

Mecanismos celulares de la neuroplasticidad

J.A. Bergado-Rosado, W. Almaguer-Melian

CELLULAR MECHANISMS OF NEUROPLASTICITY

Summary. Objective. To present a unified vision of the principal known mechanisms of neuroplasticity, emphasizing their universality. Development. The concept of the central nervous system as an immutable entity has been considerably modified during the second half of the 20th century. Neuroplasticity, that is the ability of the brain regarding change and repair is expressed in different ways, from functional modifications of existing structures to the formation, by growth and proliferation, of new structures and neurons. This study considers the molecular and cellular mechanisms of neuroplastic phenomena and classifies them into two main groups: plasticity due to growth, including the mechanisms of axonal regeneration, collateralization and reactive synaptogenesis; and functional plasticity, which includes changes in the efficacy of synaptic transmission such as long-term potentiation and the activation of silent synapses. We also describe some of the relations of neuroplastic phenomena with disease of the central nervous system, together with examples of physiological, physical and pharmacological factors which may be used in future as therapeutic tools to stimulate and modulate neuroplasticity. Conclusion. Neuroplastic mechanisms show a high degree of phylogenetic and ontogenetic conservation. They are important both in the genesis of disorders and disease of the nervous system and for its repair after different types of damage and trauma. Modulation of neuroplastic mechanisms by physical and chemical agents would appear to be one of the most powerful therapeutic tools of restorative neurology. [REV NEUROL 2000; 31: 1074-95] [<http://www.revneurolog.com/3111/j111074.pdf>]

Key words. Collateralization. Complex environment. Cortical plasticity. Gangliosides. Long term potentiation. Neurogenesis. Neuroplasticity. Neurotrophic factors. Orotic acid. Pathology. Physical exercise. Regeneration. Steroids. Synaptogenesis.

LA NEUROPLASTICIDAD. CONCEPTO

Durante muchos años se consideró al sistema nervioso central (SNC) como una estructura funcionalmente inmutable y anatómicamente estática. El dogma 'no nuevas neuronas', insidiosamente extendido, significó también en todo ese tiempo: no nuevas conexiones. El sistema, una vez concluido su desarrollo embrionario, era una entidad terminada y definitiva, mutable sólo por lesión o degeneración e irreparable por su propia naturaleza. Ramón y Cajal escribió en su obra *Degeneración y regeneración en el sistema nervioso*: '...la especialización funcional del cerebro impone a las neuronas dos grandes lagunas: incapacidad de proliferación e irreversibilidad de la diferenciación intraprotoplasmática. Es por esta razón que, una vez terminado el desarrollo, las fuentes de crecimiento y regeneración de los axones y dendritas se secan irrevocablemente. En los cerebros adultos las vías nerviosas son algo fijo, terminado, inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse'. Pero Don Santiago no sería el Maestro si no hubiera escrito al final del párrafo: 'Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este cruel decreto' [1].

En los últimos 40 años, el dictamen ha cambiado radicalmente. El rígido esquema de circuitos invariables, tanto en el número de sus unidades como en las conexiones entre ellas, ha sido sustituido progresivamente por un sistema en que la modificación dinámica de sus propiedades, en respuesta a cambios en su ambiente y sus ingresos, constituyen la noción fundamental para comprender sus extraordinarias propiedades. Esta nueva visión se sustenta en el concepto de la neuroplasticidad y es hoy un elemento unificador esencial para comprender procesos tan aparentemente diferentes como el aprendizaje y la recuperación de funciones tras una lesión.

De acuerdo con esta concepción, el SNC es un producto nunca terminado, es el resultado, siempre cambiante y cambiante, de la interacción de factores genéticos y epigenéticos.

Tal vez la importancia de la concepción neuroplástica del SNC radique en la nueva mentalidad que impregna actualmente el amplio espectro de las Neurociencias, tanto experimentales como aplicadas. Del fatalismo del 'nada puede hacerse' se transita hoy aceleradamente hacia la búsqueda y ensayo constante de nuevas formas de estimular los cambios plásticos que permitan la restauración de funciones alteradas por traumas, accidentes vasculares o enfermedades degenerativas (Tabla I), no sólo por la sustitución, sino buscando también la recuperación de las áreas dañadas [2]. Comienza a constituirse una Neurología Restaurativa que ha de ser, sin duda, la Neurología del nuevo siglo.

MECANISMOS DE LA NEUROPLASTICIDAD

Los mecanismos de la neuroplasticidad son muy diversos y pueden abarcar desde modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones y formación de nuevas sinapsis, hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores [3]. En esta revisión enfatizaremos los mecanismos neuronales de la plasticidad, aunque no debe perderse la perspectiva de que cada neurona del SNC es sustentada por una unidad trófica formada por otras neuronas, células de la glía, vasos sanguíneos y moléculas de la matriz celular [4], y a ellas nos referiremos en aquellos casos en que su papel está mejor establecido. Hemos omitido algunos mecanismos considerados clásicamente como neuroplásticos, por ejemplo la diasquisis, porque no lo son. La diasquisis resulta del enmascaramiento de funciones por un desequilibrio transitorio entre excitación e inhibición [2] y nada tiene que ver con la neuroplasticidad.

La regeneración, formación de colaterales axónicas y de nuevas sinapsis, constituye la base de la reorganización y recuperación de funciones perdidas por daño a las neuronas. De sus características esenciales nos ocuparemos brevemente en la primera parte.

Recibido: 24.05.00. Recibido en versión revisada: 22.07.00. Aceptado: 28.08.00.

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Jorge A. Bergado Rosado. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Ave. 25, #15.805. Playa. CP 12100 Ciudad de La Habana, Cuba. Fax: (537) 332420. E-mail: bergado@neubas.sld.cu

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. La neuroplasticidad está vinculada a las enfermedades más importantes que afectan al sistema nervioso. Los procesos neuroplásticos son responsables, en buena medida, de la recuperación de las funciones en los pacientes que sufren las consecuencias de trastornos cerebrovasculares. Procesos de neuroplasticidad aberrantes están implicados en la progresión y, tal vez, en la propia génesis de muchas formas de epilepsia. En las enfermedades neurodegenerativas, como la demencia tipo Alzheimer y el morbus Parkinson, el agotamiento de las capacidades neuroplásticas podría ser el responsable de algunas de las consecuencias más invalidantes de estos trastornos. (Datos tomados de Price DL. Nature 1999; 399 (Suppl)).

Enfermedad	N.º de casos en Estados Unidos
Enfermedad cerebrovascular	1,5 millones de casos nuevos por año
Epilepsia	2,5 millones de casos
Enfermedad de Alzheimer	5 millones de casos
Enfermedad de Parkinson	500.000 casos
Esclerosis múltiple	300.000 casos

La modificación de las capacidades funcionales de sinapsis existentes puede contribuir a la compensación funcional a expensas de sinapsis poco activas o silentes que están en la base de lo que se ha dado en llamar plasticidad conductual. Estos cambios de conectividad sináptica también se consideran hoy en día fundamentos fisiológicos de los procesos de aprendizaje y memoria, como fuera anticipado por Donald Hebb y Hansjürgen Matthies [5-7]. Revisaremos sus mecanismos fundamentales en el hipocampo y su expresión en otras áreas, en particular en los procesos de maduración funcional de la corteza cerebral.

Plasticidad por crecimiento

Regeneración axonal

Desde el siglo pasado se conoce que los axones del sistema nervioso periférico pueden regenerarse por crecimiento a partir del cabo proximal. Ello no ocurre en el SNC de los mamíferos, aunque sí en vertebrados más primitivos [8]. Al parecer, la ausencia de regeneración no se debe a una incapacidad esencial de las neuronas centrales, por cuanto cerca de las neuronas dañadas se encuentran signos de regeneración abortiva, llamada gemación (*sprouting*) regenerativa [9]. Existen evidencias de que la mielina central y los oligodendrocitos que la producen contienen sustancias que inhiben la regeneración axonal [10,11].

La regeneración axonal sería útil sobre todo para la reparación de tractos de fibras largas, como los del nervio óptico—que no es un nervio periférico—o los que actúan en la médula espinal. Actualmente se experimentan nuevas estrategias para promover su regeneración: puentes de nervio periférico, factores tróficos o anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear los factores inhibidores gliales (Ver resumen en [8]).

Colateralización o gemación colateral

La ausencia de regeneración axonal no significa que no ocurran cambios regenerativos ante la pérdida de inervación. Estos cambios, además, pueden tener profundas influencias en la recuperación de funciones perdidas.

Una forma bien estudiada es la llamada colateralización o gemación (*sprouting*) colateral. La colateralización se diferencia de la regeneración en que el crecimiento ocurre a expensas de axones sanos, que pueden provenir de neuronas no afectadas por la lesión o de ramas colaterales de los mismos axones dañados que

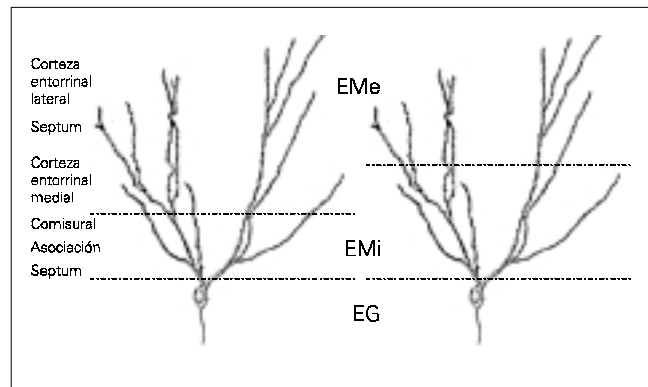


Figura 1. Modelo corteza entorrinal-giro dentado para el estudio de mecanismos neuroplásticos. A la izquierda se menciona el origen de las aferencias y se indica la zona en que se distribuyen en el estrato molecular del giro dentado sobre una neurona granular. a) Patrón normal. Los ingresos al giro dentado siguen un patrón de distribución ordenado. El estrato molecular externo recibe a las fibras de la vía perforante lateral en su región más distal y de la corteza entorrinal medial en su zona proximal. Al estrato molecular interno llegan fibras comisurales (del hipocampo contralateral) y asociativas (del mismo hipocampo). Las fibras de origen septal se distribuyen en ambos estratos. b) Después de lesionar la corteza entorrinal. La lesión de la corteza entorrinal destruye el ingreso al estrato molecular externo. La colateralización y sinaptogénesis reactiva conducen a la expansión del estrato molecular interno. EG: estrato granular; EMI: estrato molecular interno; EMe: estrato molecular externo.

la lesión no llegó a afectar. Aunque suele distinguirse esta segunda variante con el nombre de efecto de poda (*pruning*), los mecanismos de ambas formas de crecimiento axonal colateral parecen ser muy similares [9] a pesar de agentes diferentes los inician.

La colateralización puede ocurrir a partir de axones del mismo tipo de los dañados (colateralización homotípica) o de otro tipo (colateralización heterotípica). El proceso de colateralización normalmente concluye con la formación de nuevas sinapsis que reemplazan a las que se han perdido por la degeneración retrógrada de los axones destruidos. Este proceso se ha llamado sinaptogénesis reactiva, para distinguirlo de la sinaptogénesis que normalmente sucede en las etapas intermedias del desarrollo embrionario; no obstante, no parece existir diferencia alguna entre los mecanismos de una y otra.

La mayor parte de los estudios experimentales sobre los mecanismos de colateralización se ha realizado utilizando el modelo de lesión de la vía perforante que proyecta de la corteza entorrinal al giro dentado del hipocampo. Esta proyección es glutamatérgica y las fibras que la integran se distribuyen en el campo dendrítico de las neuronas granulares del giro dentado siguiendo un patrón regular y ordenado (Fig. 1). Las regiones más distales del campo dendrítico reciben las fibras que se originan en la parte lateral de la corteza entorrinal, mientras que aquellas que proceden de la porción medial de la corteza entorrinal terminan sobre el tercio medio del campo dendrítico. Estas dos subregiones se corresponden anatómicamente con el llamado estrato molecular externo. El tercio interno del campo dendrítico, correspondiente al estrato molecular interno, recibe fibras colinérgicas y gabérgicas del septum, noradrenérgicas y serotoninérgicas desde núcleos de la formación reticular, así como fibras asociativas y comisurales de otras regiones del hipocampo ipsi y contralateral, respectivamente. La lesión de la corteza entorrinal provoca una reducción significativa del estrato molecular externo que se acompaña de la expansión del estrato molecular interno.

En este modelo, los primeros signos de crecimiento de cola-

terales axónicas aparecen seis días después de la lesión y son muy intensos en la segunda y tercera semana [12]. Los agentes que inician este crecimiento no se conocen con precisión y se han formulado varias hipótesis, no alternativas, que podrían desencadenar procesos de colateralización:

- Especializaciones post-sinápticas vacantes. Los axones sobrevivientes tras la degeneración de los cabos distales de las fibras transectadas detectan la presencia de ‘plazas vacantes’ y ello estimula su crecimiento.
- Ausencia de inhibición competitiva. La densidad de inervación de una neurona podría estar controlada por señales inhibitorias que limitan el crecimiento axonal. La pérdida de una cantidad sustancial de terminales eliminaría este freno al crecimiento axonal.
- Cambios en la actividad sináptica. La pérdida de aferentes altera la actividad de las neuronas. Ello, a su vez, podría conducir a la liberación de factores tróficos del crecimiento axonal.
- Presencia de terminales en degeneración. Las terminales que degeneran liberan sustancias que estimulan la colateralización.
- Las células gliales que fagocitan los axones degenerados liberan factores tróficos que estimulan el crecimiento colateral [9].

La acción cooperativa de varios de los factores antes enunciados contribuye a crear lo que se ha dado en llamar un ambiente promotor de crecimiento que pone en marcha la gemación y extensión de los axones o ramas intactas.

La importancia de algunos factores para la colateralización se ha puesto de manifiesto en hallazgos recientes. Así, por ejemplo, la activación de receptores de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) en las neuronas post-sinápticas parece necesaria para promover el crecimiento axonal. El bloqueo de estos receptores impide la inducción de la proteína GAP-43 y el crecimiento colateral [13,14].

