS)²⁹; 2 videoregistrazioni; test neuropsicologici; valutazione psichiatrica; studio imaging con RM e PET. Il paziente, prima dell'intervento, è stato sottoposto ad esami sierologici di routine, radiografia del torace, ECG e visita anestesologica, EEG e video registrazione dell'esame neurologico. La terapia medica in corso è stata mantenuta con l'esclusione di farmaci ipnoinducenti ed antiaggreganti e con l'aggiunta di immunosoppressori (ciclosporina A: 5 mg/kg/die per 12 mesi, azatioprina: 3 mg/kg/die per 12 mesi, Metilprednisolone 40 mg/die per 3 giorni dopo l'intervento chirurgico quindi progressivamente ridotto e poi sospeso in 2 settimane) e profilassi antibiotica.

Selezione del donatore e preparazione del tessuto fetale

La selezione del donatore è stata effettuata attraverso un'attenta valutazione dell'anamnesi clinica e degli esami sierologici della donna effettuati prima dell'interruzione volontaria di gravidanza (legge 194). I criteri di selezione prevedevano che la donna fosse maggiorenne, in buone condizioni generali e neurologiche, con anamnesi familiare negativa per patologie neurologiche, senza segni e/o sintomi di patologie sistemiche di rilievo pregresse o in atto, che non vi fosse nozione anamnestica di abitudini di vita di abuso, che l'identità del partner fosse nota e che risultassero negativi tutti i test sierologici per: HIV-1 e 2, HbsAg, HCV, HTLV - 1 e 2, VDRL e citomegalovirus. Il tessuto fetale è stato utilizzato solo dopo aver acquisito il consenso della donna alla donazione. La richiesta del consenso è stata formulata dopo l'interruzione di gravidanza. Sono stati prelevati feti di età gestazionale compresa tra le 9 e le 12 settimane, in assenza di patologia malformativa e/o processi infettivi. La procedura di interruzione di gravidanza è stata condotta sotto controllo ecografico con tecnica standard di aspirazione. Il tessuto fetale è stato raccolto in un contenitore sterile e trasportato alla Banca Toscana di Sangue Placentare. Le procedure di conservazione e preparazione del materiale fetale sono state adattate da protocolli già sperimentati per impianto di tessuto fetale striatale umano^{5,11,30}. Il tessuto fetale è stato sezionato con microscopio stereoscopico, sotto cappa a flusso laminare, in modo da isolare il tessuto striatale dal pavimento dei ventricoli laterali, in corrispondenza dell'abbozzo ganglionare di ciascun emisfero cerebrale, lateralmente all'abbozzo dei plessi corioidei. La natura del tessuto è stata confermata dall'osservazione istologica ed immunofenotipica^{11,31-33}. Dopo l'isolamento il tessuto striatale è stato lavato con soluzione fisiologica e sottoposto a frammentazione meccanica, in modo tale da ottenere una sospensione cellulare omogenea.

Una aliquota della sospensione cellulare è stata utilizzata per la valutazione del numero e della vitalità delle cellule con metodiche citofluorimetriche (7-AAD). Il campione veniva utilizzato solo se la vitalità era maggiore dell'80%. Alla sospensione cellulare è stata aggiunta della soluzione fisiologica in modo tale da ottenere un volume finale di infusione di 500 µl. Su una aliquota di tale materiale è stato effettuato uno screening microbiologico (ricerca di batteri aerobi, anaerobi e miceti), studio del cariotipo e degli antigeni di istocompatibilità (HLA classe I e II). Un campione di tessuto nervoso non striatale è stato conservato a -80° C per analisi genetiche. La sospensione tessutale veniva quindi inviata presso la sala operatoria della Clinica Neurochirurgica in contenitore termostato con temperatura controllata a 4° C.

