

Plasticidad sináptica y transplantes cerebrales

María Isabel Miranda, Simón Brailowsky

Instituto de Fisiología Celular, UNAM

(Recibido, abril 7, 1992; aceptado, septiembre 17, 1992)

La complejidad funcional del Sistema Nervioso Central (SNC) implica una gran diversidad en el número, tipo y función de sus elementos; éstos forman una gran red plástica de circuitos que se mantiene en constante movimiento, capaz de responder a presiones ambientales, lesiones o modificaciones en el estado interno del organismo, incluyendo procesos tan poco conocidos como el aprendizaje y la memoria. Esta capacidad de cambio se conoce como plasticidad del SN y gracias a ella pueden medirse las diversas respuestas adaptativas. En el contexto de un SNC lesionado, el término plasticidad es usado operacionalmente para describir cualquier mecanismo adaptativo por el cual el sistema recupera, por sí mismo, niveles funcionales cercanos a los existentes antes de una lesión^{1,2}.

Según G. Macchi³, la neuroplasticidad no sólo concierne a la recuperación funcional que produce el retorno a los niveles "normales" o "cercaños" a la normalidad de determinada función, ni tampoco solamente a los cambios estructurales y funcionales de la organización neural después de una lesión; el término incluye la capacidad del SNC para adaptarse a condiciones fisiológicas nuevas surgidas durante su maduración y por aquellas debidas a la interacción con el medio ambiente. Con esta definición puede proponerse que la plasticidad abarca cualquier modificación de tipo, forma y/o función de las conexiones presentes en el SN^{2,4}.

Plasticidad sináptica. En la Fig. 1 se representan las principales estructuras que caracterizan dos tipos de sinapsis en el SNC, así como tres niveles conceptuales donde puede producirse la plasticidad sináptica: la presinapsis, el espacio transináptico y la porción postsináptica. Se debe entender que estos elementos son dinámicos y se encuentran en constante renovación.

En todo proceso de remodelación de la sinapsis (turnover), que implica en sí un fenómeno plástico

donde pueden estar involucrados diferentes procesos adaptativos, se produce la ruptura de una serie de contactos sinápticos y su sustitución por otros nuevos. Este proceso se manifiesta en cuatro etapas: desconexión de la sinapsis (separación de la zona presináptica y postsináptica), iniciación y crecimiento de nuevas terminales axónicas, y formación de nuevos contactos sinápticos (reestructuración del espacio transináptico y formación del postsináptico), que originarán la maduración de nuevos contactos con vesículas y densidades pre y postsinápticas (Fig. 2)⁵.

La presencia de mecanismos plásticos está ligada a una serie de determinantes:

a. El SN de mamíferos jóvenes posee una plasticidad mayor que la que presentan los adultos. Esto puede deberse a la considerable remodelación que debe llevarse a cabo durante el período post-natal; las neuronas tienden a aumentar su complejidad celular y los circuitos adquieren mayor estructuración, mientras que algunas otras neuronas y fibras "supernumerarias" son eliminadas por no haber establecido contactos sinápticos estables^{1,6,7,8}.

b. Si el SN adulto es sometido a un daño experimental, se observan intentos iniciales para recuperar las conexiones neuronales interrumpidas. La intensidad de estos intentos está directamente relacionada con la proporción de tejido destruido, el origen, la evolución y la naturaleza de la lesión^{2,4,9,10,11}. Además, se ha observado que la recuperación está aumentada en los sistemas donde los axones no se encuentran mielinizados o presentan una ligera mielinización, en comparación con aquellos que sí lo están. Asimismo, el grado de reconexión encontrado está influenciado por factores atribuidos a las células gliales, encargadas, entre otras cosas, de preservar la estabilidad del medio extracelular¹.

c. La participación de neuropéptidos (sustancias P, neuropéptido Y, etcétera) y factores tróficos juega un papel de suma importancia en los fenómenos de