La fosfoproteína GAP-43 (*Growth Associated Protein*), también llamada F-1 o B-50, se relaciona con las terminales axónicas y podría tener alguna función en la transmisión sináptica normal, pero su expresión se incrementa dramáticamente en axones que se elongan [15,16]. Los niveles más altos de GAP-43 se encuentran siempre en neuronas que colateralizan [17] y se considera, por lo tanto, como un marcador específico de axones en crecimiento. Estudios con microscopía electrónica indican que GAP-43 se transporta predominantemente hacia los axones que sufren remodelación. Se desconoce la función específica de esta proteína en el proceso de crecimiento axonal y cómo se modifica su función al ser fosforilada por la proteinocinasa C. Por otra parte, GAP-43 no parece ser la única proteína sináptica vinculada al crecimiento axonal. Existen evidencias de que la proteína SNAP-25 también participa en el crecimiento axonal colateral [21] y otras como la sinapsina I, cuyo gen se activa sólo en el momento de establecer el contacto sináptico [22,23]. A pesar de esto, GAP-43 es un marcador esencial para el estudio experimental de la colateralización.

Otro aspecto que parece importante para la iniciación y desarrollo de la colateralización son las interacciones gliales. Como mencionamos anteriormente, las células gliales son necesarias para eliminar las terminales axónicas degeneradas. Existe una secuencia de activación glial que involucra primero a la microglía y luego incluye a los astrocitos. La respuesta microglial es evidente ya a las 24 horas de la lesión. La activación astrocítica únicamente es evidente dos días después, mientras que los primeros signos de colateralización se observan a los tres días. La activación microglial se mantiene durante cuatro semanas después de lesión y la astrocítica durante tres semanas [24]. Esta reacción no

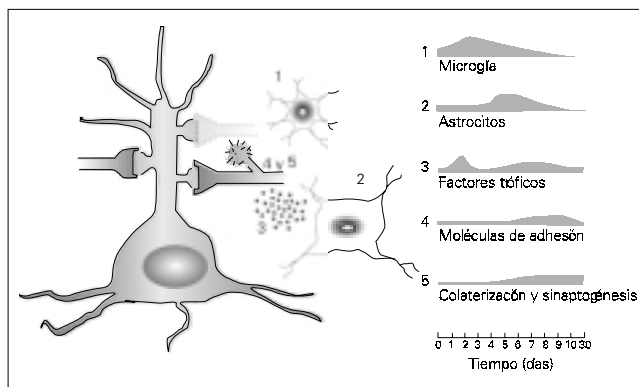


Figura 2. Mecanismos de colateralización. (1) La presencia de células dañadas atrae a la microglía, responsable principal de eliminar el detrito celular. Más tarde (2), se produce una reacción astrocítica que libera factores tróficos (3) estimuladores del crecimiento axonal colateral, el cual se acompaña de expresión de moléculas de adhesión (4) que guían y estabilizan las neuritas en crecimiento. El proceso culmina con la formación de nuevos contactos sinápticos (5).

incluye, sin embargo, a los linfocitos T [25] u otros componentes de la cohorte inmune (Fig. 2).

La función fagocítica corresponde predominantemente a la microglía, mientras que los astrocitos parecen responsables de la producción de factores tróficos que estimulan el crecimiento axonal. La lesión induce en los astrocitos la expresión de formas truncadas del receptor tirosinocinasa B (TrkB) que, se piensa, actúan como ‘presentadoras’ de neurotrofinas a los axones en crecimiento [26], y de moléculas de adhesión celular, como la NCAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*) [27-29] y la tenascina C [30], que participan en la guía de los axones en crecimiento hacia sus blancos y forman verdaderas ‘pistas’ de elongación [31-33].

El proceso de colateralización, seguido de la formación de nuevos contactos sinápticos, puede desempeñar un papel muy importante en la recuperación de funciones perdidas como consecuencia de lesión o en el retraso de la aparición de trastornos manifiestos en las enfermedades neurodegenerativas.

Si la colateralización es homotípica, su valor restaurativo resulta evidente, pero aun una colateralización heterotípica puede ser beneficiosa. Primero, porque la presencia de fibras aferentes es necesaria para el mantenimiento dendrítico; y, por otra parte, la colateralización heterotípica puede contribuir al equilibrio excitación-inhibición y con ello a una restauración parcial de la función neural.

En el modelo de lesión entorrinal antes citado, se ha descrito colateralización de fibras asociativas y comisurales (homotípica), así como de fibras colinérgicas septales o noradrenérgicas (heterotípica) [34,35]. Esto se expresa morfológicamente en la expansión del estrato molecular interno [36] y funcionalmente en la recuperación de funciones de memoria afectadas por la lesión [37].

También se han demostrado procesos de colateralización en otros modelos de desnervación hipocampal, como la lesión de fimbria-fórnix que interrumpe la aferencia colinérgica procedente del septum. En este modelo se produce un crecimiento heterotípico, principalmente noradrenérgico, y un crecimiento homotípico [38], reacción que, aunque está bien descrita en roedores, no parece tan importante en los primates [39].

Sinaptogénesis reactiva

El brote y extensión de nuevas ramas axónicas serían totalmente inútiles si no culminasen con la formación de nuevos contactos

sinápticos. La sinaptogénesis reactiva es parte insoluble de un solo proceso que comienza con la colateralización y concluye con la formación de nuevos contactos funcionales.

En el modelo de lesión entorrinal, se ha demostrado que la desnervación inicial conduce a la pérdida de más del 85% de las sinapsis en el estrato molecular, que es seguido por un período de sinaptogénesis acelerada [40,41]. El elemento presináptico es aportado por las colaterales axónicas crecidas como consecuencia de la desnervación [42]. Las nuevas sinapsis muestran, en un principio, una talla reducida de los elementos que la integran, similar a las de sinapsis recién formadas durante el período embrionario de sinaptogénesis. Con el paso del tiempo, el tamaño de los elementos sinápticos aumenta y adquiere características 'adultas' [40].

En este proceso de sinaptogénesis no sólo es importante la colateralización de los axones, sino que también las dendritas, que aportan el elemento post-sináptico, sufren modificaciones como consecuencia de la desnervación y participan activamente en el proceso de reconstitución.

En zonas como la corteza cerebelosa o el núcleo geniculado, donde no ocurren procesos de colateralización, las dendritas muestran dos tipos de respuesta a la desaferentización: un proceso de axonización, en el cual aparecen en las dendritas especializaciones presinápticas y formación de sinapsis dendrodendríticas; o, en su defecto, las dendritas sufren un proceso de atrofia gradual que conduce al incremento relativo de la densidad de innervación a expensas de los axones sobrevivientes, no colateralizados. Ambos fenómenos contribuyen a cierta recuperación funcional, a pesar de la ausencia de colateralización.

Los mecanismos dendríticos implicados en la sinaptogénesis reactiva no se conocen con detalle, aunque desde hace tiempo se sabe que ésta requiere una síntesis de proteínas activa [43]. En correspondencia, se ha demostrado la existencia de transporte dendrítico de ARN mensajero (p. ej., de la subunidad R1 del receptor NMDA) y un incremento notable de síntesis dendrítica de proteínas que sólo se manifiesta en las regiones desnervadas [44]. El transporte dendrítico de ARNm involucra también modestos incrementos de proteínas dendríticas de importancia funcional, como el de la proteína relacionada con microtúbulos 2 (MAP-2, del inglés *Microtubule Associated Protein*) y la proteinocinasa II dependiente de calcio-calmodulina (PK-II) [45].

La MAP-2 es una proteína regulada por fosforilación que sólo se localiza en las dendritas (a diferencia de tau que es exclusivamente axónica), forma parte del citoesqueleto dendrítico y podría tener un papel en el proceso de remodelación dendrítica [46,47].

Neurogénesis

La producción de nuevas células nerviosas en el cerebro adulto se ha demostrado en todas las clases de vertebrados [1]. En las aves se piensa que está directamente implicado en los procesos de maduración posnatal y en funciones estacionales como el canto [48,49]. En roedores se conocen dos áreas donde la neurogénesis se mantiene activa hasta edades muy avanzadas de la vida: la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales y el giro dentado del hipocampo [50,51].

Las células progenitoras son capaces de generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, y su diferenciación parece controlada por señales ambientales que incluyen al ácido retinoico, a la adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y factores tróficos. La depleción de serotonina reduce la producción de células nerviosas en el giro dentado y la ZSV [52], y lo mismo ocurre por deficiencia en hormonas tiroideas [53]. Por otra parte, las crisis epilépticas

aceleran la neurogénesis y la formación de circuitos aberrantes [54] que son importantes en la progresión del trastorno [55]. El establecimiento de circuitos aberrantes significa que las nuevas neuronas pueden formar sinapsis, a lo cual contribuye la expresión de moléculas de adhesión como la NCAM [56]. Un hallazgo interesante es el hecho de que ratas viejas que habitan en un ambiente complejo muestran un incremento de la neurogénesis [57]. Las células nerviosas recién formadas pueden migrar a regiones distantes [58], lo que añade un posible valor terapéutico a este interesante mecanismo.

Una comunicación reciente va más allá al proponer que neuronas ya diferenciadas pueden recuperar sus capacidades mitóticas si se colocan en un ambiente adecuado [59]. Se trata de un único estudio *in vitro* que debe ser confirmado, pero extraordinariamente provocativo.

Aunque no está resuelta la controversia sobre si existe neurogénesis en el cerebro adulto de los primates [60], es indudable que poder modular la formación de nuevas células nerviosas es una promesa de enormes potencialidades para la Neurología Restaurativa, tanto para la recuperación *in situ* de neuronas perdidas, como para el trasplante de células precursoras en zonas dañadas.

Plasticidad funcional

Plasticidad sináptica

Las sinapsis son especializaciones anatómicas y funcionales mediante las cuales la información, que circula en forma de pulsos eléctricos, es transferida de una neurona a otra. Las características funcionales de estas estructuras y los mecanismos de suma espacial y temporal que realizan las neuronas post-sinápticas son la base de las propiedades integradoras del sistema nervioso.

La importancia de las sinapsis en los procesos de almacenamiento de información se ha postulado desde la época de Ramón y Cajal y más recientemente en los trabajos de Hebb y Matthies [5,61-65]. Estos modelos 'conectivistas' de la memoria predicen cambios en la eficacia de la transmisión sináptica, en los circuitos neuronales implicados en la adquisición de nuevos contenidos de memoria. Atribuyen, por lo tanto, propiedades plásticas a las sinapsis y rompen con los conceptos primitivos que consideraban a las sinapsis inmutables en sus propiedades funcionales, como puntos de soldadura entre los componentes de un circuito eléctrico.

Formas de plasticidad

Las capacidades plásticas de las conexiones sinápticas pueden expresarse de formas diversas por su duración y por los mecanismos implicados [66].

Existen mecanismos que conducen a cambios transitorios, del orden de milisegundos a minutos, de la eficacia sináptica. La facilitación o inhibición por pulsos pareados y la llamada potenciación posttetánica son ejemplos de estas formas efímeras de plasticidad [67], que parecen depender de la acumulación de Ca^{2+} residual en la terminal presináptica [68]; asimismo, su duración es limitada por los mecanismos de tampón que reducen la concentración de este ion [69].

Sin embargo, existen formas mucho más duraderas de plasticidad sináptica. En 1973, se publicaron dos artículos simultáneos en el *Journal of Physiology* (Londres), en los que se describía un fenómeno de modificación a largo plazo de la eficacia de la transmisión sináptica [70,71]. Este fenómeno se ha llamado potenciación a largo plazo (LTP, del inglés *Long-Term Potentiation*) y se considera, hasta hoy, como el mejor modelo de cambio funcional en la conectividad sináptica dependiente de la

actividad. Desde su descubrimiento se le vinculó a los procesos de memoria, aunque en la actualidad se propone también como un mecanismo importante en la maduración funcional de las sinapsis y en los procesos de remodelación que conducen a la recuperación de funciones perdidas como consecuencia de lesiones o trastornos degenerativos.

La plasticidad sináptica a largo plazo puede también expresarse en una disminución de la eficacia en la transmisión. Si el cambio se produce en una población previamente potenciada, suele llamársele despotenciación, en otro caso se denomina depresión a largo plazo (LTD, del inglés *Long-Term Depression*). La LTP y la LTD pueden ocurrir en las mismas sinapsis dependiendo de la frecuencia de estimulación utilizada [72]. Frecuencias bajas, entre 1 y 5 Hz, conducen a LTD, mientras que frecuencias mayores de 25 Hz producen LTP [73]. En ambos casos se ha probado la participación de receptores de tipo NMDA [74] y corrientes de Ca^{2+} a la terminal post-sináptica. En el caso de la LTP, ello conduce a la activación de proteinocinasas, mientras que en la LTD, donde el incremento de Ca^{2+} es menor, se activan fosfatasa que tienen una función antagónica [75-77]. Aunque ambos fenómenos, en interacción dinámica, parecen implicados en los procesos de memoria [78], nos ocuparemos en lo sucesivo de la LTP cuya importancia funcional y mecanismos están mejor estudiados.

Mecanismos de la LTP. La LTP fue descrita inicialmente en el hipocampo. Si bien hoy sabemos que no es un fenómeno exclusivo de las sinapsis de esta estructura cerebral, la mayoría de los estudios acerca de los mecanismos de la LTP se han realizado en las sinapsis del giro dentado y de la región 1 del cuerno de Ammon (CA1). Por esa razón, describiremos a continuación los mecanismos de la LTP en estas poblaciones y después comentaremos la LTP en otras regiones del SNC.

Receptores glutamatérgicos. Existen dos tipos fundamentales de receptores glutamatérgicos. Los receptores ionotrópicos forman canales iónicos y son responsables de la despolarización de la membrana post-sináptica. En ellos se distinguen los de tipo AMPA, kainato y NMDA, según el nombre del agonista más afín. El otro tipo son los llamados receptores metabotrópicos, una familia de ocho miembros conocidos que —como su nombre indica— se relacionan con cambios metabólicos más que con conductancias iónicas [79,80]. Los receptores AMPA/kainato son los responsables de la transmisión sináptica normal, pues median corrientes de sodio que despolarizan la membrana post-sináptica. Sin embargo, cuando el nivel de despolarización alcanza un valor umbral en presencia de glutamato, se produce la activación de los receptores de tipo NMDA. Este ionóforo abre canales de Ca^{2+} y su activación es imprescindible para la inducción de la LTP [81,82] (Fig. 3). Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos también parecen implicados en la inducción de la LTP [83-85], aunque los resultados han sido contradictorios [86]. La entrada de Ca^{2+} parece ser el hecho decisivo. Los receptores AMPA son importantes porque posibilitan la activación NMDA, como indican estudios recientes en mutantes carentes de estos receptores [87], y también porque el resultado final de todos los procesos celulares implicados en la LTP podría ser el aumento en la densidad de estos receptores [88].

