

APOPTOSE NA DESMIELINIZAÇÃO DA CINOMOSE CANINA (REVISÃO DE LITERATURA)

APOPTOSIS IN THE CANINE DISTEMPER DEMYELINATION (REVIEW)

Luciana MORO¹, Cristiane de Moraes ALVES¹; Francisco Glauco de Araújo SANTOS¹; Almir de Sousa MARTINS²; Anilton César VASCONCELOS¹.

RESUMO: O vírus da cinomose canina induz desmielinização multifocal no sistema nervoso central em grande parte dos cães infectados. Apesar de bastante estudada, a patogenia dessa desmielinização ainda é pouco conhecida. A presente revisão tem como objetivo discutir a patogenia da desmielinização da cinomose canina e propor uma possível participação da apoptose glial e neuronal nesse processo.

UNITERMOS: Apoptose; Cinomose; Vírus da cinomose canina; Doenças desmielinizantes

LITERATURA

O vírus da cinomose canina (VCC), um morbilivírus semelhante ao vírus do sarampo (VS) (ZURBRIGGEN et al., 1998), induz desmielinização multifocal (Fig. 1) no sistema nervoso central (SNC) de grande parte dos cães acometidos (GRABER et al., 1995). Koestner (1975) desenvolveu um modelo para encefalomielite desmielinizante multifocal usando uma amostra neurovirulenta de VCC em cães gnotobióticos. Esse modelo é considerado importante para o estudo comparativo de certas doenças desmielinizantes progressivas crônicas que afetam o homem, tais como o sarampo, a panencefalite esclerosante subaguda (KOESTNER, 1975; HIGGINS et al., 1982a) e a esclerose múltipla (KOESTNER, 1975). No hospedeiro natural, a infecção do SNC pelo VCC e as disfunções neurológicas a ela associadas são observadas como seqüela da infecção generalizada, porém os sinais de doença sistêmica nem sempre estão presentes (ALLDINGER et al., 1993; TIPOLD et al., 1996). A idade, no momento da infecção, é um fator que influencia a vulnerabilidade do animal às diferentes manifestações clínicas, à resposta imunológica e ao quadro neuropatológico (KRAKOWKA; KOESTNER, 1976). A amostra do vírus influi no resultado final da lesão nervosa (SUMMERS et al., 1984b).

Na maioria, ou em todos os casos de infecção pelo VCC, o vírus atinge o encéfalo, mesmo que o animal não apresente manifestação de transtornos neurológicos (KRAKOWKA et al., 1987b; SUMMERS et al., 1995). Isso indica que os casos de cinomose canina (CC) que progridem da forma sistêmica para a nervosa (Fig. 2), aparentemente o fazem em decorrência de falha do organismo animal em eliminar o vírus que invadiu o SNC (SUMMERS et al., 1995). O VCC pode penetrar no SNC através de múltiplos sítios de entrada. Tudo leva a crer que o endotélio vascular seja o primeiro componente do SNC a sofrer infecção através do contato, ou com vírus livres no plasma, ou com complexos formados por vírus-IgG-plaquetas (KRAKOWKA et al., 1985; AXTHELM; KRAKOWKA, 1987). Parece que as plaquetas desempenham um importante papel na infecção inicial das células endoteliais pelo VCC (AXTHELM; KRAKOWKA, 1987; KRAKOWKA et al., 1987b; KRAKOWKA, 1989), seguidas pelos leucócitos (KRAKOWKA, 1989). Após infectar o endotélio, o VCC passa para os pés astrocitários, atravessa os astrócitos e atinge então os neurônios. A infiltração de leucócitos, contendo ou não o vírus, ocorre após a infecção da célula endotelial e da glia. (AXTHELM; KRAKOWKA, 1987; KRAKOWKA et al., 1987a). Utilizando como base esse modelo experimental, Cosby e Brankin (1995) demonstraram que também no sarampo a

¹ Laboratório de Apoptose, Departamento de Patologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

² Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
Received 28/04/03 Accept 17/10/03