Procedura chirurgica¹⁷

Il trapianto neuronale è un intervento di neurochirurgia stereotassica. Il planning veniva realizzato il giorno stesso della procedura. Immagini di tomografia computerizzata, ottenute immediatamente prima dell'intervento, sono state co-registrate con immagini di RM (1.5T, Siemens Symphony RM) acquisite 1-3 giorni prima dell'intervento, utilizzando una sequenza T1 - 3D MPRAGE (slice thickness 1 mm, FOV 256 x 256). Il trapianto è stato effettuato in anestesia generale in condizioni di stereotassia robotico-assistita (NeuroMate Robotic System, Schaerermayfield, France), entro 4-6 ore dall'aborto. Per ogni lato, sono stati pianificati 1-2 tragitti per la testa del nucleo caudato e 6-8 per il putamen. A livello di ogni tragitto è stata rilasciata attraverso un ago connesso ad una siringa Hamilton, 50 µl di sospensione tessutale.

Popolazione

Dal febbraio 2006, sono stati sottoposti a TCP 10 pazienti consenzienti (3 donne e 7 uomini, di età compresa tra i 32 e i 56 anni - media 45,9 anni) con MH geneticamente e clinicamente confermata. I primi otto sono stati sottoposti a trapianto intrastriatale bilaterale, in due sedute chirurgiche a distanza di 1-3 mesi, mentre due pazienti hanno ricevuto finora solo un trapianto unilaterale. I soggetti presentavano movimenti coreici ed un set individuale di altri disturbi motori, cognitivi e psichiatrici. Lo studio per immagini con RM mostrava vari gradi di atrofia cortico-striatale e la PET ipometabolismo caudato-putaminale.

Risultati

Nel decorso post-operatorio, nessun paziente ha mostrato complicanze o deterioramento clinico dopo l'intervento. Lo studio per immagini con RM, effettuato entro 1-4 giorni dall'intervento, non ha mostrato alcuna complicanza correlata alla procedura ed ha messo in evidenza i tragitti ed il corretto deposito nel caudato nel putamen del tessuto fetale trapiantato (figura 1). Nessun paziente ha mostrato com-

**Trapianto di tessuto striatale
fetale umano nella malattia
di Huntington.
Primi risultati del trial
clinico italiano**

*P. Gallina et al.
Trapianti 2008; XII: 105-114*

plicanze di tipo infettivo. Il paziente n. 2 ha presentato, un mese dopo le procedure, un ematoma subdurale, neurologicamente silente, che ha necessitato evacuazione chirurgica. Il follow-up medio è di 14,5 mesi (range 1-26 mesi). Sul piano neurologico, un paziente è rimasto stabile, 8 hanno presentato un miglioramento della sintomatologia pre-chirurgica, l'ultimo paziente, con follow-up ancora trop-

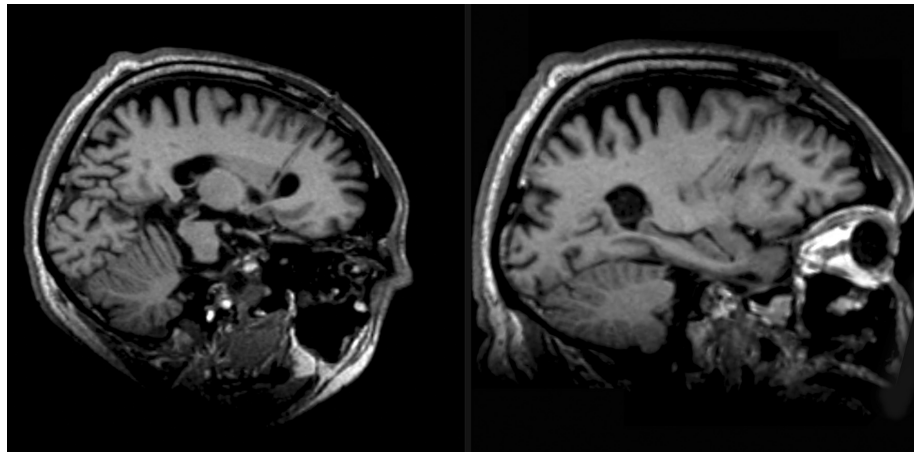


Figura 1. Immagini RM 3D generate da un sistema di neuro-navigazione. Controllo effettuato 3 giorni dopo il trapianto. Vista triobliqua dei tragitti stereotassici per la testa del nucleo caudato (sinistra) e del putamen (destra). Si noti il ventaglio dei tragitti putaminali.