Papel del calcio. La entrada de calcio en la terminal post-sináptica es condición necesaria para iniciar los procesos de potenciación sináptica [89]. El ingreso de Ca^{2+} se realiza normalmente por los

ionóforos NMDA, aunque también puede lograrse por la vía de canales de activación lenta dependientes de voltaje (VDCC) [90]. Este ion, como segundo mensajero, media todas las formas de plasticidad sináptica a largo plazo, LTP y LTD. La diferencia parece depender de la cantidad de calcio que penetra y, por consiguiente, del incremento en su concentración intracelular [91,92]. Si el incremento sobrepasa un nivel umbral, lo que normalmente ocurre con estimulación de alta frecuencia, el Ca^{2+} conduce a la activación de proteinocinasas que son responsables, por una parte, de mantener transitoriamente el estado de respuesta incrementada y, por otra, de activar procesos de transcripción/traducción que conducen a la estabilización del cambio sináptico. Algunas de estas proteinocinasas pueden actuar sobre los reservorios de Ca^{2+} mitocondriales y del retículo endoplasmático y liberar calcio al citoplasma, lo cual contribuye a la elevación de la concentración intracelular de este ion.

Proteinocinasas. La adición de grupos fosfato a las proteínas es un importante mecanismo de regulación de su función. Esta función está a cargo de enzimas especiales conocidas como proteinocinasas. Existen dos grandes grupos de proteinocinasas según el residuo aminoacídico blanco de la fosforilación: las tirosinocinasas (como es el caso de los receptores de neurotrofinas) y las serina-treonina proteinocinasas. Aunque existen evidencias recientes que involucran a algunas tirosinocinasas en la LTP, su papel no está bien establecido. Nos referiremos, por lo tanto, a las tres serina-treonina proteinocinasas con funciones comprobadas en los procesos de plasticidad sináptica.

La PK-II es activada por iones de Ca^{2+} y calmodulina por lo que también es llamada Ca-CamK-II. La activación se produce por fosforilación del residuo de treonina en posición 286 y ello conduce a un mecanismo multiplicador por autofosforilación [93-96].

Inhibidores de la PK-II, como el calmidazolio, bloquean la LTP desde etapas tempranas (<30 minutos) [97]. Se han encontrado resultados coincidentes en ratones mutantes carentes de la subunidad alfa de la PK-II [98,99], lo que demuestra la importancia de una activación temprana de la PK-II para el mantenimiento de la LTP.

La PK-II es muy abundante en las densidades post-sinápticas y se relaciona con las subunidades NR-1 y NR-2B del receptor NMDA, una posición estratégica para su activación inmediata por el calcio que penetra a través de este ionóforo [100]. Este hecho coloca a esta enzima en la vecindad de su principal sustrato: el receptor AMPA, responsable de la despolarización post-sináptica y, por lo tanto, de la eficacia de la transmisión. De este modo, la PK-II puede mediar la potenciación de sinapsis glutamatérgicas, incrementando la conductancia de canales AMPA existentes en la membrana post-sináptica [101].

Otra serina-treonina cinasa implicada en la LTP es la proteinocinasa C (PKC). Esta proteinocinasa se activa por Ca^{2+} y diacilglicerol (DAG). El calcio penetra por los canales NMDA. La fuente de DAG implica la activación previa de fosfolipasas, que actúan sobre los lípidos de membrana liberando DAG e inositol-3-P (IP3). El IP3 puede incrementar la concentración citoplásmica de Ca^{2+} y activar su liberación desde almacenes intracelulares.

La importancia de la PKC para la LTP está bien establecida. La administración de bloqueadores de la PKC no afecta la inducción de la LTP; sin embargo, la eficacia sináptica retorna a su valor basal en aproximadamente dos horas [102-104]. Por otra parte, activadores de la PKC como los ésteres de forbol prolongan una LTP débil [105,106]. La PKC es fosforilada y activada de forma duradera

como la anisomicina, bloqueadores de la síntesis de estas macromoléculas, no afectan la inducción inicial del fenómeno plástico pero limitan su duración a unas 4-6 horas [130-132]. Dendritas separadas del soma desarrollan, pero no mantienen, la LTP [133]. Estos estudios dieron origen al concepto de que la LTP se desarrolla en fases dependientes de mecanismos moleculares diversos, como la memoria [134,135].

Ha resultado muy difícil identificar qué proteínas particulares son sintetizadas tras la inducción de la LTP [136,137], dada la multiplicidad de proteínas que son activadas como resultado de la activación nuclear. En una primera oleada, se activan proto-oncogenes (también conocidos como genes de respuesta inmediata) [138]; entre ellos se han identificado varios como el *zif-268*, la subunidad alfa de la PK-II, *c-fos*, *c-jun*, *jun B*, *jun D* y *krox-20* [139-142]. Los productos de muchos de estos proto-oncogenes, a su vez, constituyen factores de transcripción para otros genes estructurales. Tal es el caso de las proteínas Fos y Jun que se dimerizan para constituir el factor de transcripción AP-1. Ello conduce a una segunda oleada, más tardía, de síntesis de proteínas que también participan en los procesos de plasticidad. Se ha calculado que existen entre 500 y 1.000 genes relacionados con la plasticidad [143], lo que sin dudas dificulta la identificación de esos agentes. No obstante, trabajos recientes apuntan a un incremento en el número de receptores glutamatérgicos post-sinápticos [144], particularmente de tipo AMPA [145].

Un problema derivado de la relación LTP-síntesis de proteínas es su distribución. La LTP es específica y sólo las sinapsis activadas se potencian. ¿Cómo reconocen las proteínas responsables del cambio plástico aquellas sinapsis que fueron previamente activadas? Frey y Morris han demostrado recientemente que la inducción de la LTP en una sinapsis no sólo aumenta temporalmente su eficacia de transmisión por cambios locales (p. ej., fosforilación de receptores AMPA), sino que establece en ella una marca temporal que sirve de señal de identificación para las proteínas responsables del cambio duradero de conectividad (p. ej., inserción de nuevos receptores AMPA) [146,147]. La naturaleza molecular de la marca sináptica se investiga actualmente.

Cambios morfológicos. Los mecanismos antes citados explican la LTP en términos de modificaciones moleculares que conducen a cambios funcionales. Existen evidencias de que además, especialmente en fases más tardías (>8 horas), pueden aparecer cambios detectables en la morfología de las sinapsis que también podrían estar implicadas en la LTP.

Así, por ejemplo, se ha observado un aumento del número de sinapsis perforadas, con zonas de transmisión divididas que más tarde se convierten en espinas dendríticas dobles [148,149], las cuales, al parecer, representan un proceso de proliferación sináptica local. El incremento de espinas dendríticas cortas y gruesas después de la potenciación [150] podría ser expresión de este fenómeno.

La participación en la LTP de moléculas de adhesión, como la NCAM [27,151,152], que sirven de guía para el crecimiento axonal, o de proteínas presinápticas como la SNAP-25 [153,154] como parte de la intensa síntesis proteica relacionada con la LTP, son compatibles con la idea de que respuestas de diferenciación y proliferación puedan participar en la LTP [155].

Estos hallazgos permiten suponer que la sinaptogénesis podría ser la base de las fases más tardías de la LTP (días, semanas) [156]. La sucesión de mecanismos implicados en el sustento temporal de la LTP demuestra la estrecha imbricación de los mecanismos neuroplásticos. Comienza por cambios en el área funcional y culmina con procesos de crecimiento. En su aparente diversidad

y complejidad, este universo fenomenológico es uno, simple y parsimonioso.

Cambios presinápticos. Puede lograrse mayor eficacia sináptica mediante:

1. El aumento de la cantidad de neurotransmisor liberado por la terminal presináptica.
2. El aumento de la afinidad de los receptores post-sinápticos por el neurotransmisor.
3. El aumento de la densidad de los receptores post-sinápticos.

Los mecanismos descritos hasta ahora tienen lugar, y afectan, principalmente los componentes post-sinápticos, lo que no excluye la participación de elementos presinápticos.

Aunque existen evidencias de incrementos en la liberación de glutamato en la LTP [157-159], ésta no ha podido demostrarse en etapas tardías de la LTP. Evidencias indirectas, como el aumento de proteínas relacionadas con la fusión vesicular y la liberación del neurotransmisor, 5 horas después de la inducción de la LTP hablan en favor de esta hipótesis [160]. Relacionado con ello se encuentra el hecho de que la LTP aumenta la confiabilidad de la transmisión sináptica en el hipocampo [161], que es normalmente poco fiable porque algunos potenciales de acción no provocan liberación de neurotransmisor.

El componente presináptico de la LTP requiere, sin embargo, la activación de las neuronas post-sinápticas para producirse. Se ha planteado que la neurona post-sináptica libera algún mensajero que difunde retrógradamente hasta la terminal presináptica y allí provoca los cambios mencionados. Este mensajero hipotético no ha sido identificado y se han propuesto diversos candidatos, entre ellos la adenosina [162], el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés, *Brain Derived Neurotrophic Factor*) [163] el óxido nítrico y el monóxido de carbono [164-166], el factor activador de plaquetas [167] y el ácido araquidónico [168].

Interacciones heterosinápticas. Para inducir una LTP duradera se requieren estímulos intensos y de alta frecuencia que provoquen la activación simultánea de un gran número de aferentes glutamatérgicas. Este ha sido uno de los argumentos más fuertes en contra de la LTP como mecanismo fisiológico de plasticidad sináptica. Ello, unido al hecho antes citado de que algunas cinasas implicadas en la LTP no parecen ser activadas eficazmente por la vía de los receptores NMDA, ha concedido relevancia al posible papel cooperativo de otras sinapsis en el desarrollo y mantenimiento de la LTP.

Existen evidencias de que, en efecto, la LTP puede ser modulada por sinapsis no glutamatérgicas con efectos metabotrópicos [169,170].

La privación del hipocampo de aferentes colinérgicos bloquea la LTP en el giro dentado [171,172] y el trasplante de tejido fetal colinérgico a esos animales restaura la LTP [173]. La inducción de la LTP es facilitada durante la actividad theta en el hipocampo por un ritmo colinérgico [174,175]. La administración de agonistas muscarínicos es capaz de inducir una potenciación que se desarrolla lentamente, y mimetiza las fases tardías de la LTP [176,177]. Los receptores muscarínicos, relacionados con la proteína G, promueven la activación de proteinocinasas que actúan sinérgicamente con los mecanismos dependientes de NMDA en los procesos de plasticidad sináptica [178].

La administración de antagonistas dopaminérgicos bloquea las fases tardías de la LTP [179,180]. La administración de agonistas, por el contrario, induce una potenciación retrasada que también

depende de la síntesis de proteínas [181]. Asimismo, en este caso, la dopamina parece actuar a través de cinasas como la PKA [119].

La depleción de sodio afecta la LTP en el giro dentado del hipocampo [182,183] y viceversa, la administración de sodio induce una potenciación lenta, similar a la descrita para la acetilcolina y dopamina, que es bloqueada por inhibidores de la síntesis de proteínas [184]. Estas evidencias sostienen la hipótesis de que la sodio ejerce una acción moduladora sobre los procesos de plasticidad sináptica [185].

Otras aminas biógenas como la serotonina [186,187] o la histamina [188] también muestran efectos moduladores sobre la LTP.

Todas estas aferencias, colinérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas, etc., ejercen sus efectos a través de la PKA [170]. De este modo, la activación de aferentes glutamatérgicas de origen cortical (instructivas) induce procesos de plasticidad en el hipocampo que son facilitados por aferentes de origen subcortical (moduladores); un posible ejemplo de cómo interactúan, a nivel celular, el intelecto y las emociones.

Interacción amígdala-hipocampo. Una manifestación de lo anteriormente comentado es la interacción entre la amígdala y el hipocampo en la LTP.

La amígdala es una estructura del sistema límbico que constituye el sustrato neurológico de las emociones [189] y de la memoria emotiva [190,191]. También se ha demostrado que modula el almacenamiento de memoria en otras estructuras cerebrales como el hipocampo [192].

En el ámbito funcional, la estimulación de la amígdala favorece la inducción de la LTP en el hipocampo [193,194]. Recientemente, hemos demostrado que también la fase de mantenimiento tardía de la LTP se beneficia de la estimulación de la amígdala. Este efecto fue bloqueado por antagonistas muscarínicos y noradrenérgicos y por lesión de la fimbria-fórnix, lo que sugiere una mediación del septum en esta acción (Frey, Bergado et al [remetido]; Jas, Almaguer et al [en prensa]). De este modo, una LTP débil y de corta duración, inducida por la estimulación de las aferencias glutamatérgicas, puede ser convertida en una LTP fuerte y duradera por coactivación, dentro de una ventana temporal, de la amígdala. Este modelo funcional explica, en el ámbito celular, las relaciones amígdala-hipocampo en la memoria y la forma en que los factores emocionales-motivacionales influyen en ella.

Plasticidad sináptica y memoria. Se ha considerado a la LTP no sólo como una forma de plasticidad sináptica, sino también como un modelo celular de memoria [195]. Realmente, no existe una prueba definitiva y concluyente [196], pero muchas evidencias coinciden en indicar que dicha relación es verdadera.

Para demostrar que la LTP es un mecanismo celular de memoria se han intentado diversas estrategias. Una de ellas, la saturación, se basa en el siguiente razonamiento: si la LTP es la base funcional de la memoria, inducir una LTP saturada en el hipocampo debe impedir la adquisición de nuevos contenidos de memoria. Los resultados han sido contradictorios [197-199]. La debilidad fundamental de este enfoque es que nada asegura que las sinapsis en estudio estén necesariamente implicadas en el modelo de aprendizaje utilizado. Una aproximación correlacional ha sido, hasta ahora, más fructífera; utilizando la estimulación de la vía perforante como estímulo condicionado en una prueba de evitación activa, se encontraron cambios sinápticos similares a la LTP sólo en aquellos animales que aprenden bien la prueba [200].

Otras evidencias señalan que los receptores de tipo NMDA, cuya importancia para la inducción de la LTP ya hemos comen-

tado, también participan en los procesos de adquisición de nuevos contenidos de memoria [201-203]. Asimismo, la PK-II también interviene en la formación de nuevos trazos de memoria, según demuestran los resultados de trabajos con mutantes deficientes de esta enzima [204]. Finalmente, se han encontrado cambios en la morfología de las sinapsis hipocampales, similares a los que ocurren en la LTP después del entrenamiento [205].

Estas coincidencias entre los mecanismos de la memoria y la plasticidad sináptica sustentan la convicción de que existe una relación funcional entre ambos procesos y validan los modelos conectivistas de aprendizaje.