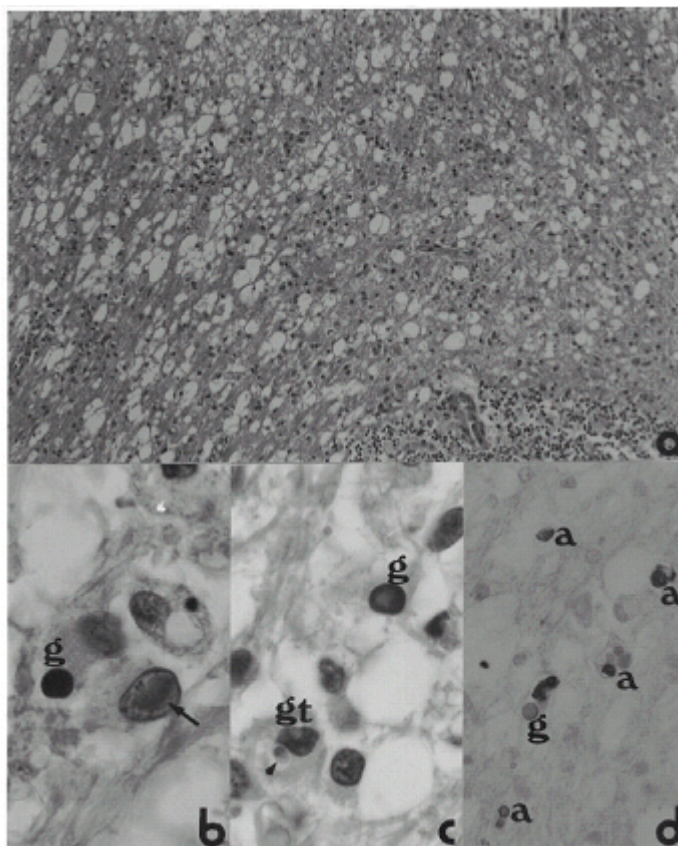


Figura 1. Micrografias de substância branca do cerebelo de cães infectados naturalmente com VCC. (A) Área de desmielinização com grande vacuolização da substância branca (HE, 140X); (B) Observar astrócito com corpúsculo de inclusão intranuclear (seta) e gemistócito (g) com cromatina condensada caracterizando apoptose (HE, 1400X); (C) Detalhe de gemistócito com corpúsculo de inclusão intranuclear, acompanhado de compactação periférica da cromatina (g) e presença de célula de Gitter (gt) contendo corpo apoptótico (cabeça de seta) (HE, 1400X); (D) Gemistócito (g) com marcação *in situ* positiva para apoptose – notar compactação periférica da cromatina e presença de corpúsculo de inclusão intranuclear, outras células positivas (a) (TUNEL, 600X).

célula endotelial auxilia a entrada do vírus no SNC. Após a infecção da célula endotelial pelo VCC, provavelmente ocorre aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície da célula endotelial, propiciando a passagem de leucócitos (COSBY; BRANKIN, 1995). Vandeveldt et al. (1985) sugeriram que o líquido cerebrospinal também é importante para a invasão e disseminação do VCC no SNC.

A manifestação clínica da encefalomielite da CC é muito variável apresentando pouca correlação com a extensão e natureza da lesão nervosa (SUMMERS et al., 1984b). Os sinais de transtorno neurológico podem aparecer juntamente com os sistêmicos, podem se manifestar semanas ou meses após a recuperação da fase sistêmica, ou algumas vezes se desenvolvem na ausência de quaisquer outros sinais em cães idosos ou imunizados

(KOEESTNER, 1975). Os sinais clínicos de transtornos neurológicos da CC, tanto aguda (lesão somente degenerativa) quanto crônica (lesão degenerativa e inflamatória) do SNC, incluem: apatia, ataxia, paraplegia, tetraplegia, atrofia muscular, hiperestesia, mioclonia, tremor, incontinência, convulsões e coma. Os problemas mais frequentes são as alterações da deambulação e convulsões. A mioclonia, que para alguns é considerada patognomônica da CC, também aparece em outros distúrbios do SNC (TIPOLD et al., 1996, MORO, 2001). Sinais menos comuns incluem cegueira, movimentos circulares e choro constante. Tipold et al. (1996), ao estudarem 84 casos de CC concluíram que o diagnóstico clínico desta enfermidade somente é possível nos casos clássicos tais como: cão jovem com hipertermia, hiperqueratose dos coxins plantares e espelho nasal, pústulas nas regiões