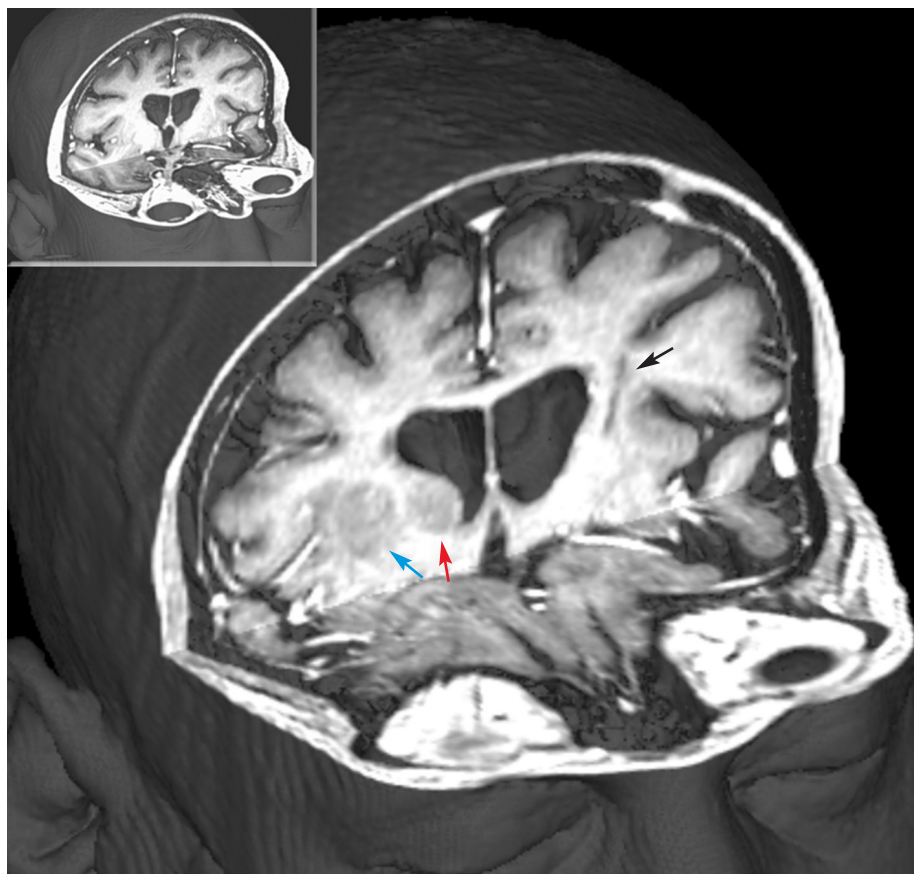


Figura 2. Immagini RM 3D generate da un sistema di neuro-navigazione ottenute pre-operativamente (inserto) e 7 mesi dopo il trapianto. Rimodellamento anatomico dei nuclei della base dopo il trapianto. Si noti il tessuto neo-generato nella testa del caudato (freccia rossa) e nel putamen (freccia blu). La morfologia del nuovo tessuto è simile a quella dello striato adulto. La freccia nera indica un tragitto stereotassico per il putamen sinistro.

**Trapianto di tessuto striatale
fetale umano nella malattia
di Huntington.
Primi risultati del trial
clinico italiano**

*P. Gallina et al.
Trapianti 2008; XII: 105-114*

po breve, non ha presentato alcuna modifica del quadro clinico. I controlli periodici di RM non hanno mostrato in nessun caso immagini di aberrante proliferazione dei graft. In tre pazienti la RM ha mostrato la neo-generazione di noduli tessutali con aspetti imaging simil striatali, nella testa del nucleo caudato e nel putamen. La crescita di questi noduli, metabolicamente attivi, senza alcun segno di proliferazione incontrollata, si è arrestata dopo 7-9 mesi dal trapianto, suggerendo che essa possa essere il risultato dello sviluppo dei neuroblasti trapiantati (figura 2)¹⁶.