Plasticidad funcional en otras regiones cerebrales. Los mecanismos de plasticidad sináptica funcional que acabamos de describir en el hipocampo no son exclusivos de esta estructura. Fenómenos de tipo LTP o LTD se han documentado experimentalmente en otras regiones del SNC.

Plasticidad cortical. El estudio de potenciales de campo inducidos por estimulación de la sustancia blanca subyacente ha demostrado LTP en diversas regiones corticales [206].

Las neuronas en la corteza muestran dos patrones de organización; un patrón laminar clásico que queda determinado prenatalmente y una organización funcional de tipo columnar que se desarrolla posnatalmente a partir de la estimulación que recibe [207] según la experiencia particular del individuo.

Los estudios en la corteza visual han documentado la importancia de procesos plásticos en el desarrollo de las capacidades funcionales de este sistema [208]. Mecanismos similares operan en otras áreas como la corteza somatosensorial y motora [209,210], auditiva [211,212] y áreas de asociación [213,214]. Las sinapsis talamocorticales e intracorticales que se establecen durante la embriogénesis son funcionalmente inmaduras, tal vez silentes, y su maduración dependiente de la estimulación parece implicar mecanismos similares, si no idénticos, a los descritos en la LTP hipocampal.

La activación de receptores NMDA y metabotrópicos [213,214], la entrada de Ca^{2+} [215], la activación de proteinocinasas [216] y de factores de transcripción de proto-oncogenes [217], seguida de la síntesis de proteínas funcionales [218] y, a más largo plazo, cambios morfológicos en las espinas dendríticas y formación de nuevas sinapsis [210], forman parte de la cadena funcional de la plasticidad cortical. A estas coincidencias se añade que los procesos de plasticidad cortical también son modulados heterosinápticamente por aferencias subcorticales [219].

El desarrollo de remodelaciones neuroplásticas puede modificar la representación cortical de funciones. Por ejemplo, la región ectosilviana de la corteza de asociación parietal es un área de relación polimodal con regiones visuales, auditivas y somatosensoriales. Tras la deprivación visual bilateral, la representación visual ectosilviana es 'tomada' por aferencias de las otras modalidades [220].

Pero también las sinapsis corticales muestran formas de plasticidad sináptica, incluyendo, además de LTP, la LTD e interacciones a corto plazo [209]. Estas pueden intervenir en la recuperación de funciones perdidas por daño o degeneración sin que, necesariamente, se produzcan modificaciones importantes en la cartografía cerebral de esas funciones [221].

En un interesante estudio se comprobó que la reorganización de la corteza auditiva por estímulos acústicos se potenciaba de forma significativa cuando se apareaba con estimulación eléctrica del núcleo basal magnocelular, proveedor de inervación colinérgica a la corteza [222]. Ello indica que los mecanismos de plasticidad cortical,

tal como describimos para la LTP hipocampal, son también modulables por señales metabotrópicas subcorticales; una analogía que confirma la universalidad de los mecanismos de neuroplasticidad.

Las capacidades plásticas corticales disminuyen con la edad, sobre todo en las áreas cerebrales primarias, pero siempre se conserva algún grado de plasticidad, especialmente en las áreas asociativas [223]. Al margen de las implicaciones terapéuticas de este hecho, esta diferencia podría contribuir a resolver la vieja disputa entre localizacionistas y antilocalizacionistas [224].

El cierre aparente de las capacidades neuroplásticas corticales ha dado origen al concepto de los períodos críticos del desarrollo después de los cuales se pierde la posibilidad de modificación funcional. Los períodos críticos no son absolutos y pueden reabrirse cuando se activan mecanismos neuroplásticos. Aunque no se conocen con exactitud los agentes moduladores, existen evidencias de que los receptores glutamatérgicos post-sinápticos también son importantes en esta función [225].

El estudio de los determinantes celulares y moleculares de los períodos críticos es un objetivo importante de la Neurología Restaurativa.

Plasticidad en otras estructuras. También se ha descrito LTP en la amígdala [226]. La estimulación eléctrica de núcleos talámicos produce potenciales evocados en la región lateral de la amígdala [227]; esta aferencia desarrolla una LTP [228] relacionada con el desarrollo de reacciones de miedo condicionado [229] y podría constituir la base de una memoria emocional. La proyección del hipocampo a la amígdala es potenciada por mecanismos dependientes de NMDA [230].

En el cerebelo se han descrito fenómenos plásticos de tipo LTD relacionados con el aprendizaje motor [231] dependientes de receptores metabotrópicos [232] y que pueden conducir a cambios morfológicos en las dendritas de las células estrelladas [233].

La LTP constituye la forma normal de plasticidad dependiente del uso en el estriado [234], en el accumbens (donde depende de receptores NMDA) [235,236] y en la médula espinal [237,238].

Sinapsis silentes

La existencia de sinapsis no funcionales, llamadas sinapsis silentes, se ha demostrado en especies tan lejanas como peces y mamíferos [239,240]. Las sinapsis silentes representan una reserva funcional que puede ser importante para la expresión de fenómenos neuroplásticos [239].

Estudios recientes han demostrado que, en el hipocampo, estas sinapsis sólo expresan receptores NMDA, circunstancia que las hace no funcionales a los valores normales de potencial de membrana en reposo [240]. Su conversión en sinapsis activas implica la aparición de receptores AMPA funcionales, bien por síntesis *de novo* o por alguna modificación molecular que los capacita [240,241]. La activación repetitiva, tal como ocurre en la inducción de la LTP, desencadena este proceso. De modo que la LTP puede ser considerada como un mecanismo de maduración sináptica [241,242], tanto en el adulto como durante la ontogénesis [243]. Takumi et al [244] han calculado que en la región CA1 del hipocampo adulto aproximadamente el 25% son sinapsis silentes y que la coexpresión de receptores NMDA y AMPA se relaciona con un aumento del tamaño de la densidad post-sináptica, correspondiendo a un cambio funcional.

La existencia de sinapsis silentes y su maduración por incorporación de receptores AMPA, mediada por activación repetitiva de NMDA, también ha sido demostrada en la corteza cerebral [245].

El mecanismo de activación de sinapsis silentes muestra similitudes llamativas con la LTP. Ambas comienzan con la activación de receptores NMDA y terminan (¿terminan?) con la incorporación de receptores AMPA a la membrana [156]. En qué medida la activación de sinapsis silentes podría ser parte del fenómeno de potenciación sináptica es una pregunta razonable que deberá resolverse en el futuro. Lo que queremos resaltar es el hecho de que parece existir un *continuum* de modificaciones, desde sutiles cambios de eficacia sináptica hasta la formación de nuevas sinapsis, pasando por la activación de contactos silentes, sustentados por mecanismos moleculares comunes. Esta simplicidad dentro de la aparente complejidad es uno de los fundamentos teóricos de la esperanza de lograr, en breve plazo, una comprensión de los fenómenos neuroplásticos que permita dirigirlos con éxito en el marco de nuevos esquemas terapéuticos y neurorestaurativos.

Universalidad de los mecanismos de plasticidad

Los mecanismos de neuroplasticidad en adultos son, en esencia, idénticos a los que ocurren durante el desarrollo embrionario del SNC y operan en especies tan lejanas como moluscos y ratas. La conservación ontogenética y filogenética de los mecanismos de neuroplasticidad es una prueba de su valor adaptativo.

Estudios recientes sobre las moléculas de reconocimiento neuronal han revelado funciones similares para estas moléculas durante el desarrollo embrionario y la plasticidad en el adulto [246]. La diferencia fundamental estriba en que durante la primera se establece la circuitería nerviosa, vías y blancos, que es común a todos los miembros de una especie; mientras la segunda garantiza el desarrollo fino de patrones funcionales altamente precisos [247], individualizados según la experiencia particular de cada sujeto.

Desde el punto de vista filogenético se descubren cada día nuevas coincidencias.

En *Aplysia californica*, un molusco, existe LTP [248] que es dependiente de la síntesis de proteínas [249] y está relacionada con la adquisición de reacciones condicionadas simples [250], que son las formas de aprendizaje presentes en estos animales.

La mosca *Drosophila melanogaster* es capaz de aprender y desarrollar procesos neuroplásticos que son mediados por PK-II [251] y AMPc [252].

Finalmente, la universalidad de los mecanismos de plasticidad también se expresa en la identidad de los mismos en regiones diferentes del SNC, como el hipocampo y la corteza [253]. La naturaleza es parsimoniosa y no desdénia mecanismos eficaces por antiguos que sean.

Envejecimiento

Envejecer no es una enfermedad, sin embargo, en el proceso de envejecimiento normal se descubren cambios en las capacidades neuroplásticas que pueden estar relacionadas con las afectaciones de memoria que caracterizan al anciano.

Las ratas viejas aprenden lentamente y olvidan de manera rápida, posiblemente debido al deterioro de sus capacidades neuroplásticas [254]. De forma coincidente, en estos animales la LTP se desarrolla lentamente [255] y decae con rapidez [256,257]. También la LTD se encuentra afectada [258]. El deterioro de estas capacidades obedece, al menos en parte, a déficit en los mecanismos moleculares que los sustentan [259].

También la plasticidad por crecimiento se afecta por el envejecimiento. La colateralización de fibras comisurales y de asociación en el giro dentado, posterior a una lesión de corteza entorrinal está disminuida en ratas viejas [260], así como la colateralización

Tabla II. Factores neurotróficos. La muestra no pretende ser exhaustiva, pues tan sólo recoge una selección de algunos factores proteicos con acción neurotrófica probada. Los grupos o familias de factores tróficos se definen según el grado de homología estructural de sus miembros. Nótese que en todos los casos el mecanismo de acción implica receptores de membrana específicos para cada factor y fosforilación de tirosina (mediada por el propio receptor o por moléculas relacionadas) y la activación de cascadas celulares del tipo MAP-cinasa (una serina-treonina cinasa) y otras con actividad de regulación nuclear. (Se han mantenido las siglas en inglés, impuestas por el uso).

Grupo	Siglas	Nombre	Receptores y cascadas
Neurotrofinas	NGF	Factor de crecimiento nervioso	Tirosinocinasas unidas a membrana (Trk), MAP-cinasa y otros reguladores nucleares
	BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro	
	NT-3	Neurotrofina 3	
	NT-4/5	Neurotrofina 4/5	
	NT-6	Neurotrofina 6	
Factores hematopoyéticos	CNTF	Factor neurotrófico ciliar	Receptores de membrana sin actividad enzimática intrínseca (CNTF-R α) que atraen a tirosinocinasas solubles, MAP-cinasas y otros reguladores nucleares
	GDNF	Factor neurotrófico derivado de la glía	
Factores de crecimiento	EGF	Factor de crecimiento epidérmico	Tirosinocinasas unidas a membrana (EGFR), MAP-cinasa y otros reguladores nucleares
	FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos	
	TGF	Factor de crecimiento transformante	
	TNF	Factor de necrosis tumoral	
	PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	
	IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina	

de fibras simpáticas en la misma región, consecutiva a lesión de la fimbria-formix [261], aunque las fibras colinérgicas septales parecen conservar cierta capacidad de respuesta [38].

La reducción no es absoluta. En ratas viejas no lesionadas se observa una expansión discreta del tercio interno del estrato molecular por colateralización [262].

Enfermedades neurodegenerativas

Los déficit de memoria son más graves en desviaciones patológicas del proceso de envejecimiento, como la demencia de Alzheimer. Las causas de la enfermedad no son conocidas, como tampoco sus consecuencias funcionales, pero entre las hipótesis emitidas algunas atribuyen el deterioro cognitivo a una pérdida de plasticidad [263]. Ratonos mutantes para la ApoE muestran una plasticidad sináptica alterada en el hipocampo [264] al igual que animales deficientes en proteína precursora del amiloide [265,266]. Se ha sugerido que la presencia de neuritas anormales en las placas seniles son el resultado de intentos regenerativos fallidos [267].

Otras entidades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington también se vinculan a formas alteradas de plasticidad [268,269]. Ratonos portadores de la forma mutada del gen para la huntingtina muestran una reducción significativa de la LTP [270].

Epilepsia

La neuroplasticidad puede relacionarse con procesos patológicos no solo por defecto. La epilepsia es el ejemplo mejor caracterizado de cómo procesos de plasticidad excesivos y aberrantes pueden afectar la función normal del SNC.

Las crisis epilépticas provocan muerte neuronal por apoptosis

y necrosis que es seguida, en las neuronas que sobreviven, por el desencadenamiento de fenómenos plásticos [271].

Tras crisis epileptógenas en el giro dentado, se produce una extensión y colateralización axonal de las neuronas principales [272] que se expresa por aumentos en la expresión de GAP-43 [18,273] y otros marcadores de crecimiento axonal [274] y dendrítico [275]. Los axones en crecimiento son guiados por moléculas de adhesión de tipo NCAM [276,277].

El crecimiento axonal se dirige fundamentalmente, en forma recurrente, al tercio interno del estrato molecular [278] donde se establecen sinapsis excitatorias, incluso autapsis, que son responsables del estado de hiperexcitabilidad [279-282]. Como ocurre en otros casos de sinaptogénesis reactiva, también se producen cambios en las dendritas y espinas dendríticas que reciben las colaterales recurrentes [283,284].

Esta misma secuencia de acontecimientos se manifiesta en la región CA1 con idénticos resultados [282]. Fenómenos de este tipo ocurren desde etapas tempranas del desarrollo posnatal [285] y existen buenas razones para creer que están realmente implicadas en la epileptogénesis en humanos [286-289].

FACTORES EPIGENÉTICOS MODULADORES DE LA PLASTICIDAD

Los mecanismos de neuroplasticidad pueden contribuir, de modo notable, a la recuperación de funciones nerviosas. La pregunta que se deriva es: ¿cómo podemos estimular, modular y controlar los procesos neuroplásticos para lograr una mejoría más completa? Existe una variada gama de agentes que pueden modificar, de alguna manera, los procesos de neuroplasticidad; aprender a uti-

lizarlos adecuadamente es una de las tareas más importantes de la Neurología Restaurativa.

Factores neurotróficos

Desde el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *Nerve Growth Factor*) la relación de moléculas proteicas de origen natural, capaces de estimular y promover la supervivencia y desarrollo de las células nerviosas ha crecido continuamente. Hoy, además de las neurotrofinas propiamente dichas, se conocen una variada gama de moléculas con capacidades neurotróficas (Tabla II). Estos factores neurotróficos se agrupan en familias según el grado de homología molecular de sus miembros y el tipo de receptor que utilizan para lograr sus efectos tróficos, y muestran un alto grado de conservación filogenética [290], una evidencia evolutiva de su importancia.