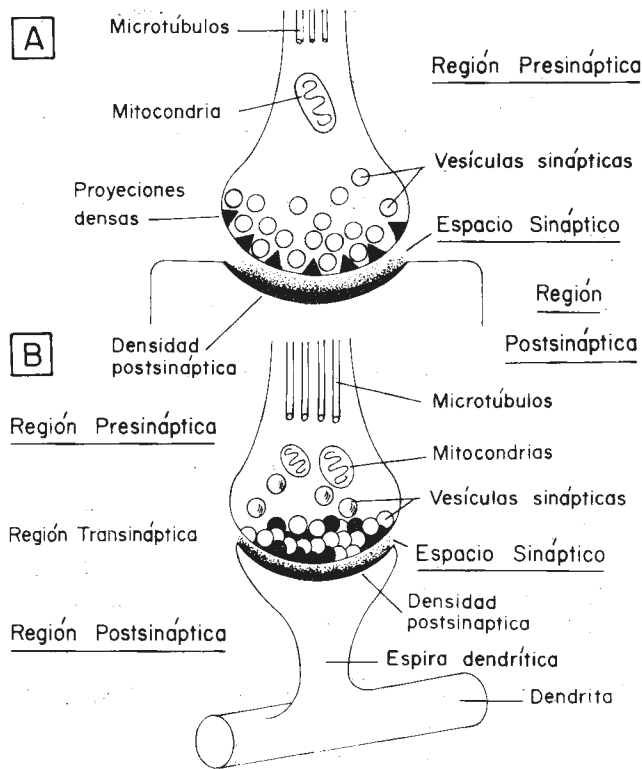


Fig.1 Estructura de la sinapsis. Se esquematizan las estructuras características de las regiones presinápticas y postsinápticas en una sinapsis madura axosomática (A) y de una sinapsis axo-dendrítica (B).

reconexión^{1,2,4,5,12,13}, al igual que la de una serie de proteínas denominadas neuromodulinas, y en particular la calmodulina, que parecen jugar un papel relevante en la regulación del crecimiento de neuritas y axones¹⁴.

Transplantes y plasticidad. La demostración experimental de la renovación espontánea de sinapsis en el SNC de mamíferos adultos es sumamente complicada por la dificultad de realizar observaciones repetidas del sistema *in vivo*. Ante esto, los investigadores se han centrado en aquellos modelos en los que dicha renovación se inicia mediante un estímulo experimental, analizando posteriormente las respuestas desencadenadas. Entre los métodos experimentales útiles para este fin, encontramos las lesiones y los transplantes neurales, que provocan una respuesta clara y repetible, la cual puede ser estudiada con mayor facilidad^{15,16}.

El trasplante de tejido nervioso en un SNC adulto es, por sí mismo, una de las pruebas más difíciles a las que puede someterse la plasticidad de dicho sistema¹. Por medio de los transplantes se ha podido estudiar el papel que juegan los componentes del tejido nervioso en los diferentes niveles de la plasticidad sináptica, los requerimientos de supervivencia de las neuronas *in*

situ, la capacidad de crecimiento de los axones y su nueva orientación para formar las sinapsis específicas con el blanco adecuado. La integración del tejido transplantado en el tejido huésped requiere la formación de conexiones neuronales recíprocas entre trasplante y huésped, así como la elongación de los axones originados en las neuronas de ambos⁵.

A nivel experimental, se ha observado que la fuente de tejido donante debe ser prenatal y encontrarse en un estado óptimo de desarrollo embrionario que

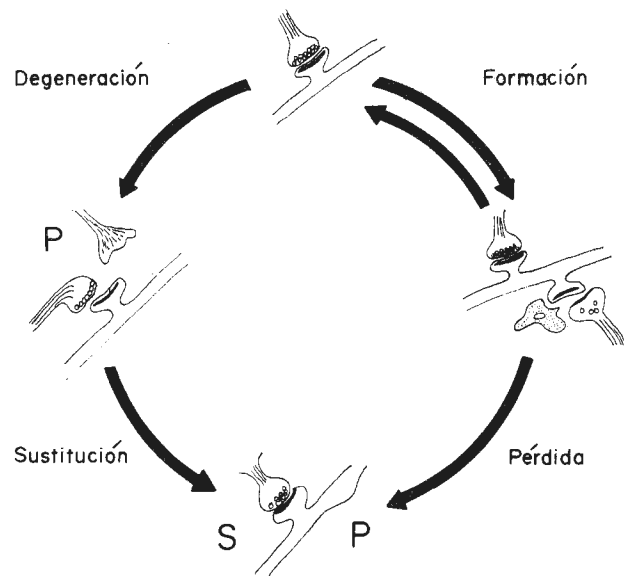


Fig. 2 Renovación (turnover) de la sinapsis. El proceso de renovación de la sinapsis implica la formación y pérdida de los contactos sinápticos. En la formación reversible de la sinapsis intervienen los astrocitos (A), mediante la interposición de finos procesos o prolongaciones protoplásmicas. La pérdida de la sinapsis puede ocurrir por degeneración de la zona postsináptica (S) o también por la degeneración del botón presináptico (P) y la posterior sustitución por una nueva terminal (figura modificada de referencia⁵).