● **Conclusioni**

L'esperienza presentata costituisce, ad oggi, la serie più cospicua di pazienti sottoposti a trapianto caudato-putaminale nella MH. In questo studio è stata dimostrata la fattibilità di una terapia così complessa e articolata, basata sulla piena integrazione di uno staff multidisciplinare. In questo lavoro è stata dimostrata la sicurezza della terapia in relazione ai rischi chirurgici ed infettivi. Seppure il follow-up è troppo breve per esprimere giudizi conclusivi riguardo il reale impatto clinico della terapia, i risultati suggeriscono che l'intervento induce un effetto clinico benefico sui pazienti trapiantati. Ulteriori studi su ampie serie di pazienti sono necessari per comprendere a fondo le effettive possibilità terapeutiche di un intervento così innovativo, in una così devastante malattia. Sul piano biologico, infine, il nostro studio ha dimostrato per la prima volta, che un primordium di striato trapiantato in un cervello adulto è capace di progredire nel proprio sviluppo nell'ospite e di dare origine ad un nuovo tessuto con aspetti anatomici simili a quelli della corrispondente struttura matura, senza evidenza di neoplasia e teratoma. Questi risultati, da una parte, suggeriscono una notevole potenzialità riparativa del tessuto fetale e, dall'altra, dimostrano una plasticità del cervello adulto di gran lunga maggiore a quanto finora ritenuto. Se confermate, queste osservazioni potrebbero aprire interessanti prospettive sull'uso clinico del tessuto fetale in ambito della medicina riparativa.

**Trapianto di tessuto striatale
fetale umano nella malattia
di Huntington.
Primi risultati del trial
clinico italiano**

P. Gallina et al.
Trapianti 2008; XII: 105-114

BIBLIOGRAFIA

1. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D.
Restorative neurosurgery: opportunities for restoration of function in acquired, degenerative, and idiopathic neurological disease.
Neurosurgery 1999; 45: 741-52.
2. Andres RH, Meyer M, Ducray AD, Widmer HR.
Restorative neuroscience: concepts and perspectives
Swiss Med Wkly 2008; 38: 155-72.
3. Palfi S, Condé F, Riche D, et al.
Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease.
Nature Med 1998; 4: 963-6.
4. Paul G.
Cell transplantation for patients with Parkinson's disease.
Handb Exp Pharmacol Rev 2006; 174: 361-88.
5. Kopyov OV, Jacques S, Lieberman A, Duma CM, Eagle KS.
Safety of intrastriatal neurotransplantation for Huntington's disease patients.
Exp Neurol 1998; 149: 9-108.
6. Freeman TB, Hauser RA, Willing AE, Zigova T, Sanberg PR, Saporta S.
Transplantation of human fetal striatal tissue in Huntingtons's disease: rationale for clinical studies.
In: Dunnet SB, ed. Neural transplantation in neurodegenerative disease. Chichester: J. Wiley and Son Ltd 2000; 129-144.
7. Bachoud-Lévi AC, Rémy P, Nguyen JP, et al.
Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation.
Lancet 2000 a; 356: 1975-80.
8. Bachoud-Lévi A, Bourdet C, Brugières P, et al.
Safety and tolerability assessment of intrastriatal neural allografts in five patients with Huntington's disease.
Exp Neurol 2000 b; 161: 194-202.
9. Hauser RA, Furtado S, Cimino CR, et al.
Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease.
Neurology 2002; 58: 687-95.
10. Rosser AE, Barker RA, Harrower T, et al.
Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease: NEST-UK safety report ISRCTN no 36485475.
J Neurol Neurosur Psychiatry 2002; 73: 678-85.
11. Rosser AE, Barker RA, Armstrong RJ, et al.
Staging and preparation of human fetal striatal tissue for neural transplantation in Huntington's disease.
Cell Transplantation 2003; 12: 679-86.
12. Rosser AE, Dunnett SB.
Cell transplantation in Huntington's disease.
Comment in Lancet Neurology 2006, 5: 284-5.
13. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P.
Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease.
Neuroscience 1995; 68: 273-85.
14. Peschanski M, Bachoud-Lévi AC, Hantraye P.
Integrating fetal neural transplants into a therapeutic strategy : the example of Huntington's disease.
Brain 2004; 127: 1219-28.
15. Gallina P, et al.
Human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. First Italian clinical trial at the University of Florence.
Atti XVII Congresso Società Italiana Europea di Stereotassia 2006.
16. Gallina P, et al.
Development of human striatal anlagen in a patient with Huntington's disease.
Experimental Neurology, in press 2008 a.
17. Gallina P, et al.
Human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. A refinement of the stereotactic technique.
Stereotactic and Functional Neurosurgery, in press 2008 b
18. Bachoud-Lévi AC, Gaura V, Brugières P, et al.
Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long term follow-up study.
Lancet Neurology 2006; 5: 303-9.