La hipótesis neurotrófica atribuye a estos factores una acción principal en la supervivencia de las neuronas. De acuerdo con esta concepción, los factores neurotróficos producidos por el blanco son captados por las terminales presinápticas y transportados retrógradamente por las neuronas. El suministro continuo de un factor neurotrófico específico resulta imprescindible para mantener la vida y expresión fenotípica de las neuronas [291,292]. Esto parece particularmente importante durante el desarrollo, período en el cual un gran número de neuronas muere por apoptosis, aparentemente porque no pudieron proveerse de una cantidad suficiente de factor trófico [293].

Los factores tróficos ejercen sus efectos a través de receptores de membrana que conectan con diferentes cascadas moleculares intracelulares, como la MAP-cinasa, la PKC y la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3-K), capaces de modificar la expresión génica y la síntesis de proteínas (Fig. 4) [294-296]. Ello, a su vez, les capacita para inducir y modular los procesos de neuroplasticidad por crecimiento o funcional. Otros factores con acción neurotrófica, como los factores de crecimiento (EGF, FGF, PDGF e IGF), a través de receptores diferentes, activan las mismas cascadas y pueden ejercer, por lo tanto, acciones similares a las de las neurotrofinas [296].

La producción de factores tróficos en el hipocampo puede ser inducida por crisis epilépticas provocadas [297] o por estímulos inductores de LTP [298-300]. Por otra parte, la administración de algunos factores tróficos, en particular el BDNF, es capaz de inducir potenciación sináptica de tipo LTP [301], lo cual se ha visto reforzado por estudios posteriores con mutantes BDNF(-) [302-304] y otros paradigmas experimentales [305,306]. Los mecanismos de esta LTP inducida por neurotrofinas dependen de la fosforilación de receptores NMDA [307], la activación de proteinocinasas [308,309] y la síntesis de proteínas [156,310], sin olvidar el papel de hipotético mensajero retrógrado en la inducción de cambios presinápticos. En este sitio también el mecanismo involucra fosforilación mediada por MAP-cinasa [309].

Las neurotrofinas también pueden sustentar procesos de plasticidad sináptica indirectamente y reforzar la influencia de aferentes no glutamatérgicas moduladoras de la LTP [255,311].

Los factores tróficos tienen un papel importante en los procesos de plasticidad cortical que conducen a la maduración funcional—dependiente de la experiencia—de las conexiones talamocorticales; ello ha sido bien estudiado en el sistema visual [312-314] y en el somatosensorial [315]. Por esa razón, se les confiere importancia especial en la determinación de los períodos críticos del desarrollo [316].

El BDNF y el NGF potencian la transmisión excitadora en la

corteza visual [317] y la LTP de estas conexiones sinápticas [318]. Se ha propuesto que la actividad visual incrementa la síntesis de BDNF por activación de promotores específicos y esto, a su vez, conduce a elevar la eficacia de la transmisión por mecanismos dependientes de NMDA [319]. Sin embargo, aunque los efectos de las neurotrofinas exógenas son dramáticos, su acción en condiciones fisiológicas es aún dudosa [320].

Evidencias experimentales sugieren una acción neuroprotectora de las neurotrofinas ante distintos insultos que comprometen la integridad y supervivencia de las neuronas, mediante la activación de sistemas enzimáticos implicados en la defensa celular [321-325].

Por todas estas razones, los factores neurotróficos han sido, durante más de una década, la gran esperanza para encontrar un tratamiento efectivo que combatiera las devastadoras consecuencias de las enfermedades neurodegenerativas. Su uso, avalado por experiencias en modelos animales, se ha propuesto para el tratamiento de la demencia de Alzheimer [255,300,311,326-328], la enfermedad de Parkinson [329-331], la esclerosis lateral amiotrófica [332,333] y la corea de Huntington [334], entre otras.

Pero dichas esperanzas no han sido satisfechas por muchas razones. La diversidad de factores con acción neurotrófica específica dificulta encontrar el más adecuado para una población neuronal dada. En la actualidad, se conocen más 20 factores tróficos capaces de sustentar a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra* [329]. ¿Cuál de ellos, o combinación de ellos, es más eficaz? El panorama se complica aún más si consideramos que la sensibilidad a los factores tróficos varía en diferentes etapas del desarrollo, fenómeno conocido como conmutación neurotrófica (*neurotrophin switching*) [335]. En aquellos casos en que la sensibilidad a un factor trófico está demostrada, faltan estudios sistemáticos de dosis-respuesta, lo cual es importante para evitar o minimizar efectos secundarios y porque el propio efecto del factor trófico puede variar, incluso invertirse, dependiendo de la dosis. Por ejemplo, el exceso de BDNF tiene efectos proconvulsivos en regiones límbicas [336] y altas concentraciones de NGF detienen el crecimiento neurítico en neuronas periféricas [337]. Finalmente, comienza a comprenderse que el tipo de efecto trófico de un agente puede modificarse dependiendo de factores ambientales. La inhibición de la fosfolipasa- γ convierte al NGF, un antimitógeno clásico, en un factor mitogénico [338]; otro ejemplo, el BDNF y la NT-4/5 protegen a las células de Purkinje aisladas en cultivo, pero el efecto se invierte si se añaden células granulares [156].

Pero el pecado original de los factores tróficos sigue siendo su naturaleza proteica y, por lo tanto, su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. La implantación de células manipuladas genéticamente para producir una neurotrófica [332,334,339-343], o el uso de moléculas modificadas para aumentar su permeabilidad en la barrera hematoencefálica [344], han sido las alternativas más favorecidas.

En menor medida se ha intentado el uso de agentes periféricos que estimulen la producción intracerebral de factores tróficos, aunque algunas evidencias sugieren que agentes químicos [345-348] o fisiológicos (la actividad física) [349] y el estrés [350], pueden tener efectos moduladores de la producción endógena de factores tróficos.

En consecuencia, los ensayos clínicos han sido escasos y sus resultados poco prometedores [351]. Muchas preguntas y factores técnicos deben resolverse antes de que la promesa del uso farmacológico de los factores tróficos se convierta en realidad.

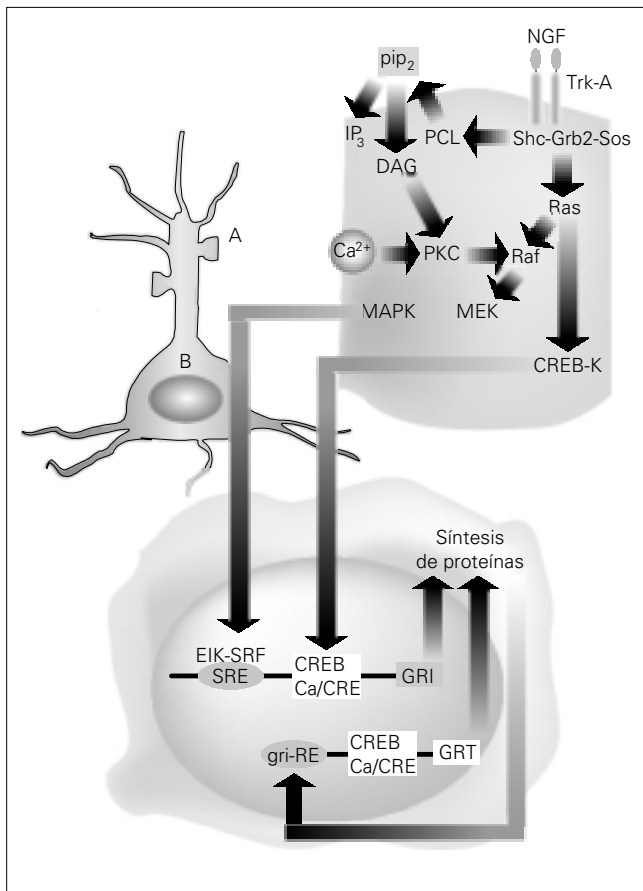


Figura 4. Mecanismo de acción de las neurotrofinas. a) La unión del factor de crecimiento nervioso al receptor tirosinocinasa A provoca su dimerización y autofosforilación en residuos de tirosina. Ello promueve la formación de un complejo tetramérico compuesto además por la proteína Shc fosforilada, el Grb2 y SoS que, de esta forma, son capaces de activar a Ras, una proteína G pequeña, por intercambio de GDP por GTP. En su forma activa, Ras atrae a Raf, una serina-treonina proteinocinasa, hacia la membrana, lo que provoca su activación. Otras serina-treonina cinasas son activadas secuencialmente por fosforilación (MEK, MAPK). Otras cascadas enzimáticas cooperan o complementan la anterior. La activación de la fosfolipasa C conduce a la de proteinocinasa C, que tiene a Raf entre sus sustratos. Por otra parte, Ras puede conducir, indirectamente, a la activación de CREB, un factor de transcripción cooperativo tanto para los genes de respuesta inmediata como para los genes de respuesta tardía. b) Eventos nucleares: la cinasa de la proteína relacionada con microtúbulos y la CREB-K se translocan al núcleo donde activan factores de transcripción de genes de activación inmediata. Los productos de estos genes (gri) son, a su vez, potentes factores de transcripción para genes estructurales de respuesta tardía. Las proteínas sintetizadas son responsables finales de los procesos de crecimiento y diferenciación inducidos por las neurotrofinas. NGF: factor de crecimiento nervioso; Trk-A: tirosinocinasa A, receptor de NGF; Shc: Src homology and collagen; Grb2: Growth factor receptor-bound protein 2; SoS: Son of Sevenless; Ras: proteína G pequeña relacionada con la membrana; Raf: serina-treonina proteinocinasa; MEK: cinasa de MAPK; MAPK: cinasa de proteína relacionada con microtúbulos (MAP, Microtubule Associated Protein); PLC: fosfolipasa C; pip₂: fosfolípidos de membrana; IP₃: inositol-3-fosfato; DAG: diacilglicerol; SRF: Serum Response Factor; Elk: factor de transcripción; SRE: Serum Response Element; CREB: cAMP Regulatory Element-Binding protein; Ca/CRE: Calcium and CREB Response Element; GRI: genes de respuesta inmediata; gri-RE: elemento de respuesta a los genes de respuesta inmediata; GRT: genes de respuesta tardía.

Soporte metabólico

Todos los procesos de neuroplasticidad descritos, tanto los que implican crecimiento como aquellos que tienen un carácter más funcional, implican procesos de remodelación que demandan síntesis de nuevas macromoléculas: proteínas, glicoproteínas y glicolípidos. Teóricamente, es posible que la disponibilidad limitada

de algunos precursores biosintéticos reduzca las potencialidades neuroplásticas. Revisaremos algunos de estos precursores y las evidencias que les confieren atractivo como potenciadores de neuroplasticidad.

Ácido orótico

El ácido orótico es una sustancia natural, precursora de nucleótidos de pirimidina (UMP y CMP). Las concentraciones de pirimidinonucleótidos en el cerebro de los animales adultos son muy bajas [352], lo cual podría limitar la síntesis de macromoléculas (ARN, proteínas, glicoproteínas y glicolípidos) necesarias para la expresión de procesos neuroplásticos.

Estudios *in vitro* han demostrado que una mayor provisión de nucleótidos de pirimidina estimula el desarrollo de neuroblastos [353,354]. De la misma forma, el ácido orótico acelera el crecimiento neurítico [355,356], la migración y diferenciación neuronal [357] y el desarrollo mitocondrial de las neuronas en cultivo [358].

La administración de ácido orótico favorece los procesos neuroplásticos que subyacen en el aprendizaje [359], hecho que favorece particularmente a los animales viejos [360] o pobremente capacitados [361]. Estudios complementarios demostraron que el aprendizaje realmente acelera la síntesis macromolecular y que el ácido orótico favorece estos procesos [362].

Por otra parte, el ácido orótico también beneficia la expresión de procesos de plasticidad sináptica como la LTP [361,363-365].

Dos estudios recientes sugieren que el ácido orótico podría también tener un papel neuroprotector [366,367] en modelos de lesión isquémica del SNC, circunstancia que añade interés al estudio de la posible función de esta sustancia en los procesos de neuroplasticidad, sobre todo si consideramos que esta sustancia posee efectos cardiovasculares que mejoran la tolerancia al ejercicio [368,369] y reducen el daño vascular aterosclerótico [370].

Gangliósidos

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos anfífilicos que contienen ácido siálico y se encuentran en grandes concentraciones en las membranas sinápticas [371].

In vitro los gangliósidos muestran efectos neuronotróficos, neuritogénicos [261] y neuroprotectores [372], por lo que se consideró que podrían ser beneficiosos en los procesos de reparación nerviosa central y periférica [373,374].

La administración de algunos gangliósidos mejora la memoria [375] y la LTP en animales de experimentación [376], aunque este hecho ha sido cuestionado por resultados posteriores [377]. Su administración en modelos animales mostró efectos neuroprotectores sobre neuronas dopaminérgicas nigrales, colinérgicas septales, así como serotoninérgicas y noradrenérgicas del tallo cerebral [378], tal vez las poblaciones moduladoras más importantes en la Neuropatología actual.

Los gangliósidos pueden administrarse por vía sistémica, pero no oral, pues son destruidos en el tracto digestivo. Se ha medido que sólo el 1-3% de la dosis administrada alcanza el cerebro, aunque en condiciones de trauma, la ruptura de barrera puede aumentar esta proporción [378].

Los estudios clínicos realizados no han confirmado estas expectativas [379]. A pesar de ello, los gangliósidos siguen siendo un grupo interesante por sus propiedades, aunque se requieren estudios moleculares y metabólicos [380] más profundos para una mejor evaluación de su uso como moduladores de neuroplasticidad.

Esteroides

Las hormonas esteroideas incluyen hormonas sexuales, glucocorticoides y mineralocorticoides. El mecanismo clásico de acción de estas hormonas se basa en su interacción con un receptor proteico intranuclear que desenmascara su región de unión al ADN y promueve la transcripción y síntesis de proteínas. Las hormonas esteroideas, por sus propiedades físico-químicas, atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y la membrana plasmática. Sin embargo, en el cerebro, añaden a su mecanismo clásico de acción genómica efectos extragenómicos que parecen depender de receptores de membrana [381]. Existen receptores nucleares clásicos para los estrógenos en muchas zonas del sistema límbico como el hipocampo y el hipotálamo [382], aunque para su acción neuroplástica los estrógenos requieren la cooperación de receptores de membrana, entre los que se han invocado el receptor IGF-I [383] y los receptores NMDA [381,384].