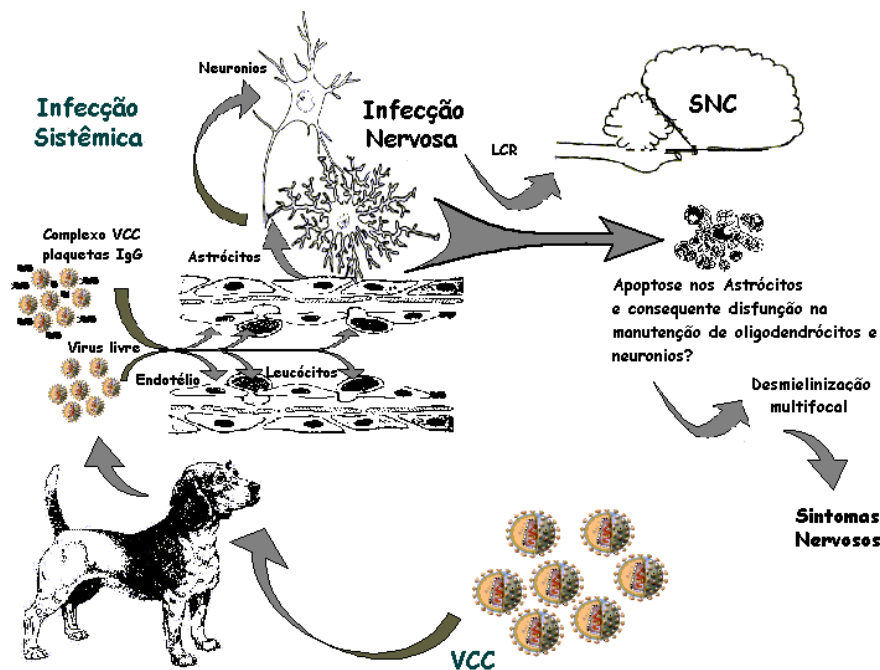


Figura 2. Esquema ilustrativo da progressão da infecção sistêmica para a infecção nervosa na cinomose canina. O VCC pode atingir diferentes órgãos e a doença se manifestar de maneiras diferentes podendo ou não mostrar seqüelas nervosas. Quais os fatores que estão envolvidos na evolução da enfermidade? Será que a apoptose participa no processo?

ventral do abdome e inguinal e alterações do líquido cerebro-espinal (pleiocitose mononuclear, aumento do índice de IgG e teste positivo para VCC). O diagnóstico final deve ser feito com base na identificação do antígeno viral (TIPOLD et al., 1996).

A distribuição e natureza das lesões da CC diferem daquelas da maioria das outras encefalites virais. As lesões somente são detectadas à microscopia (JONES et al., 1997). Alterações macroscópicas somente são evidentes em alguns casos crônicos onde há muita desmielinização. As alterações histopatológicas da CC no SNC frequentemente envolvem tanto a substância branca quanto a cinzenta embora usualmente predominem em uma ou outra. As lesões agudas apresentam sítios de predileção que incluem: pedúnculos cerebelares, véu medular anterior, tractos ópticos, fornix do hipocampo, assoalho do quarto ventrículo, substância branca da medula espinal (SUMMERS et al., 1995). As alterações iniciais são de cunho degenerativo (HIGGINS et al., 1982a; HIGGINS et al., 1982b; SUMMERS et al., 1995). A infecção das células gliais precede a desmielinização, que se relaciona a intensa replicação viral nessas mesmas células na substância branca (VANDEVELDE et al., 1985). A inflamação ocorre nos estágios mais avançados (VANDEVELDE et al., 1985; SUMMERS et al., 1995) e parece estar associada com a tentativa do organismo em eliminar o vírus

do tecido nervoso na maioria dos animais (VANDEVELDE et al., 1985).

O mecanismo de desmielinização da cinomose tem sido estudado, porém está longe de ser totalmente esclarecido. Já se mostrou que a lesão inicial é diretamente induzida pelo vírus (VANDEVELDE et al., 1985). Várias observações tais como regulação negativa da transcrição do gene de mielina (GRABER et al., 1995; ZURBRIGGEN et al., 1998), inibição da atividade enzimática específica de oligodendrócitos (GLAUS et al., 1990), degeneração de oligodendrócitos (HIGGINS et al., 1982b) e aparente redução da população desse tipo celular em áreas de desmielinização sugerem que os oligodendrócitos estão envolvidos no processo de desmielinização da cinomose aguda (SCHOBESBERGER et al., 1999). Além disso, o astrócito parece ser o principal alvo para o VCC no SNC e tudo indica que a infecção dessa célula parece desempenhar um papel importante no mecanismo da desmielinização (MUTINELLI et al., 1988). Adicionalmente, é possível que a intensa indução de citólise neuronal do córtex cerebelar pelo vírus possa contribuir para a destruição de mielina. Também se acredita que a persistência do vírus e as reações imunes associadas poderiam contribuir para lesão adicional da mielina (VANDEVELDE et al., 1985).