permita la interacción con el huésped¹⁷. Al parecer, el crecimiento de los axones depende de ciertas señales que las neuronas intercambian con el medio ambiente inmediato; los axones de las neuronas embrionarias pueden crecer en el SNC adulto; mas sin embargo, los axones adultos sólo son capaces de progresar en el entorno que les proporcionan los transplantes de SNC embrionario o del Sistema Nervioso Periférico (SNP)¹⁸.

Experimentos de transplantes de tejido nervioso fetal, rico en neuronas productoras de ciertos neurotransmisores, implantados en monos lesionados en áreas que involucran a dichos neurotransmisores, demuestran la capacidad de recuperación de la conducta perdida y la reinervación de los procesos lesionados¹⁹. Así, transplantes ricos en neuronas

colinérgicas de neocorteza o hipocampo de rata tienen la capacidad de aminorar una variedad de déficits funcionales asociados a lesiones explícitas de estas mismas estructuras y a ciertos problemas asociados al envejecimiento natural. Estos trasplantes producen sólo una recuperación parcial y requieren ser implantados directamente dentro del área terminal lesionada^{20,21,22,23,24}.

Se ha observado que los trasplantes subcorticales pueden sobrevivir en áreas distintas a las de su origen, pero no tienen la posibilidad de extender procesos a las distancias requeridas para reinervar la corteza o el hipocampo denervados^{2,25,26}.

Muchas son las evidencias que demuestran la capacidad de los trasplantes para asimilar señales de entrada y liberar la información recibida, de manera que pueda ser utilizada por el animal huésped en tipos de conducta adaptativa. La efectividad de los trasplantes para favorecer la recuperación funcional parece ser dependiente de la dificultad o complejidad de la conducta o tarea particular estudiada^{26,27,28,29,30,31}.

Existe un gran número de ejemplos en los cuales los trasplantes han mostrado inducir el restablecimiento específico de circuitos neurales en cerebelo e hipocampo, así como en rutas corticofugas y somatosensoriales^{32,33,34,35}. Para el caso de trasplantes en los ganglios basales de animales lesionados, la reconstrucción de circuitos involucra una gran cantidad de sistemas, lo que ha imposibilitado una determinación clara de cuáles son los factores limitantes en la recuperación funcional^{2,36}.

En algunos casos, los trasplantes pueden restablecer un sistema químico y/o un comportamiento perdido⁵. Un ejemplo específico es el modelo experimental de la enfermedad de Parkinson producido por la 6-hidroxidopamina (neurotoxina específica de las células dopaminérgicas) inyectada en la vía dopaminérgica nigro-estriatal. Existen evidencias de que las deficiencias dopaminérgicas pueden ser funcionalmente reparadas por transplantación de tejido de sustancia nigra fetal o de médula adrenal fetal (tejidos ricos en dopamina) dentro del ventrículo lateral adyacente al caudado privado de dopamina. Se ha comprobado que estos trasplantes presentan propiedades bioquímicas y fisiológicas similares a las de la sustancia nigra normal. Las neuronas de dichos trasplantes producen neuritas que contienen y liberan dopamina, que al entrar al tejido cerebral huésped provocan cambios en los niveles de actividad

de las neuronas huésped al realizar sinapsis con ellas (se incrementa la concentración de dopamina o sus metabolitos en áreas adyacentes del estriado del huésped). Sin embargo, a pesar de existir cierto grado de ramificación de las dendritas del trasplante dentro del tejido huésped, no hay duda de que muchas de las entradas (aférentes) normales de las neuronas dopaminérgicas transplantadas están ausentes y aún no está clara su influencia en la eficacia de la recuperación funcional^{37,38}.