Los estrógenos tienen efectos neuritogénicos que en algunas células se restringe a los axones [385]; no obstante, su acción más prominente en el hipocampo parece ser el aumento en la densidad de espinas dendríticas [386] por mecanismos dependientes de NMDA [384], que estimulan la formación de nuevas sinapsis y actúan sobre botones terminales preexistentes [387].

Los estrógenos favorecen o estimulan los mecanismos de neuroplasticidad sináptica [388] y por crecimiento [381], probablemente a través de la cascada AMPc-PKA-CREB [389].

La alta sensibilidad a los estrógenos de los mecanismos de neuroplasticidad se evidencia en la demostración de que las capacidades neuroplásticas de ratas hembras varía en diferentes etapas del ciclo estral; así, es alta cuando son elevados los niveles de estrógenos y decae rápidamente cuando éstos disminuyen [390,391].

Los glucocorticoides, las principales hormonas del estrés, han mostrado efectos contrarios y en parte antagonísticos [392]. En el modelo de lesión de corteza entorrinal, la administración de corticosterona reduce la reinervación por colateralización y sinaptogénesis reactiva [393]. Ello sucede a pesar de que los receptores para glucocorticoides son regulados negativamente por la deafferentación [394].

Los efectos antineuroplásticos de los glucocorticoides parecen acentuarse con la edad [4,395].

Recientemente se ha demostrado que puede ocurrir síntesis de esteroides en el propio tejido cerebral. Sustancias como la pregnanolona y la alopregnanolona, denominadas genéricamente neurosteroides, actúan principalmente a través de receptores de membrana. Actualmente se evalúan sus posibles acciones neuroplásticas [296].

Factores ambientales y estilo de vida

Desde hacía tiempo se sospechaba que la privación de estimulación y actividad retarda y compromete el desarrollo del sistema nervioso [396], pero sólo en las décadas recientes se han comenzado a entender los mecanismos y a conocer cómo estos mismos factores pueden operar en la recuperación de funciones del cerebro adulto dañado.

Las primeras evidencias experimentales de plasticidad dependiente del uso o la actividad provienen de los trabajos clásicos de Rosenzweig y Bennet en los años 60. Ratas criadas en ambientes enriquecidos (cajas grandes con abundantes laberintos, escaleras y objetos) mostraron tener una corteza cerebral más gruesa, más contactos sinápticos, mayor número de dendritas y espinas dendríticas [397]. Este experimento fue el inicial

impulso trascendente de un gran número de trabajos experimentales para comprender qué, cuánto y cómo la actividad, la estimulación y la experiencia contribuyen a la formación funcional del sistema nervioso.

Estudios ulteriores demostraron que la vida en ambientes enriquecidos incrementa la talla de las neuronas, la ramificación de sus dendritas y la densidad de las espinas dendríticas, el número de sinapsis por neurona y el tamaño de los contactos sinápticos, así como la vascularización tisular y la talla de astrocitos, oligodendrocitos y las mitocondrias [398].

La permanencia por tiempos más o menos prolongados en ambientes enriquecidos mejora las capacidades de memoria y la actividad de la PKC [399], protege contra las consecuencias de lesiones vasculares provocadas y mejora la expresión de otras proteínas de plasticidad como el BDNF y la PK-II [400]. También se ha comprobado que este procedimiento incrementa el número de espinas dendríticas múltiples en el núcleo caudado [156] y reduce algunas consecuencias negativas del envejecimiento, como la reducción del número de sinapsis en diversas áreas cerebrales [401] y la neurotoxicidad por glucocorticoides [402]. La función glial, expresada en una mayor arborización astrocítica, también se beneficia [398]. La estancia en ambientes enriquecidos también induce cambios neuroplásticos en el cerebro de ratas viejas [398]. Recientemente se ha demostrado que vivir en ambientes enriquecidos estimula la neurogénesis en ratas viejas [57].

Los mecanismos de neuroplasticidad, que conducen a la recuperación por lesión del SNC, también se benefician de ambientes enriquecidos. Tanto en animales jóvenes como adultos, los mecanismos de soporte trófico de tipo glial o por medio de factores neurotróficos (FGF, NGF) muestran mejorías por exposición a ambientes enriquecidos, hecho que se acompaña de un incremento en los procesos de colateralización y sinaptogénesis reactiva en áreas vecinas a la lesión [398].

Es interesante destacar que cambios similares a los que provoca el ambiente enriquecido se han demostrado en animales sometidos a entrenamiento cognitivo o en la recuperación después de daño cerebral [156]; una evidencia de la universalidad de los mecanismos de neuroplasticidad.

Para una rata de laboratorio, vivir en un ambiente enriquecido significa, sobre todo, mayor estimulación sensorial, motora y cognitiva. Todos los experimentos que utilizan el paradigma de ambiente enriquecido vienen a significar que la estimulación neural de cualquier tipo, en cualquier etapa de la vida, estimula mecanismos de plasticidad importantes para la maduración morfofuncional del sistema y su reparación en caso de daño.

En efecto, los mecanismos de plasticidad son modulables por estimulación sensorial. La LTP en hipocampo y corteza piriforme es modulada por estímulos olfatorios [403]. Otras formas de plasticidad funcional pueden modificarse transitoriamente en la corteza somatosensorial por asociación de estímulos táctiles [404]. La LTP está exacerbada y la LTD disminuida en la corteza visual de ratas privadas de luz, situación que puede revertirse después de sólo dos días de exposición a la luz [405]; esta circunstancia también modifica la expresión de proteínas de plasticidad como AP-1 y zif-268 [406]. Cambios equivalentes se describen en áreas motoras [407] y ya algunos de estos conocimientos comienzan a comprobarse en la clínica [408]. El uso determina el número, morfología y tipo de sinapsis, aun con períodos relativamente cortos de activación [409].

La participación exacta de las neurotrofinas está por establecerse, pero existen evidencias de que su producción, en diversas

estructuras nerviosas centrales y periféricas, es modificada por estímulos fisiológicos [410].

Nuevamente se demuestra la participación de mecanismos similares a los anteriormente descritos en la plasticidad inducida por la experiencia, incluida la mediación de receptores NMDA [411], que confirman la universalidad de los mecanismos de neuroplasticidad.

La utilización en la práctica clínica de modelos de estimulación requiere, sin embargo, un mayor conocimiento de los mejores patrones de estimulación, ya que comienza a comprenderse que ligeros cambios en el modo de estimulación [412] y el modo de vida [413] pueden tener efectos muy diferentes en los procesos de plasticidad.

Actividad y ejercicio físico

El ejercicio físico es fuente de desarrollo no sólo del cuerpo, sino que también el cerebro y la mente pueden beneficiarse de la actividad física mediante la inducción de cambios plásticos. Después de lo comentado en el epígrafe anterior este acerto puede parecer obvio. Ciertamente es que la realización de cualquier tarea motora genera patrones de estimulación sensorial propioceptiva y puede ser fuente de modulación neuroplástica en áreas motoras y somatosensoriales. En este caso, nos referimos a efectos más generales e inespecíficos de la actividad física, provocados no sólo por patrones de estimulación sensorial, sino por la interacción de cambios físicos, hormonales y otros que mejoran o potencian los procesos involucrados en las remodelaciones neuroplásticas.

La actividad física, por ejemplo, mejoró la memoria y paralelamente la actividad de PKC en el hipocampo de ratones entrenados en una estera rodante durante ocho semanas [414]. También la expresión de neurotrofinas, en particular el BDNF y su receptor, aumentan en el hipocampo por el ejercicio [415,416]; la producción de nuevas células nerviosas y la LTP en el giro dentado se benefician por el ejercicio [417], y el entrenamiento

repetido ayuda a reparar los daños por lesiones provocadas en ratas [3].

Es posible que la estimulación específica de áreas cerebrales y el ejercicio físico difieran en algunos aspectos con relación a los cambios neuroplásticos que uno y otro producen. Hasta hace sólo unos años, se consideraba que la actividad física modificaba sobre todo la vascularización cerebral y no la densidad sináptica [407,418,419]. Los experimentos citados en el párrafo anterior están ayudando a cambiar esa opinión, pero la combinación de actividad física y estimulación sensorial y motora específica sigue pareciendo la más eficaz para la inducción de procesos de remodelación neuroplástica del cerebro dañado.

CONCLUSIONES

Los mecanismos de la neuroplasticidad son universales. En la escala filogenética de las especies animales, mecanismos basados en patrones de activación y eventos moleculares similares o idénticos participan tanto en la construcción del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario, como en su reconstrucción durante la vida posnatal.

Esta reconstrucción puede darse por medio de sutiles modificaciones funcionales, por ejemplo en el aprendizaje, o mediante procesos de crecimiento axonal, dendrítico y la formación de nuevas sinapsis en respuesta al daño.

En esencia, plasticidad por crecimiento y plasticidad funcional no son tampoco procesos separados. Como se ilustra en el caso de la LTP, estos procesos operan formando un *continuum* que va desde modificaciones moleculares en sinapsis existentes hasta la formación de nuevas sinapsis, según el tipo de estímulo aplicado.

La neuroplasticidad comienza a ganar un lugar en los esquemas terapéuticos más modernos de la Neurología Restaurativa [420]. Conocer mejor sus mecanismos y modulación por agentes físicos y químicos será una contribución de enorme utilidad para hacer de ellos un uso más eficiente y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Buylla A, Lois C. Neuronal stem cells in the brain of adult vertebrates. *Stem Cells (Dayt)* 1995; 13: 263-72.
2. Von Steinbüchel N, Pöppel E. Domains of rehabilitation: a theoretical perspective. *Behav Brain Res* 1993; 56: 1-10.
3. Nitta A, Hayashi K, Hasegawa T, Nabeshima T. Development of plasticity of brain function with repeated trainings and passage of time after basal forebrain lesions in rats. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 93: 46.
4. Fuxe K, Díaz R, Cintra A, Bhatnagar M, Tinner B, Gustafsson JA, et al. On the role of glucocorticoid receptors in brain plasticity. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16: 239-58.
5. Hebb DO. *The organization of behaviour*. New York: Wiley & Sons; 1949.
6. Spatz HC. Hebb's concept of synaptic plasticity and neuronal cell assemblies. *Behav Brain Res* 1996; 78: 3-7.
7. Matthies H. The biochemical basis of learning and memory. *Life Sci* 1974; 15: 2017-31.
8. Olson L. Regeneration in the adult central nervous system: experimental repair strategies. *Nat Med* 1997; 3: 1329-35.
9. Deller T, Frotscher M. Lesion-induced plasticity of central neurons: sprouting of single fibers in the rat hippocampus after unilateral entorhinal cortex lesion. *Prog Neurobiol* 1997; 53: 687-727.
10. Kapfhammer JP, Schwab ME. Inverse patterns of myelination and GAP-43 expression in the adult CNS: neurite growth inhibitors as regulators of neuronal plasticity. *J Comp Neurol* 1994; 340: 194-206.
11. Kapfhammer JP, Schwab ME. Increased expression of the growth-associated protein GAP-43 in the myelin-free rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1994; 6: 403-11.
12. Colman BW, Earley EM, Shahar A, Dudek FE, Ide CF. Factors influencing mossy fiber collateral sprouting in organotypic slice cultures of neonatal mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 1995; 362: 209-22.
13. McNamara RK, Routtenberg A. NMDA receptor blockade prevents kainate induction of protein F1/GAP-43 mRNA in hippocampal granule cells and subsequent mossy fiber sprouting in the rat. *Mol Brain Res* 1995; 33: 22-8.
14. Bendotti C, Pende M, Guglielmetti F, Samanin R. Cycloheximide inhibits kainic acid-induced GAP-43 mRNA in dentate granule cells in rats. *Neuroreport* 1996; 7: 2539-42.
15. Benowitz LI, Routtenberg A. A membrane phosphoprotein associated with neural development, axonal regeneration, phospholipid metabolism, and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1987; 10: 527-32.
16. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 1997; 20: 84-91.
17. Clayton GH, Mahalik TJ, Finger TE. Expression of GAP-43 mRNA in normally developing and transplanted neurons from the rat ventral mesencephalon. *J Comp Neurol* 1994; 347: 470-80.
18. Bendotti C, Pende M, Samanin R. Expression of GAP-43 in the granule cells of rat hippocampus after seizure-induced sprouting of mossy fibres: in situ hybridization and immunocytochemical studies. *Eur J Neurosci* 1994; 6: 509-15.
19. Bendotti C, Baldessari S, Samanin R, De Biasi S. Ultrastructural immunolocalization of GAP-43 in the sprouted mossy fibres of kainic acid lesioned rats. *Neuroreport* 1994; 5: 2645-8.
20. Routtenberg A. Protein kinase C activation leading to protein F1 phosphorylation may regulate synaptic plasticity by presynaptic terminal growth. *Behav Neural Biol* 1985; 44: 186-200.
21. Boschert U, O'Shaughnessy C, Dickinson R, Tessari M, Bendotti C, Catsicas S, et al. Developmental and plasticity-related differential expression of two SNAP-25 isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1996; 367: 177-93.
22. Melloni RH Jr, De Gennaro LJ. Temporal onset of synapsin I gene expression coincides with neuronal differentiation during the development of the nervous system. *J Comp Neurol* 1994; 342: 449-62.