As placas de desmielinização da cinomose inici-

almente são degenerativas (HIGGINS et al., 1982a; HIGGINS et al., 1982b; SUMMERS et al., 1984a; SUMMERS et al., 1995) podendo mais tarde adquirir um componente inflamatório (SUMMERS et al., 1984a; SUMMERS et al., 1995). Isso poderia também representar a história natural das lesões de esclerose múltipla (SUMMERS et al., 1984a). O fenômeno inflamatório que ocorre na desmielinização crônica da cinomose além de estar implicado na eliminação do vírus do SNC (VANDEVELDE et al., 1985; BOLLO et al., 1986) parece também provocar o aumento da intensidade da lesão possivelmente em decorrência da ação de fatores liberados por macrófagos como radicais reativos do oxigênio (BÜRGE et al., 1989) e devido à citotoxicidade celular dirigida contra células infectadas pelo vírus (BOLLO et al., 1986). Sabe-se que na encefalite desmielinizante da cinomose, a inflamação parece estar associada com a restrição da expressão de proteínas virais de superfície (proteína da matriz, hemaglutinina e proteína de fusão), contribuindo para a persistência do vírus. As proteínas virais mais expressas nas placas de desmielinização são as proteínas centrais do vírus, destacando-se a nucleoproteína que é mais abundante que a fosfoproteína (ALLDINGER et al., 1993). A persistência do vírus, por sua vez, parece contribuir para a manutenção e progressão da lesão considerando-se que lesões imunes associadas poderiam aumentar a lesão da mielina (VANDEVELDE et al., 1985). Já se demonstrou que na encefalomielite desmielinizante da cinomose canina não há participação de autoreatividade à mielina (SUMMERS et al., 1984a).

Apoptose ou morte celular programada - MCP é uma forma de morte celular bastante conservada na evolução das espécies e requer maquinaria especializada (THORNBERRY; LAZEBNIK, 1998). MCP é dependente de energia, além de síntese (KERR; SEARLE, 1972) e degradação protéica. Apoptose é importante para a manutenção do volume dos tecidos, desempenhando um papel oposto ao da mitose (GERSCHENSON; ROTELLO, 1992; KERR, 1999). O termo apoptose é derivado do Grego clássico e descreve a queda das folhas das árvores (KERR, 1999).

À microscopia óptica, as células apoptóticas são retraídas e possuem citoplasma acidofílico. Muito precocemente, as células apoptóticas perdem a adesão com as células adjacentes e membrana basal podendo-se observar um halo claro ao redor da mesma (anoiquia). Ocorre a formação de projeções digitiformes da membrana citoplasmática (zeiose), o citoplasma condensa pela diminuição do teor hídrico e a célula retrai. O núcleo sofre condensação, a cromatina se compacta em massas den-

sas uniformes, alinhadas na face interna da carioteca (crescentes). Em seguida ocorre convolução e posterior fragmentação nuclear (sem cariorrexe ou ruptura). Finalmente, a célula se fragmenta em vesículas que são os dos corpos apoptóticos (WYLLIE et al., 1980). Os corpos apoptóticos são então fagocitados pelas células circunjacentes ("carnibalismo celular") ou por macrófagos. As células apoptóticas são retraídas e possuem citoplasma acidofílico.

Apoptose neuronal é um assunto de intensa pesquisa e alguns de seus detalhes moleculares começam a ser esclarecidos (RIMON et al., 1997). Durante o desenvolvimento normal, a morte celular dá forma e otimiza as funções dos diferentes órgãos (GOLSTEIN, 1998). A apoptose desempenha um papel muito importante na regulação do número e tipos celulares em várias regiões do sistema nervoso central e periférico em desenvolvimento (SASTRY; RAO, 2000). Por outro lado, morte celular intensa é comum em muitas doenças neurodegenerativas tais como: doença de Huntington e de Alzheimer, demência causada pelo HIV, acidente vascular cerebral, trauma, doença de Parkinson, esclerose múltipla e esclerose amiotrófica lateral (LEIST; NICOTERA, 1998).