Plasticidad presináptica. En lo que se refiere a los fenómenos que participan en la plasticidad presináptica, uno de los más importantes es el rebrote axónico (sprouting). La formación de brotes axonales parece tener dos requerimientos esenciales: la presencia de moléculas específicas que reciben la denominación común de factores de crecimiento o factores tróficos y la existencia de un substrato apropiado para la adhesión y el crecimiento de las nuevas fibras². Experimentos recientes han demostrado la existencia de proteínas neuroespecíficas a la unión de calmodulina (P-57, GAP-43, B-50, F-1), que al parecer juegan un papel importante en la regulación del crecimiento de neuritas y axones y de la plasticidad sináptica. Las neuromodulinas son fosforiladas por una proteína cinasa C, que previene la unión de la calmodulina¹⁴. De la misma forma, se han encontrado, en sistemas de proteínas regulatorias, enzimas post-traduccionales, sistemas de fosfoinosítidos y proteasas³⁹. Usando hibridación *in situ*, se ha podido establecer la localización del ARN mensajero que codifica a la proteína GAP-43 asociada al crecimiento de neuritas y conos axonales, encontrándose expresada ampliamente en el tallo cerebral, en el colículo superior y en la región talámica^{40,41,42}.

A nivel celular, la GAP-43 se localiza en la membrana celular y es transportada a los conos de crecimiento neuronales; se cree que es necesario este transporte de la proteína para el desarrollo y acumulación del cono de crecimiento y sus elementos estructurales, en adición con los 10 primeros aminoácidos de la neuromodulina, que al parecer son necesarios para establecer la direccionalidad del crecimiento del cono⁴³. La participación de esta proteína en el crecimiento de las neuritas aún no está totalmente clara. Beatge y Hammang encontraron que no es necesaria la existencia de GAP-43 para la extensión inicial y mantenimiento de las neuritas indicando que, probablemente, el papel de esta proteína es la de mantener la funcionalidad del cono de crecimiento y la operación de la terminal

presináptica^{25,44,45,46}.

En las regiones cerebrales que han sido caracterizadas anatómicamente y fisiológicamente en sus eventos ontogénicos, el período de inmunorreactividad densa del neuropilo con el anticuerpo específico contra GAP-43 coincide con la formación de las arborizaciones axónicas terminales, el principio de la sinaptogénesis y el tiempo en el cual la organización sináptica puede ser modificada por el patrón de incidencia en la actividad (período crítico). En los días subsiguientes, la inmunorreactividad del neuropilo declina en muchas de las regiones, excepto en ciertas estructuras del neuroaxis rostral, el cual puede ser un sitio importante de la remodelación sináptica^{42,47}.

Aunado a lo anterior, se ha observado que los neurotransmisores pueden modular los procesos neuronales a través de la gran variedad de segundos mensajeros que activan proteínas cinasas, dando como resultado común la fosforilación de una proteína. Es así que la activación de la proteína cinasa C juega un papel importante en la plasticidad sináptica, al anteceder la fosforilación de las neuromodulinas y otras proteínas^{48,49}.

La expresión "brote axónico" designa sólo un tipo de respuesta de crecimiento, que puede o no ser el primer paso para la formación de nuevas sinapsis. Los experimentos que han estudiado la regeneración de neuronas destruidas o el rebrote de axones dañados son variados y tienden todos a demostrar el rebrote axonal después de una denervación en áreas vecinas y remotas^{3,7,9,11,24,50}.

Muchas neuronas de diferentes regiones poseen la capacidad de crecimiento de su axón dentro de distancias largas, similares a las de las fibras de proyección entre el cerebro y la médula espinal. Esta capacidad de crecimiento se mantiene aún cuando la envoltura de neuroglia central es substituida por células de Schwann (que sólo cubren nervios periféricos). Al parecer el SNP lesionado es un reservorio de influencias tróficas que facilitan la elongación de los axones de estas neuronas centrales^{24,51}.

Plasticidad transináptica. Para que se lleve a cabo la reconexión entre dos estructuras es necesario el crecimiento de axones o dendritas (o ambas cosas) y una posterior diferenciación de los componentes característicos de las sinapsis maduras. Los procesos plásticos intermedios (transinápticos) involucran tanto

la participación de factores instructivos o neuritogénicos (i.e., que provocan la aparición de neuritas) y de factores quimiotácticos o direccionales, que dirigen la orientación del crecimiento de las neuritas hacia un sustrato apropiado para su adhesión.