23. Melloni RH Jr, Apostolidis PJ, Hamos JE, De Gennaro LJ. Dynamics of synapsin I gene expression during the establishment and restoration of functional synapses in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1994; 58: 683-703.
24. Jensen MB, González B, Castellano B, Zimmer J. Microglial and astroglial reactions to anterograde axonal degeneration: a histochemical and immunocytochemical study of the adult rat fascia dentata after entorhinal perforant path lesions. *Exp Brain Res* 1994; 98: 245-60.
25. Fagan AM, Gage FH. Mechanisms of sprouting in the adult central nervous system: cellular responses in areas of terminal degeneration and reinnervation in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1994; 58: 705-25.
26. Beck KD, Lamballe F, Klein R, Barbacid M, Schaufwecker PE, McNeill TH, et al. Induction of noncatalytic TrkB neurotrophin receptors during axonal sprouting in the adult hippocampus. *J Neurosci* 1993; 13: 4001-14.
27. Cremer H, Chazal G, Carleton A, Goridis C, Vincent JD, Lledo PM. Long-term but not short-term plasticity at mossy fiber synapses is impaired in neural cell adhesion molecule-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13242-7.
28. Styren SD, Lagenaur CF, Miller PD, DeKosky ST. Rapid expression and transport of embryonic N-CAM in dentate gyrus following entorhinal cortex lesion: ultrastructural analysis. *J Comp Neurol* 1994; 349: 486-92.
29. Miller PD, Styren SD, Lagenaur CF, DeKosky ST. Embryonic neural cell adhesion molecule (N-CAM) is elevated in the denervated rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1994; 14: 4217-25.
30. Jucker M, Mondadori C, Mohajeri H, Bartsch U, Schachner M. Transient upregulation of NCAM mRNA in astrocytes in response to entorhinal cortex lesions and ischemia. *Mol Brain Res* 1995; 28: 149-56.
31. Frotscher M, Heimrich B, Deller T. Sprouting in the hippocampus is layer-specific. *Trends Neurosci* 1997; 20: 218-23.
32. Frotscher M, Heimrich B, Deller T, Nitsch R. Understanding the cortex through the hippocampus: lamina-specific connections of the rat hippocampal neurons. *J Anat* 1995; 187: 539-45.
33. Frotscher M, Heimrich B. Formation of layer-specific fiber projections to the hippocampus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10400-3.
34. Peterson GM. Sprouting of central noradrenergic fibers in the dentate gyrus following combined lesions of its entorhinal and septal afferents. *Hippocampus* 1994; 4: 635-48.
35. Jackisch R, Neufang B, Hertting G, Jeltsch H, Kelche C, Will B, et al. Sympathetic sprouting: time course of changes of noradrenergic, cholinergic, and serotonergic markers in the denervated rat hippocampus. *J Neurochem* 1995; 65: 329-37.
36. Deller T, Frotscher M, Nitsch R. Morphological evidence for the sprouting of inhibitory commissural fibers in response to the lesion of the excitatory entorhinal input to the rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1995; 15: 6868-78.
37. Ramírez JJ, McQuilkin M, Carrigan T, MacDonald K, Kelley MS. Progressive entorhinal cortex lesions accelerate hippocampal sprouting and spare spatial memory in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 15512-7.
38. Kugler P, Schleicher A, Zilles K, Horváth E. Acetylcholinesterase activity and post-lesional plasticity in the hippocampus of young and aged rats. *Neuroscience* 1993; 55: 91-103.
39. Alonso JR, Sang H, Amaral DG. Cholinergic innervation of the primate hippocampal formation. II. Effects of fimbria/fornix transection. *J Comp Neurol* 1996; 375: 527-51.
40. Anthes DL, LeBoutillier JC, Petit TL. Structure and plasticity of newly formed adult synapses: a morphometric study in the rat hippocampus. *Brain Res* 1993; 626: 50-62.
41. Hoff SF. Lesion-induced transneuronal plasticity in the adult rat hippocampus. *Neuroscience* 1986; 19: 1227-33.
42. Hamori J. Morphological plasticity of postsynaptic neurones in reactive synaptogenesis. *J Exp Biol* 1990; 153: 251-60.
43. Burry RW. Protein synthesis requirement for the formation of synaptic elements. *Brain Res* 1985; 344: 109-19.
44. Gazzaley AH, Benson DL, Huntley GW, Morrison JH. Differential subcellular regulation of NMDAR1 protein and mRNA in dendrites of dentate gyrus granule cells after perforant path transection. *J Neurosci* 1997; 17: 2006-17.
45. Steward O. The process of reinnervation in the dentate gyrus of adult rats: gene expression by neurons during the period of lesion-induced growth. *J Comp Neurol* 1995; 359: 391-411.
46. Díez-Guerra FJ, Ávila J. An increase in phosphorylation of microtubule-associated protein 2 accompanies dendrite extension during the differentiation of cultured hippocampal neurones. *Eur J Biochem* 1995; 227: 68-77.
47. Díez-Guerra FJ, Ávila J. MAP2 phosphorylation parallels dendrite arborization in hippocampal neurones in culture. *Neuroreport* 1993; 4: 419-22.
48. Álvarez-Buylla A, Ling CY, Yu WS. Contribution of neurons born during embryonic, juvenile, and adult life to the brain of adult canaries: regional specificity and delayed birth of neurons in the song-control nuclei. *J Comp Neurol* 1994; 347: 233-48.
49. Botter SW, Arnold AP. Developmental plasticity in neural circuits for a learned behavior. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20: 459-81.
50. Seki T, Arai Y. Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *Neuroreport* 1995; 6: 2479-82.
51. Palmer TD, Takahashi J, Gage FH. The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol Cell Neurosci* 1997; 8: 389-404.
52. Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999; 89: 999-1002.
53. Madeira MD, Cadete-Leite A, Andrade JP, Paula-Barbosa MM. Effects of hypothyroidism upon the granular layer of the dentate gyrus in male and female adult rats: a morphometric study. *J Comp Neurol* 1991; 314: 171-86.
54. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geshwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 3727-38.
55. Parent JM, Janumpalli S, McNamara JO, Lowenstein DH. Increased dentate granule cells neurogenesis following amygdala kindling in the adult rat. *Neurosci Lett* 1998; 247: 9-12.
56. Seki T, Arai Y. Highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAM-H) is expressed by newly generated granule cells in the dentate gyrus of the adult rat. *J Neurosci* 1993; 13: 2351-8.
57. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci* 1998; 18: 3206-12.
58. Lim DA, Fishell GJ, Álvarez-Buylla A. Postnatal mouse subventricular zone neuronal precursors can migrate and differentiate within multiple levels of the developing neuraxis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 14832-6.
59. Brewer GJ. Regeneration and proliferation of embryonic and adult rat hippocampal neurons in culture. *Exp Neurol* 1999; 159: 237-47.
60. Eckenhoff MF, Rakic P. Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *J Neurosci* 1988; 8: 2729-47.
61. Matthies H. [Cellular mechanisms of learning processes and the shaping of memory]. *Z Psychol* 1976; 184: 308-28.
62. Matthies H. [Neurobiological principles of higher nervous activity]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1973; 67: 316-9.
63. Matthies H. [Principles of neuronal information storage. Theories, methodology, experiments]. *Z Psychol* 1986; 194: 285-92.
64. Matthies H. From molecular mechanisms to behavior. *Activ Nerv Suppl (Prague)* 1988; 30: 2-17.
65. Matthies H. In search of cellular mechanisms of memory. *Prog Neurobiol* 1989; 32: 277-349.
66. Shaw CA, Lanius RA, Van den Doel K. The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade. *Brain Res Rev* 1994; 19: 241-63.
67. López Planes J, Almaguer Melian W, Jas García J, Bergado Rosado J. Influencia de la frecuencia de estimulación sobre procesos de plasticidad sináptica en el giro dentado de la rata. *Arch Neurocién (Mex)* 1999; 4: 9-20.
68. Kamiya H, Zucker RS. Residual Ca²⁺ and short-term synaptic plasticity. *Nature* 1994; 371: 603-6.
69. Rosahl TW, Geppert M, Spillane D, Herz J, Hammer RE, Malenka RC, et al. Short-term synaptic plasticity is altered in mice lacking synapsin I. *Cell* 1993; 75: 661-70.
70. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 357-74.
71. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-56.
72. Debanne D, Gähwiler BH, Thompson SM. Bidirectional associative plasticity of unitary CA3-CA1 EPSPs in the rat hippocampus in vitro. *J Neurophysiol* 1997; 77: 2851-5.
73. Coussens CM, Teyler TJ. Protein kinase and phosphatase activity regulate the form of synaptic plasticity expressed. *Synapse* 1996; 24: 97-103.
74. Malenka RC, Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci* 1993; 16: 521-7.
75. Bernard CL, Hirsch JC, Khazipov R, Ben-Ari Y, Gozlan H. Redox modulation of synaptic responses and plasticity in rat CA1 hippocampal neurons. *Exp Brain Res* 1997; 113: 343-52.
76. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 389-99.
77. Mulkey RM, Herron CE, Malenka RC. An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* 1993; 261: 1051-5.

78. Christie BR, Kerr DS, Abraham WC. Flip side of synaptic plasticity: long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus* 1994; 4: 127-35.
79. Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 369-415.
80. Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 581-618.
81. Collingridge GL. Long-term potentiation in the hippocampus: mechanism of initiation and modulation by neurotransmitters. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 407-11.
82. Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319: 774-6.
83. Anwyl R. Synaptic plasticity: a molecular switch for memory. *Curr Biol* 1994; 4: 854-6.
84. Bashir ZI, Collingridge GL. Synaptic plasticity: long-term potentiation in the hippocampus. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2: 328-35.
85. Balschun D, Manahan-Vaughan D, Wagner T, Behnisch T, Reymann KG, Wetzel W. A specific role for group I mGluRs in hippocampal LTP and hippocampus-dependent spatial learning. *Learn Mem* 1999; 6: 138-52.
86. Richter-Levin G, Errington ML, Maegawa H, Bliss TVP. Activation of metabotropic glutamate receptors is necessary for long-term potentiation in the dentate gyrus and for spatial learning. *Neuropharmacology* 1994; 33: 853-7.
87. Zamanillo D, Sprengel R, Hvalby O, Jensen V, Burnashev N, Rozov A, et al. Importance of AMPA receptors for hippocampal synaptic plasticity but not for spatial learning. *Science* 1999; 284: 1805-11.
88. Asztely F, Gustafsson B. Ionotropic glutamate receptors. Their possible role in the expression of hippocampal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol* 1996; 12: 1-11.
89. Segal M. Calcium and neuronal plasticity. *Isr J Med Sci* 1993; 29: 543-8.
90. Pelletier MR, Hablitz JJ. Tetraethylammonium-induced synaptic plasticity in rat neocortex. *Cereb Cortex* 1996; 6: 771-80.
91. Teyler TJ, Cavus I, Coussens C, DiScenna P, Grover L, Lee YP, et al. Multideterminant role of calcium in hippocampal synaptic plasticity. *Hippocampus* 1994; 4: 623-34.
92. Teyler TJ, Cavus I, Coussens C. Synaptic plasticity in the hippocampal slice: functional consequences. *J Neurosci Methods* 1995; 59: 11-7.
93. Dosemeci A, Choi C. Ca²⁺-independent autophosphorylation of postsynaptic density-associated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase. *Neurochem Res* 1997; 22: 1151-7.
94. Fukunaga K, Miyamoto E. Current studies on a working model of CaM kinase II in hippocampal long-term potentiation and memory. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 7-15.
95. Fukunaga K, Muller D, Miyamoto E. CaM kinase II in long-term potentiation. *Neurochem Int* 1996; 28: 343-58.
96. Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, Silva AJ. Autophosphorylation at Thr²⁸⁶ of the calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science* 1998; 279: 870-3.
97. Reymann KG, Brödemann R, Kase H, Matthies H. Inhibitors of calmodulin and protein kinase C block different phases of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1988; 461: 388-92.
98. Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. The role of calcium-calmodulin kinase II in three forms of synaptic plasticity. *Curr Biol* 1994; 4: 687-93.
99. Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 1992; 257: 201-6.
100. Leonard AS, Lim IA, Hemsworth DE, Horne MC, Hell JW. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II is associated with the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3239-44.
101. Derkach V, Barria A, Soderling TR. Ca²⁺/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3269-74.
102. Lovinger DM, Wong KL, Murakami K, Routtenberg A. Protein kinase C inhibitors eliminate hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1987; 436: 177-83.
103. Reymann KG, Frey U, Jork R, Matthies H. Polymyxin B, an inhibitor of protein kinase C, prevents the maintenance of synaptic long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons. *Brain Res* 1988; 440: 305-14.
104. Colley PA, Sheu FS, Routtenberg A. Inhibition of protein kinase C blocks two components of LTP persistence, leaving initial potentiation intact. *J Neurosci* 1990; 10: 3353-60.
105. Malenka RC, Madison DV, Nicoll RA. Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbol esters. *Nature* 1986; 321: 175-7.
106. Asztely F, Hanse E, Gustafsson B. The early decay of long-term potentiation in the hippocampal CA1 region in vitro is reduced by activators of protein kinase C. *Brain Res* 1990; 521: 355-8.
107. Klann E, Chen SJ, Sweatt JD. Mechanism of protein kinase C activation during the induction and maintenance of long-term potentiation probed using a selective peptide substrate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 8337-41.
108. Klann E, Chen SJ, Sweatt JD. Increased phosphorylation of a 17-kDa protein kinase C substrate (P17) in long-term potentiation. *J Neurochem* 1992; 58: 1576-9.
109. Lovinger DM, Routtenberg A. Synapse-specific protein kinase C activation enhances maintenance of long-term potentiation in rat hippocampus. *J Physiol* 1988; 400: 321-33.
110. Linden DJ, Routtenberg A. The role of protein kinase C in long-term potentiation: a testable model. *Brain Res Brain Res Rev* 1989; 14: 279-96.
111. Angenstein F, Hirschfelder M, Staak S. Activation of metabotropic glutamate receptors increases endogenous protein kinase C substrate phosphorylation in adult hippocampal slices. *Brain Res* 1997; 745: 46-54.
112. Chen SJ, Sweatt JD, Klann E. Enhanced phosphorylation of the postsynaptic protein kinase C substrate RC3/neurogranin during long-term potentiation. *Brain Res* 1997; 749: 181-7.
113. Cohen RW, Margulies JE, Coulter PM II, Watson JB. Functional consequences of expression of the neuron-specific, protein kinase C substrate RC3 (neurogranin) in *Xenopus* oocytes. *Brain Res* 1993; 627: 147-52.
114. Fedorov NB, Pasinelli P, Oestreich AB, DeGraan PNE, Reymann KG. Antibodies to postsynaptic PKC substrate neurogranin prevent long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 819-22.
115. Pontzer NJ, Chandler LJ, Stevens BR, Crews FT. Receptors, phosphoinositol hydrolysis and plasticity of nerve cells. *Prog Brain Res* 1990; 86: 221-5.
116. Huang YY, Kandel ER. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. *Learn Mem* 1994; 1: 74-82.
117. Xia Z, Choi EJ, Storm DR, Blazynski C. Do the calmodulin-stimulated adenylyl cyclases play a role in neuroplasticity? *Behav Brain Sci* 1995; 18: 429-40.
118. Chetkovich DM, Sweatt JD. NMDA receptor activation increases cyclic AMP in area CA1 of the hippocampus via calcium/calmodulin stimulation of adenylyl cyclase. *J Neurochem* 1993; 61: 1933-42.
119. Matthies H, Reymann KG. Protein kinase A inhibitors prevent the maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport* 1993; 4: 712-4.
120. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TAS, Kandel ER. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 1997; 88: 615-26.
121. Brandon EP, Zhuo M, Huang YY, Qi M, Gerhold KA, Burton KA, et al. Hippocampal long-term depression and depotentiation are defective in mice carrying a targeted disruption of the gene encoding the RIB subunit of cAMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8851-5.
122. Qi M, Zhuo M, Skalhegg BS, Brandon EP, Kandel ER, McKnight GS, et al. Impaired hippocampal plasticity in mice lacking the Cb₁ catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1571-6.
123. Frey U, Huang YY, Kandel ER. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260: 1661-4.
124. Hell JW, Yokoyama CT, Breeze LJ, Chavkin C, Catterall WA. Phosphorylation of presynaptic and postsynaptic calcium channels by cAMP-dependent protein kinase in hippocampal neurons. *EMBO J* 1995; 14: 3036-44.
125. Nguyen PV, Kandel ER. A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. *J Neurosci* 1996; 16: 3189-98.
126. Nguyen PV, Kandel ER. Brief theta-burst stimulation induces a transcription-dependent late phase of LTP requiring cAMP in area CA1 of the mouse hippocampus. *Learn Mem* 1997; 4: 230-43.
127. Impey S, Mark M, Villacres EC, Poser S, Chavkin C, Storm DR. Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long-lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 1996; 16: 973-82.
128. Schulman H. Protein phosphorylation in neuronal plasticity and gene expression. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 375-81.
129. Roche KW, Tingley WG, Huganir RL. Glutamate receptor phosphorylation and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 383-8.
130. Frey U, Krug M, Reymann KG, Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452: 57-65.
131. Krug M, Lössner B, Ott T. Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull* 1984; 13: 39-42.
132. Otani S, Abraham WC. Inhibition of protein synthesis in the dentate gyrus, but not the entorhinal cortex, blocks maintenance of long-term potentiation in rats. *Neurosci Lett* 1989; 106: 175-80.