Recentemente, observou-se que é comum o achado de células apoptóticas tanto na substância branca (Fig. 1) quanto na substância cinzenta (Fig. 3) do cerebelo de cães naturalmente infectados pelo VCC (MORO, 2001; MORO et al., 2003a). Várias dessas células são gemistócitos e astrócitos não reativos. Os astrócitos são o principal alvo do VCC no SNC (MUTINELLI et al., 1988). Há relatos de que o VCC induz apoptose em células Vero *in vitro* (GUO; LU, 2000) e no sistema linfóide *in vivo* (MORO, 2001; MORO et al., 2003b). A infecção pelo VCC *in vivo* induz resposta celular ao stress. Paradoxalmente, essa resposta protetora auxilia a redistribuição da nucleoproteína viral do citoplasma para o núcleo. Essa é a base para a formação de um dos efeitos citopáticos induzidos pelo VCC, que é o corpúsculo de inclusão. O acúmulo intranuclear de proteína viral nos astrócitos pode sinalizar a perda de equilíbrio da relação vírus-hospedeiro conduzindo à morte celular (OGLESBEE; KRAKOWKA, 1993). Além disso, já se observou que a translocação de proteínas centrais de VS para o interior do núcleo correlaciona-se com o início de alterações degenerativas celulares *in vitro* (ROBBINS, 1983). Schobesberger et al. (1999) não observaram apoptose em áreas de desmielinização no encéfalo de cães com lesões de cinomose do tipo aguda e crônica. Esses autores evidenciaram raros núcleos com morfologia de apoptose e a identidade das células não foi determinada. Eles também citaram que na fase crônica as células apoptóticas esta-

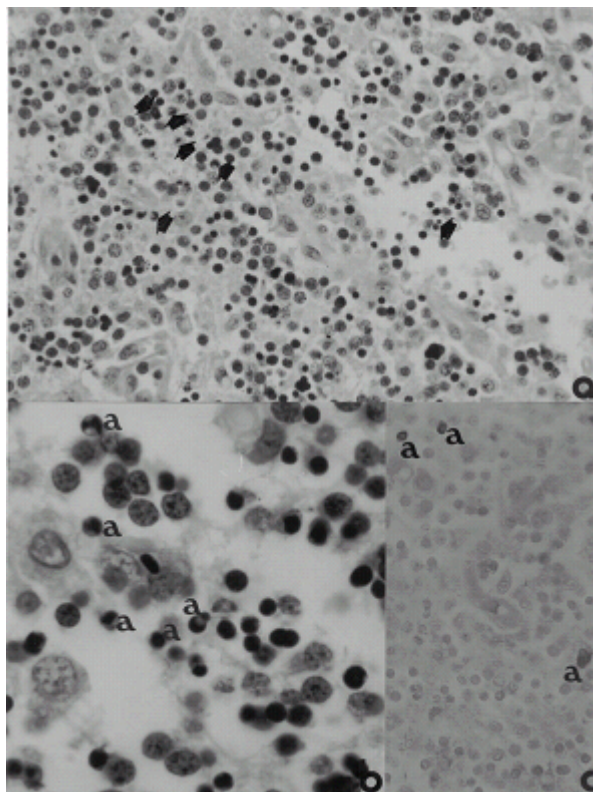


Figura 3. Camada granular da substância cinzenta do cerebelo de cães naturalmente infectados com VCC. (A) Notar presença de grande número de células em apoptose (setas) (HE, 600x); (B) Detalhes de células apoptóticas (a) (HE, 1400X); (C) Marcação de células apoptóticas *in situ* (a) (TUNEL, 600X).

vam presentes nos manguitos peri-vasculares. Esse fenômeno parece ser um mecanismo endógeno para limitar a inflamação e manter o privilégio imunológico do SNC (LEIST; NICOTERA, 1998). A apoptose nesse caso funciona também como um mecanismo de defesa pois as células que morrem nesses manguitos deixam de espalhar no tecido nervoso elementos nocivos (enzimas, radicais livres, entre outros), que ampliariam muito a intensidade da lesão.