En el SNC la glia forma parte del compartimento intersináptico y constituye uno de los principales suministradores de factores de crecimiento². En términos generales, existen dos tipos de glia: la macroglia (astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales) y la microglia (fagocitos). Los astrocitos pueden subdividirse a su vez en astrocitos protoplásmicos (asociados predominantemente a la sustancia gris) y los fibrosos (asociados a fibras mielinizadas). Evidencia reciente muestra que existe una heterogeneidad glial importante y que los astrocitos de una estructura cerebral son diferentes a los de otra. Las implicaciones dentro del marco de la plasticidad cerebral son notables: farmacológicamente, existen diferencias en la expresión de receptores a neurotransmisores; patológicamente, la glia responde diferente no sólo a las agresiones, dependiendo de si éstas son traumáticas, vasculares, neurotóxicas, etcétera, sino también esta respuesta varía de acuerdo a la región interesada. A nivel de la secreción de sustancias neurotróficas es posible que también existan diferencias importantes. La reorganización de funciones sinápticas después de lesiones cerebrales, por lo tanto, dependerá de la respuesta glial. Aunque todavía se conoce bastante menos sobre las funciones gliales que sobre las neuronales, es previsible que la importancia de la glia en la plasticidad cerebral se vaya haciendo cada vez más clara^{2,52,53}.

Además del importante papel que juega la glia en las lesiones cerebrales, suele actuar como guía en la migración de neuronas y axones durante el desarrollo, desconecta las sinapsis, fagocita los productos celulares de desecho, se relaciona con el sistema inmune, contribuye a la barrera hematoencefálica, capta y metaboliza neurotransmisores, suministra a las neuronas metabolitos y controla la composición iónica del medio extracelular. Todo esto le da la capacidad de servir de monitor de la actividad neuronal y actuar sobre la composición del medio para adaptarlo a los requerimientos de las neuronas^{2,5}.

La glia juega un papel esencial en las desconexiones reversibles no degenerativas, al interponer finos pseudópodos entre los elementos presinápticos y postsinápticos. La desconexión de sinapsis a través de este mecanismo está relacionada con el control

fisiológico de las secreciones de hormonas por terminales hipotalámicas, así como con la pérdida de aferentes en las neuronas axotomizadas.⁵

Los resultados de experimentos realizados con trasplantes de glia, donde se reconstituyó completamente la población glial de un área lesionada del SNC o de trasplantes de células gliales que interactúan con la glia huésped, han revelado evidencias interesantes acerca de su participación en la plasticidad: las células de Schwann, células gliales presentes sólo en el SNP, son capaces de mielinizar axones del SNC; los trasplantes de células gliales indican que estas células poseen la capacidad de migrar y reparar axones desmielinizados en animales adultos, siendo necesaria la presencia de los astrocitos para la eficiencia de la remielinización realizada por los oligodendrocitos⁵⁴.

Plasticidad postsináptica. Por último, el nivel postsináptico es menos conocido; en él debe producirse la maduración de los nuevos contactos sinápticos y de los complejos macromoleculares que constituirán los receptores postsinápticos a neurotransmisores y péptidos². Los trasplantes de células nerviosas han sido muy útiles para esclarecer ciertos aspectos a este nivel, pues proporcionan propiedades similares a las de neuronas normales en el cerebro huésped. Estudios recientes sugieren que neuronas de trasplantes intraestriales obtenidos del estriado fetal expresan primordialmente neuropéptidos a niveles más altos que los de las neuronas del estriado adulto⁵⁵.

Con el estudio diferencial de la expresión de los llamados genes inmediatos tempranos (immediate-early genes) en trasplantes se han podido esclarecer algunos aspectos de la plasticidad postsináptica. La familia de las proteínas Fos pertenece a un grupo de proteínas reguladas por genes de expresión temprana, donde también se incluye la familia Jun (factores de transcripción) y Krox-24, entre otras. Los miembros de estas familias de factores transcripcionales son expresados en las neuronas adultas constitutivamente y en respuesta a diversos estímulos fisiológicos y patológicos⁵⁶.

El proto-oncogene c-fos es una proteína nuclear ampliamente implicada en la regulación de la expresión genética. La elevada expresión de c-fos en las neuronas ha sido observada en muchas instancias de la actividad neuronal, tanto *in vivo* como *in vitro*. El incremento del ARN mensajero de c-fos y/o de los niveles de proteína ha sido vista como el resultado de