**Trapianto di tessuto striatale
fetale umano nella malattia
di Huntington.
Primi risultati del trial
clinico italiano**

P. Gallina et al.
Trapianti 2008; XII: 105-114

19. Harper PS.
Huntington's disease.
2nd ed. London: WB Saunders; 1996.
20. Groppi C, Barontini F, Bracco L, et al.
Huntington's chorea: a prevalence study in the Florence area.
Acta Neurol Scand 1986; 74: 266-8.
21. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al.
A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease.
Nature 1983; 306: 234-8.
22. Lange H, Thörner G, Hopf A, Schröder KF.
Morphometric studies of neuropathological changes in choreatic diseases.
J Neurol Sci 1976; 28: 401-25.
23. Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, Metter EJ, Riege WH, Winter J.
Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan.
Ann Neurol 1982; 12: 425-34.
24. Defontaines B, Peschanski M, Onteniente B.
Host dopaminergic afferents affect the development of embryonic striatal neurons.
Neuroscience 1992; 48: 857-69.
25. Campbell K, Victorin K, Björklund A.
Neurotransmitter-related gene expression in intrastriatal transplant-I. Phenotypical characterization of striatal and non striatal graft regions.
Neuroscience 1995; 64: 17-33.
26. Montoya et al.
Effects of striatal grafts on skilled forelimb use in the rat.
In: Neural Transplantation. From molecular basis to Clinical Applications (ed Dunnett SB). Progress in Brain Research, Elsevier, Amsterdam, 1989; 459-466.
27. Gaura V, Bachoud-Lévi AC, Ribeiro MJ, et al.
Striatal neural grafting improves cortical metabolism in Huntington's disease patients.
Brain 2003; 127: 65-72.
28. Quinn N, Brown R, Craufurd D, et al.
Core assessment program for intracerebral transplantation in Huntington's disease (CAPIT-HD).
Mov Disord 1996; 11: 143-50.
29. Huntington's Study Group.
Unified Huntington's Disease rating Scale: reliability and consistency.
Mov Disord 1996; 11: 136-42.
30. Hurelbrink CB, Armstrong RJ, Barker RA, Dunnett SB, Rosser AE.
Hibernated human fetal striatal tissue: successful transplantation in a rat model of Huntington's disease.
Cell Transplant 2000; 9: 743-9.
31. Naimi S, Jeny R, Hantraye P, Peschanski M, Riche D.
Ontogeny of human striatal DARPP-32 neurons in fetuses and following xenografting to the adult rat brain.
Exp Neurol 1996; 137: 15-25.
32. Ostenfeld T, Caldwell MA, Prowse KR, Linskens MH, Jauniaux E, Svendsen CN.
Human neural precursors cells express low levels of telomerase in vitro and show diminishing cell proliferation with extensive axonal outgrowth following transplantation.
Exp Neurol 2000; 164: 215-26.
33. Ko IK, Kato K, Iwata H.
Antibody microarray for correlating cell phenotype with surface marker.
Biomaterials 2004; 26: 687-96.