Lesão de mielina poderia também ocorrer indiretamente através dos efeitos deletérios do próprio VCC em outras células da substância branca além das oligodendróglia (SUMMERS et al., 1984b). A cepa Snyder Hill do VCC quase não infecta astrócitos e sua incapacidade em produzir lesão desmielinizante e de persistir no SNC podem advir desse fato (SUMMERS et al., 1984b). Mutinelli et al. (1988) sugeriram que a infecção de astrócitos poderia desempenhar papel importante no mecanismo de desmielinização da CC. Sabe-se que os astrócitos presentes na substância branca circundam a mielina e apresentam um efeito positivo na sobrevivência de neurônios (BIGNAMI; DAHL, 1994) e de oligodendrócitos (SUMMERS et al., 1995). Astrócitos

infectados apresentariam disfunção na produção de fatores nutritivos e tróficos necessários para a sobrevivência de oligodendrócitos (SUMMERS et al., 1995). Se muitas dessas células morressem por apoptose e deixassem de enviar seus estímulos para a manutenção da mielina isso seria um fator que poderia influenciar o processo de desmielinização (MORO et al., 2003a).

Para Vandeveldt et al. (1985), é possível que em certas lesões, tais como a intensa indução de citólise neuronal pelo vírus no córtex cerebelar, possa contribuir para a destruição de mielina como resultado de degeneração Walleriana. Esses autores relataram a ocorrência de necrose e agrupamento de células granulares do cerebelo. Pesquisa mais recente (MORO, 2001; MORO et al., 2003a) mostrou que o principal tipo de morte celular na camada granular do cerebelo se dá via apoptose (Fig. 1) e não por necrose. Aliado a isso, na substância branca subjacente, observam-se placas de desmielinização. Essas células podem estar entrando em apoptose por dois mecanismos: lesão direta pelo VCC, ou lesão dos processos celulares secundária a lesão prévia de células gliais. Lesão de axônios pode induzir apoptose do corpo da célula (LEIST; NICOTERA, 1998). As alte-

rações evidenciadas nas células granulares são fatores que possivelmente estão contribuindo para a desmielinização desde a fase inicial da lesão induzida pelo VCC.

Células em apoptose são comumente encontradas nas lesões desmielinizantes agudas e crônicas nas substâncias branca e cinzenta do cerebelo de cães com cinomose (Fig. 1 e 3) (MORO, 2001; MORO et al., 2003a). A apoptose é mais abundante quando a desmielinização é mais intensa.

CONCLUSÃO

Apesar de muito estudada, a patogenia da desmielinização da cinomose canina ainda está longe de ser totalmente esclarecida. Estudos mais recentes mostram que a apoptose de astrócitos e neurônios pode estar participando desse processo. Esta é uma nova faceta a ser enfocada para se entender melhor como este vírus pode causar desmielinização e sintomatologia nervosa.

ABSTRACT: Canine Distemper induces multifocal demyelination in the central nervous system in most of the infected dogs. Although frequently studied, the pathogenesis of this demyelination is still unknown. This review argues the pathogenesis of the demyelination that occurs in canine distemper and is an attempt to correlate an eventual participation of glial and neuronal apoptosis in this process.

UNITERMS: Apoptosis; Distemper; Canine distemper virus; Demyelinating diseases

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLDINGER, S.; BAUMGÄRTNER, W.; ÖRVELL, C. Restricted expression of viral surface proteins in canine distemper encephalitis. *Acta Neuropathol.*, Berlin, v. 85, n. 6, p. 635-645, maio. 1993.

AXTHELM, M. K.; KRAKOWKA, S. Canine distemper virus: the early blood-brain barrier lesion. *Acta Neuropathol.*, Berlin, v. 75, n. 1, p. 27-33, 1987.

BIGNAMI, A.; DAHL, D. Astrocytes. In: *Glial cells in the central nervous system and their reaction to injury*. Austin: R.G. Landes, 1994. Cap. 4, p: 29-43.

BOLLO, E.; ZURBRIGGEN, A.; VANDEVELDE, M.; FRANKHAUSER, R. Canine distemper virus clearance in chronic inflammatory demyelination. *Acta Neuropathol.*, Berlin, v. 72, n. 1, p. 69-73, 1986.