la actividad de neurotransmisores en los receptores de membrana, así como por estímulos fisiológicos. Esto sugiere que la elevada expresión de c-fos está relacionada con la estimulación de las neuronas por ligandos extracelulares con respuestas efectoras intracelulares de largo término, incluyendo la formación de memoria a largo plazo⁵⁷. Dragunow y col⁵⁶ encontraron que neuronas estriales transplantadas así como las neuronas estriales adultas expresan fos y moléculas relacionadas después de la inyección de haloperidol, un antagonista dopaminérgico. Por otra parte, las neuronas normales adultas estriales expresan Jun y muchas neuronas de trasplantes estriales también lo expresan en altos niveles. Los antígenos relacionados a Fos (FRA's) son ocasionalmente inducidos en algunos trasplantes estriales; Krox-24 es expresado en neuronas estriales adultas y en forma menos extensa en neuronas estriales transplantadas. Estos resultados sugieren que las neuronas estriales transplantadas expresan Jun a niveles sustancialmente mayores que las neuronas del estriado huésped, pudiendo estar relacionado con el incremento previamente descrito de la transcripción de neuropéptidos en los trasplantes estriales y/o en la posible falla de las neuronas transplantadas para establecer conexiones totalmente normales con el tejido huésped⁵⁶.

Por otra parte, se cree que la abundancia de proteoglicanos extracelulares podría desempeñar un papel análogo al que realiza la laminina, una proteína de alto peso molecular localizada en la membrana basal que, al parecer, regula la aparición de neuritas en el SNP durante el desarrollo y después de una lesión, al inducir la formación de grupos de receptores de neurotransmisor en la membrana postsináptica^{2,40}.

Las densidades postsinápticas del soma, el axón o de las espinas dendríticas (Fig. 1) al parecer también sufren un recambio ("turnover"), por medio de intermediarios que son degradados a fragmentos que pueden originar núcleos de nuevas sinapsis y posiblemente de espinas dendríticas.⁵

Conclusión. La plasticidad sináptica incluye una diversidad de procesos y factores mayor que los descritos aquí. Los fenómenos mencionados pretenden resumir esquemáticamente tres niveles de interacción posible para la producción de una nueva sinapsis y/o el fortalecimiento de las restantes que permita, a su vez, un cambio adaptativo. La sorprendente complejidad del SNC no puede entenderse tan solo como una descripción de los acontecimientos hasta ahora observados. Quedan aún

grandes interrogantes que probablemente podrán, con el tiempo, ser contestadas con la aplicación de nuevas técnicas, la utilización de modificaciones genéticas en

células transplantadas y la creación de métodos más versátiles que permitan la observación cada vez más directa del fenómeno de la plasticidad sináptica.

Referencias:

1. Bloom FE. CNS plasticity: A survey of opportunities. Central nervous system plasticity and repair. Ed. by A. Bignami et al. Raven Press, New York, 1985.
2. Brailowsky S, Stein DG, Will B. El cerebro averiado. Plasticidad cerebral y recuperación funcional. Conacyt, Fondo de Cultura Económica, México, 1992.
3. Macchi G. Regeneration and plasticity in human CNS. Central nervous system plasticity and repair. Ed. by A. Bignami et al. Raven Press, New York, 1985.
4. Brailowsky S, Piña AL. La plasticidad cerebral en el contexto de la recuperación funcional después de lesiones cerebrales. *Ciencia* 1991;42:355-66.
5. Nieto Sampedro M. Plasticidad sináptica. *Investigación y Ciencia* 1988;138:40-9.
6. Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Casoli T, Pieroni M, Meier-Wergler W, Ulrich J. Neurobiology of the aging brain. Morphological alterations at synaptic regions. *Arch Geront Geriatrics* 1991;12:253-9.
7. Kuchel GA, Zigmond RE. Functional recovery and collateral neuronal sprouting examined in young and aged rats following a partial neural lesion. *Brain Res* 1991;540:195-203.
8. Wu RL, McKenna DG, Mcfee DA. Age related changes in the synaptic plasticity of rat superior cervical ganglia. *Brain Res* 1991;542:324-9.
9. Bullitt E. Abnormal anatomy of deafferentation, regeneration and sprouting within the central nervous system. *Adv Pain Res Ther* 1991;19:876-83.
10. Katz J, Vaccarino AL, Coderre TJ, Melzack R. Injury prior to neurectomy alters the pattern of autotomy in rats. Behavioral evidence of central neural plasticity. *Anesthesiology* 1991;75:876-83.
11. Zhou FC, Bledsoe S, Murphy J. Serotonergic sprouting is induced by dopamine lesion in substantia nigra of adult rat brain. *Brain Res* 1991;556:108-16.
12. Azmitia EC, Frankfurt M, Davila M, Whitaker-Azmitia PM, Zhou FC. Plasticity of fetal and adult CNS serotonergic neurons: role of growth regulatory factors. *Ann NY Acad Sci* 1990;600:343-65.
13. Nicouillon A. Neuropeptide Y in the central nervous system. Examination of neuronal plasticity mechanisms. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1991;99:A178.
14. Apel ED, Litchfield DW, Clark RH, Krebs EG, Storm DR. Phosphorylation of neuromodulin (Gap-43) by casein kinase II. Identification of phosphorylation sites and regulation by calmodulin. *J Biol Chem* 1991;266:544-51.
15. Gray JA, Sinden JD, Hodges H. Cognitive function, neural degeneration and transplantation. *Semin Neurosci* 1990;2:133-42.
16. Whishaw IQ. Neural models of plasticity. Experimental and theoretical approaches. *Contemp Psychol* 1991;36:412-3.
17. Cassel JC, Kelche C, Peterson GM, Ballough GP, Goepf I, Will B. Graft-induced behavioral recovery from subcallosal septohippocampal damage in rats depends on maturity stage of donor tissue. *Neurosci* 1991;45:571-86.
18. Gage F, Fisher L. Intracerebral grafting: a tool for the neurobiologist. *Neuron* 1991;6:1-12.
19. Ridley RM, Baker HF. Can fetal neural transplants restore function in monkeys with lesion induced behavioral deficits?. *Trends Neurosci* 1991;14:366-70.
20. Fernández-Ruiz J, Escobar ML, Piña AL, Díaz-Cintra S, Cintra-McGlone FL, Bermúdez-Rattoni F. Time-dependent recovery of taste aversion learning by fetal brain transplants in gustatory neocortex-lesioned rats. *Behav Neural Biol* 1991;55:179-93.
21. Massicotte G, Baudry M. Triggers and substrates of hippocampal synaptic plasticity. *Neurosci Biobehav Rev* 1991;15:415-23.
22. Memnehon SB, Kettwhite R. Sprouting of peripherally regenerating primary sensory neurons in the adult central nervous system. *J Comp Neurol* 1991;304:307-15.
23. Plumet J, Cadusseau J, Roger M. Skilled forelimb use in the rat: amelioration of functional deficit resulting from neonatal transplantation of fetal cortical tissue. *Restor Neurol Neurosci* 1991;3:135-47.
24. Thanos S, Vanselow J. Fetal tectal transplants in the cortex of adult rats become innervated both by retinal ganglion-cell axons regenerating through peripheral-nerve grafts and by cortical-neurons. *Restor Neurol Neurosci* 1990;2:63-75.
25. Benowitz LI, Perrone-Bizzozero NI. The relation of Gap-43 to the development and plasticity of synaptic connections. *Ann NY Acad Sci* 1991;627:58-74.
26. Bjorklund A. Neural transplantation: An experimental tool with clinical possibilities. *Trends Neurosci* 1991;14:319-22.
27. Clowry G, Sieradzan K, Vrbova G. Transplants of embryonic motoneurons to adult spinal cord: Survival and innervation abilities. *Trends Neurosci* 1991;14:355-7.
28. Dunnett SB, Richards SJ. Remodelling of intrinsic and afferent systems in neocortex with cortical transplants. *Prog Brain Res* 1990;82:313-20.
29. Escobar M, Fernández J, Guevara-Aguilar R, Bermúdez-Rattoni F. Fetal brain grafts induce recovery of learning deficits and connectivity in rats with gustatory neocortex lesion. *Brain Res* 1989;479:368-74.
30. Murata Y, Chiba T, Brundin P, Bjorklund A, Lindvall O. Formation of synaptic graft-host connections by noradrenergic locus coeruleus neurons transplanted into the adult rat hippocampus. *Exp Neurol* 1990;110:258-67.
31. Sofroniew MV, Dunnett SB, Isacson O. Remodelling of intrinsic and afferent systems in neocortex with cortical transplants. *Prog Brain Res* 1990;82:313-20.