BÜRGE, T.; GRIOT, C.; VANDEVELDE, M.; PETERHANDS, E. Antiviral antibodies stimulate production of reactive oxygen species in cultured canine brain cells infected with canine distemper virus. *J. Virol.*, Washington, v. 63, n.6, p. 2790-2797, jun. 1989.

COSBY, S. L.; BRANKIN, B. Measles virus infection of cerebral endothelial cells and effect on their adhesive properties. *Vet. Microb.*, Amsterdam, v. 44, n. 2-4, p. 135-139, maio. 1995.

GERSCHENSON, L. E.; ROTELLO, R. J. Apoptosis: a different type of cell death. *Faseb J.*, Bethesda, v. 6, n. 7, p. 2450-2455, abr. 1992.

GLAUS, T.; GRIOT, C.; RICHARD, A.; ALTHAUS, U.; HERSCHKOWITZ, N.; VANDEVELDE, M. Ultrastructural and biochemical findings in brain cell cultures infected with canine distemper virus. *Acta Neuropathol.*, Berlin, v. 80, n.1, p. 59-67, 1990.

GOLSTEIN, P. Cell death in us and others. *Science*, Washington, v. 281, n. 5381, p. 1283, ago. 1998.

GRABER, H. U.; MÜLLER, C. F.; VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. Restricted infection of canine distemper virus leads to down-regulation of myelin gene transcription in cultured oligodendrocytes. *Acta Neuropathol.*, Berlin, v.

90, n. 3, p. 312-318, set. 1995.

GUO, A.; LU C. P. Canine distemper virus causes apoptosis of Vero cells. **J. Vet. Med. B**, Berlin, v. 47, n. 3, p. 183-190, abr. 2000.

HIGGINS, R. J.; KRAKOWKA, S. G.; METZLER, A. E.; KOESTNER, A. Experimental canine distemper encephalomyelitis in neonatal gnotobiotic dogs. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 57, n. 4, p. 287-295, 1982a.

HIGGINS, R. J.; KRAKOWKA, S. G.; METZLER, A. E.; KOESTNER, A. Primary demyelination in experimental canine distemper virus induced encephalomyelitis in gnotobiotic dogs. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 58, n. 1, p. 1-8, 1982b.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Diseases caused by viruses. In: **Veterinary pathology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. Cap. 8. p. 197-370.

KERR, J. F. R. A personal account of events leading to the definition of the apoptosis concept. **Res. Problems Cell Differ.**, Berlin, v. 23, p. 1-10, 1999.

KERR, J. F. R.; SEARLE, J. A suggested explanation for the paradoxically slow growth rate of basal cell carcinomas that contain numerous mitotic figures. **J. Pathol.**, Chichester, v. 107, n. 1, p. 41-44, maio 1972.

KOESTNER, A. Animal model of human disease: subacute sclerosing panencephalitis, multiple sclerosis; animal model: distemper associated demyelinating encephalomyelitis. **Am. J. Pathol.**, Bethesda, v. 78, n. 2, p. 361-364, fev. 1975.

KRAKOWKA, S. Canine virus infectivity of various blood fractions for central nervous system vasculature. **J. Neuroimmun.**, Amsterdam, v. 21, n. 1, p.75-80, jan. 1989.

KRAKOWKA, S.; AXTHELM, M. K.; GORHAM, J. R. Effects and induced thrombocytopenia on viral invasion of the central nervous system in canine distemper virus infection. **J. Comp. Pathol.**, London, v. 97, n.4, p. 441-450, jul. 1987a.

KRAKOWKA, S.; AXTHELM, M. K.; JOHNSON, G. C. Canine distemper virus. In: OLSEN, R. G.; KRAKOWKA, S.; BLAKESLEE, J. R. **Comparative pathobiology of viral diseases**. Boca Raton: CRC, 1985. Cap. 8, p. 137-164.

KRAKOWKA, S.; CORK, L. C.; WINKELSTEIN, J. A.; AXTHELM, M. K. Establishment of central nervous system infection by canine distemper virus: breach of the blood-brain barrier and facilitation by antiviral antibody. **Vet. Immunol. Immunopath.**, Amsterdam, v. 17, n. 1-4, p. 471-482, dez. 1987b.

KRAKOWKA, S.; KOESTNER, A. Age-related susceptibility to infection with canine distemper virus in gnotobiotic dogs. **J. Infect. Dis.**, Pittsburgh, v. 134, n. 6, p. 629-630, dez. 1976.