32. Bregman BS, Bernsteing-Oral H, Kunkelbagden E. CNS transplants promote anatomical plasticity and recovery of function after spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 1991;2:327-38.
33. Clotiaux EE, Bear MF, Cooper LN. Synaptic plasticity in visual cortex. Comparison of theory with experiment. *J Neurophysiol* 1991;66:1785-1804.
34. Greenough WT, Anderson BJ. Cerebellar synaptic plasticity. Relation to learning versus neural activity. *Ann NY Acad Sci* 1991;627:231-47.
35. Kallehauge H. Neural plasticity and transplantation in spinal cord injuries. Foreword. *Restor Neurol Neurosci* 1991;2:R3-R4.
36. Zuddas A, Corsini GU, Barker JL, Kopin IJ, Diporzio U. Specific reinnervation of lesioned mouse striatum by grafted mesencephalic dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci* 1991;3:72-85.
37. Cassel JC, Kelche C, Majchrzak M, Will BE. Factors influencing structure and function of intracerebral grafts in the mammalian brain: A review. *Restor Neurol Neurosci* 1992;4:65-96.
38. Freed W. Substantia nigra grafts and Parkinson's disease: From animal experiments to human therapeutic trials. *Restor Neurol Neurosci* 1991;3:109-34.
39. Coggins PJ, Zwiars H. B-50 (Gap-43). Biochemistry and functional neurochemistry of a neuron-specific phosphoprotein. *J Neurochem* 1991;56:1095-106.
40. Bendotti C, Servadio A, Samanin R. Distribution of Gap-43 messenger-RNA in the brain stem of adult rats as evidenced by in situ hybridization localization within monoaminergic neurons. *J Neurosci* 1991;11:600-7.
41. Capone GT, Bendotti C, Ostergranite ML, Coyle JT. Developmental expression of the gene encoding growth-associated protein-43 (Gap-43) in the brains of normal and aneuploid mice. *J Neurosci Res* 1991;29:449-60.
42. Dani JW, Armstrong DM, Benowitz LI. Mapping the development of the rat-brain by Gap-43 immunocytochemistry. *Neurosci* 1991;40:277-87.
43. Liu YC, Chapman ER, Storm DR. Targeting of neuromodulin (Gap-43) fusion proteins to growth cones in cultured rat embryonic neurons. *Neuron* 1991;6:411-20.
44. Beatge EE, Hammang JP. Neurite outgrowth in PC12 cells deficient in Gap-43. *Neuron* 1991;6:21-30.
45. Benowitz LI, Perrone-Bizzozero NI. The expression of Gap-43 in relation to neuronal growth and plasticity. When, where, how, and why. *Prog Brain Res* 1991;89:69-87.
46. Norden JJ, Lettes A, Costello B, Lin LH, Wouters B, Bock S, Freeman JA. Possible role of Gap-43 in calcium regulation of neurotransmitter release. *Ann NY Acad Sci* 1991;627:75-93.
47. Burry RW, Lah JJ, Hayes DM. Redistribution of Gap-43 during growth cone development in vitro. Immunocytochemical studies. *J Neurocytol* 1991;20:133-44.
48. Mihaly A, Oravec T, Olah Z, Rapp UR. Immunohistochemical localization of rat protein kinase in dendritic spines and spine apparatuses of the rat cerebral cortex. *Brain Res* 1991;547:309-14.
49. Weiler R, Kohler K, Janssen U. Protein kinase C mediates transient spinule type neurite outgrowth in the retina during light adaptation. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991;88:3603-7.
50. Takacs J, Hamori J. Morphological plasticity of dendrites in adult brain. *Acta Neurobiol Exper* 1990;50:109-14.
51. Aguayo AJ. Capacity for renewed axonal growth in the mammalian central nervous system; anatomical-clinical approaches. *Central nervous system plasticity and repair*. Ed. by A. Bignami et al. Raven Press New York, 1985.
52. Teicherg VI. Glial glutamate receptors: Likely actors in brain signaling. *FASEB J* 1991;5:3086-91.
53. Tholey G, Ledig M. Plasticité neuronale et astrocytaire. Aspects métaboliques. *Ann Med Int* 1990;141:13-8.
54. Blakemore WF, Franklin RJ. Transplantation of glial cells into the CNS. *Trends Neurosci* 1991;14:323-7.
55. Sirinathsinghji DJ, Morris BJ, Wisden W, Northrop A, Hunt SP, Dunnett SB. Gene expression in striatal grafts. I. Cellular localization of neurotransmitter mRNAs. *Neurosci* 1990;34:675-89.
56. Draganow M, Faull RL, Waldvogel HJ, Williams MN, Leah J. Elevated expression of jun and fos-related proteins in transplanted striatal neurons. *Brain Res* 1991;558:321-4.
57. Kaczmarek L, Nikolajew E. C-fos protooncogene expression and neural plasticity. *Acta Neurobiol. Exp* 1990;50:173-9.