LEIST, M.; NICOTERA, P. Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. **Exp. Cell Res.**, Orlando, v. 239, n. 2, p. 183-201, mar. 1998.

MORO, L. **Apoptose na patogenia da cinomose canina**. 2001. 213 f. Tese (Doutorado em Patologia Geral) - Curso de Pós-Graduação em Patologia Geral, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.

MORO, L.; MARTINS, A. S.; ALVES, C. M.; SANTOS, F. G. A.; DEL PUERTO, H. L.; VASCONCELOS, A. C. Apoptosis in the *cerebellum* of dogs with distemper. **J. Vet. Med. B**, Berlin, v. 50, n. 5, p.221-225, jun. 2003a.

MORO, L.; MARTINS, A. S.; ALVES, C. M.; SANTOS, F. G. A.; NUNES, J. E. S.; CARNEIRO, R. A.; CARVALHO, R.; VASCONCELOS, A. C. Apoptosis in canine distemper. **Arch. Virol.**, Vienna, v. 148, n.1, p. 153-164, jan. 2003b.

MUTINELLI, F.; VANDEVELDE, M.; GRIOT, C.; RICHARD, A. Astrocytic infection in canine distemper virus-induced demyelination. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 77, n. 3, p. 333-335, 1988.

OGLESBEE, M.; KRAKOWKA, S. Cellular stress response induces selective intranuclear trafficking and accumulation of morbillivirus major core protein. **Lab. Invest.**, Baltimore, v. 68, n. 1, p. 109-117, jan. 1993.

RIMON, G.; BAZENET, C. E.; PHILPOTT, K. L.; RUBIN, L. L. Increased surface phosphatidylserine is in early marker of neuronal apoptosis. **J. Neurosci. Res.**, New York, v. 48, n. 6, p. 563-570, jun. 1997.

ROBBINS, S. J. Progressive invasion of cell nuclei by measles virus in persistently infected human cells. **J. Gen. Virol.**, Reading, v. 64, pt 10, p. 2335-2338, out. 1983.

SASTRY, P. S.; RAO, K. S. Apoptosis in the nervous system. **J. Neurochem.**, Hagerstown, v. 74, n. 1, p. 1-20, jan. 2000.

SCHOBESBERGER, M.; ZURBRIGGEN, A.; SUMMERFIELD, A.; VANDEVELDE, M.; GRIOT, C. Oligodendroglial degeneration in distemper: apoptosis or necrosis? **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 97, n. 3, p. 279-287, mar. 1999.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; LAHUNTA, A. Inflammatory Diseases of the nervous system. In: **Veterinary neuropathology**. Saint Louis: Mosby, 1995. Cap. 3, p. 95-188.

SUMMERS, B. A.; GREISEN, H. A.; APPEL, M. J. G. Canine distemper and experimental allergic encephalomyelitis in the dog: comparative patterns of demyelination. **J. comp. Path.**, London, v. 94, n. 4, p. 575-589, out. 1984a.

SUMMERS, B. A.; GREISEN, H. A.; APPEL, M. J. G. Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. **J. Comp. Path.**, London, v. 94, n.1, p. 65-75, jan. 1984b.

THORNBERRY, N. A.; LAZEBNIK, Y. Caspases: enemies within. **Science**, Washington, v. 281, n. 5381, p. 1312-1316, ago. 1998.

TIPOLD, A.; JAGGY, A.; ZURBRIGGEN, A.; VANDEVELDE, M. Neurological signs in canine distemper encephalomyelitis – a clinical study. **Eur. J. Companion Anim. Pract.**, Paris, v. 6, n. 1, p. 33-38, abr. 1996.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A.; HIGGINS, R. J.; PALMER, D. Spread and distribution of viral antigen in nervous canine distemper. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 67, n. 3-4, p. 211-218, 1985.

WYLLIE, A. H.; KERR, J. F. R.; CURRIE, A. R. Cell death: the significance of apoptosis. **Int. Rev. Cytol.**, San Diego, v. 68, p. 251-306, 1980.

ZURBRIGGEN, A.; SCHIMID, I.; GRABER, H. U.; VANDEVELDE, M. Oligodendroglial pathology in canine distemper. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 95, n. 1, p. 71-77, jan. 1998.