133. Frey U, Krug M, Brödemann R, Reymann K, Matthies H. Long-term potentiation induced in dendrites separated from rat's CA1 pyramidal somata does not establish a late phase. *Neurosci Lett* 1989; 97: 135-9.
134. Matthies H, Frey U, Reymann K, Krug M, Jork R, Schroeder H. Different mechanisms and multiple stages of LTP. *Adv Exp Med Biol* 1990; 268: 359-68.
135. Matthies H, Reymann KG, Krug M, Frey U, Loessner B, Popov N. Multiple stages of posttetanic LTP and memory. In Rahmann, ed. *Fundamentals of memory formation: neuronal plasticity and brain function*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1989; 395-6.
136. Frey S, Schweigert C, Krug M, Lossner B. Long-term potentiation induced changes in protein synthesis of hippocampal subfields of freely moving rats: time-course. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50: 1231-40.
137. Lössner B, Schweigert C, Pchalek V, Krug M, Frey S, Matthies H. Training -and LTP- induced changes of protein synthesis in rat hippocampus. *Neurosci Suppl* 1987; 22: 9512-2.
138. Bishop JM, Capobianco AJ, Doyle HJ, Finney RE, McMahon M, Robbins SM, et al. Proto-oncogenes and plasticity in cell signaling. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1994; 59: 165-72.
139. Roberts LA, Higgins MJ, O'Shaughnessy CT, Stone TW, Morris BJ. Changes in hippocampal gene expression associated with the induction of long-term potentiation. *Mol Brain Res* 1996; 42: 123-7.
140. Abraham WC, Dragunow M, Tate WP. The role of immediate early genes in the stabilization of long-term potentiation. *Mol Neurobiol* 1991; 5: 297-314.
141. Chinestra P, Leinekugel X, Ben Ari Y, Pollard H. Use of hippocampal slices to study mRNA changes in relation to synaptic plasticity. *Neuroreport* 1994; 5: 1461-5.
142. Inokuchi K, Murayama A, Ozawa F. mRNA differential display reveals Krox-20 as a neural plasticity-regulated gene in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 430-6.
143. Nedivi E, Hevroni D, Naot D, Israeli D, Citri Y. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning. *Nature* 1993; 363: 718-22.
144. Vogt K, Streit J, Dityatev A, Lüscher HR. Synaptic plasticity in dissociated hippocampal cultures: pre- and postsynaptic contributions. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1078-82.
145. Desmond NL, Weinberg RJ. Enhanced expression of AMPA receptor protein at perforated axospinous synapses. *Neuroreport* 1998; 9: 857-60.
146. Frey U, Morris RGM. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 1997; 385: 533-6.
147. Frey U, Morris RGM. Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends Neurosci* 1997; 21: 181-8.
148. Geinisman Y, Morrell F, De Toledo-Morrell L. Perforated synapses on double-headed dendritic spines: a possible structural substrate of synaptic plasticity. *Brain Res* 1989; 480: 326-9.
149. Geinisman Y. Perforated axospinous synapses with multiple, completely partitioned transmission zones: probable structural intermediates in synaptic plasticity. *Hippocampus* 1993; 3: 417-34.
150. Rusakov DA, Richter-Levin G, Stewart MG, Bliss TV. Reduction in spine density associated with long-term potentiation in the dentate gyrus suggests a spine fusion-and-branching model of potentiation. *Hippocampus* 1997; 7: 489-500.
151. Fields RD, Itoh K. Neural cell adhesion molecules in activity-dependent development and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1996; 19: 473-80.
152. Muller D, Wang C, Skibo G, Toni N, Cremer H, Calaora V, et al. PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity. *Neuron* 1996; 17: 413-22.
153. Roberts LA, Morris BJ, O'Shaughnessy CT. Involvement of two isoforms of SNAP-25 in the expression of long-term potentiation in the rat hippocampus. *Neuroreport* 1998; 9: 33-6.
154. Steffensen SC, Wilson MC, Henriksen SJ. Coloboma contiguous gene deletion encompassing SNAP alters hippocampal plasticity. *Synapse* 1996; 22: 281-9.
155. Hoffman KB, Pinkstaff JK, Gall CM, Lynch G. Seizure induced synthesis of fibronectin is rapid and age dependent: implications for long-term potentiation and sprouting. *Brain Res* 1998; 812: 209-15.
156. Klintsova AY, Greenough WT. Synaptic plasticity in cortical systems. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 203-8.
157. Bliss TVP, Douglas RM, Errington ML, Lynch MA. Correlation between long-term potentiation and release of endogenous amino acids from dentate gyrus of anesthetized rats. *J Physiol* 1986; 377: 391-408.
158. Errington ML, Lynch MA, Bliss TVP. Long-term potentiation in the dentate gyrus: induction and increased glutamate release are blocked by D(-) aminophosphonovalerate. *Neuroscience* 1987; 20: 279-84.
159. Richter-Levin G, Canevari L, Bliss TVP. Long-term potentiation and glutamate release in the dentate gyrus: links to spatial learning. *Behav Brain Res* 1995; 66: 37-40.
160. Helme-Guizon A, Davis S, Israel M, Lesbats B, Mallet J, Laroche S, et al. Increase in syntaxin 1B and glutamate release in mossy fibre terminals following induction of LTP in the dentate gyrus: a candidate molecular mechanism underlying trans-synaptic plasticity. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2231-7.
161. Stevens CF, Wang Y. Changes in reliability of synaptic function as a mechanism for plasticity. *Nature* 1994; 371: 704-7.
162. Brundage JM, Dunwiddie TV. Modulation of excitatory synaptic transmission by adenosine released from single hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 5603-12.
163. Dragunow M, Beilharz E, Mason B, Lawlor P, Abraham W, Gluckman P. Brain-derived neurotrophic factor expression after long-term potentiation. *Neurosci Lett* 1993; 160: 232-6.
164. Hawkins RD, Zhuo M, Arancio O. Nitric oxide and carbon monoxide as possible retrograde messengers in hippocampal long-term potentiation. *J Neurobiol* 1994; 25: 652-65.
165. Huang EP. Synaptic plasticity: a role for nitric oxide in LTP. *Curr Biol* 1997; 7: R141-3.
166. Dinerman JL, Dawson TM, Schell MJ, Snowman A, Snyder SH. Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4214-8.
167. Kato K, Zorumski CF. Platelet-activating factor as a potential retrograde messenger. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1996; 14: 341-8.
168. Luo Y, Vallano ML. Arachidonic acid, but not sodium nitroprusside, stimulates presynaptic protein kinase C and phosphorylation of GAP-43 in rat hippocampal slices and synaptosomes. *J Neurochem* 1995; 64: 1808-18.
169. Gereau RW, Conn PJ. A cyclic AMP-dependent form of associative synaptic plasticity induced by coactivation of β -adrenergic receptors and metabotropic glutamate receptors in rat hippocampus. *J Neurosci* 1994; 14: 3310-8.
170. Haas HL, Sergueeva OA, Vorobjev VS, Sharonova IN. Subcortical modulation of synaptic plasticity in the hippocampus. *Behav Brain Res* 1995; 66: 41-4.
171. Buzsáki G, Gage FH. Absence of long-term potentiation in the subcortically deafferented dentate gyrus. *Brain Res* 1989; 484: 94-101.
172. Bergado JA, Moreno H, Núñez N. Fimbria-fornix lesion impairs long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat. *Biol Res* 1996; 29: 197-202.
173. Bergado JA, Moreno H, Soto J, Castellano O, Castillo L. Septal fetal tissue transplants restore long-term potentiation in the dentate gyrus of fimbria-fornix-lesioned rats. *J Neural Transplant Plast* 1997; 6: 31-40.
174. Huerta PT, Lisman JE. Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature* 1993; 364: 723-5.
175. Huerta PT, Lisman JE. Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillation in CA1 in vitro. *Neuron* 1995; 15: 1053-63.
176. Auerbach JM, Segal M. A novel cholinergic induction of long-term potentiation in rat hippocampus. *J Neurophysiol* 1994; 72: 2034-40.
177. Segal M, Auerbach JM. Muscarinic receptors involved in hippocampal plasticity. *Life Sci* 1997; 60: 1085-91.
178. Jerusalinsky D, Kornisiuk E, Izquierdo I. Cholinergic neurotransmission and synaptic plasticity concerning memory processing. *Neurochem Res* 1997; 22: 507-15.
179. Frey U, Schroeder H, Matthies H. Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res* 1990; 522: 69-75.
180. Jibiki I, Wakita S, Kubota T, Kurokawa K, Fukushima T, Yamaguchi N. Haloperidol-induced blockade of induction of long-term potentiation in perforant path-dentate gyrus pathway in chronically prepared rabbits. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46: 847-52.
181. Huang YY, Kandel ER. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 2446-50.
182. Stanton PK, Sarvey JM. Norepinephrine regulates long-term potentiation of both the population spike and dendritic EPSP in hippocampal dentate gyrus. *Brain Res Bull* 1987; 18: 115-9.
183. Robinson GB, Racine RJ. Long-term potentiation in the dentate gyrus: effects of noradrenaline depletion in the awake rat. *Brain Res* 1985; 325: 71-8.
184. Stanton PK, Sarvey JM. Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. *Brain Res* 1985; 361: 276-83.
185. Katsuki H, Izumi Y, Zorumski CF. Noradrenergic regulation of synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region. *J Neurophysiol* 1997; 77: 3013-20.
186. Klancnik JM, Phillips AG. Modulation of synaptic plasticity in the dentate gyrus of the rat by electrical stimulation of the median raphe nucleus. *Brain Res* 1991; 557: 236-40.

187. Sakai N, Tanaka C. Inhibitory modulation of long-term potentiation via the 5-HT_{1A} receptor in slices of the rat hippocampal dentate gyrus. *Brain Res* 1993; 613: 326-30.
188. Brown RE, Fedorov NB, Haas HL, Reymann KG. Histaminergic modulation of synaptic plasticity in area CA1 of rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* 1995; 34: 181-90.
189. Aggleton JP. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci* 1993; 16: 328-33.
190. LeDoux JE. The amygdala: contribution to fear and stress. *Semin Neurosci* 1994; 6: 237.
191. LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 1993; 58: 69-79.
192. McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 13508-14.
193. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. The basomedial and basolateral amygdaloid nuclei contribute to the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1833-9.
194. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. High-frequency stimulation of the basolateral amygdala facilitates the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Neurosci Res* 1995; 22: 203-7.
195. Teyler TJ, Fountaine SB. Neuronal plasticity in the mammalian brain: relevance to behavioral learning and memory. *Child Dev* 1987; 58: 698-712.
196. Stevens CF. A million dollar question: does LTP= memory. *Neuron* 1998; 20: 1-2.
197. Bliss TVP. The saturation debate. *Science* 1998; 281: 1975-6.
198. Moser EI, Moser MB. Is learning blocked by saturation of synaptic weights in the hippocampus? *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 661-72.
199. Barnes CA, Jung MW, McNaughton BL, Korol DL, Andreasson K, Worley PF. LTP saturation and spatial learning disruption: effects of task variables and saturation levels. *J Neurosci* 1994; 14: 5793-806.
200. Matthies H, Ruethrich H, Ott T, Matthies HK, Matthies R. Low frequency perforant path stimulation as a conditioned stimulus demonstrates correlations between long-term synaptic potentiation and learning. *Physiol Behav* 1986; 36: 811-21.
201. Wilson MA, Tonegawa S. Synaptic plasticity, place cells and spatial memory: study with second generation knockouts. *Trends Neurosci* 1997; 20: 102-6.
202. Morris RG. Synaptic plasticity and learning: selective impairment of learning rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *J Neurosci* 1989; 9: 3040-57.
203. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 1996; 87: 1327-38.
204. Silva AJ, Rosahl TW, Chapman PF, Marowitz Z, Friedman E, Frankland PW, et al. Impaired learning in mice with abnormal short-lived plasticity. *Curr Biol* 1996; 6: 1509-18.
205. Van Reempts J, Dikova M, Werbrouck L, Clincke G, Borgers M. Synaptic plasticity in rat hippocampus associated with learning. *Behav Brain Res* 1992; 51: 179-83.
206. Voronin LL. [Synaptic plasticity at the levels of the archicortex and neocortex]. *Neirofiziologija* 1984; 16: 651-65.
207. Toyama K, Komatsu Y, Yamamoto N, Kurotani T, Yamada K. In vitro approach to visual cortical development and plasticity. *Neurosci Res* 1991; 12: 57-71.
208. Hubel DH, Wiesel TN. Early exploration of the visual cortex. *Neuron* 1998; 20: 401-12.
209. Castro-Alamancos MA, Donoghue JP, Connors BW. Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J Neurosci* 1995; 15: 5324-33.
210. Jones TA, Kleim JA, Greenough WT. Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination. *Brain Res* 1996; 733: 142-8.
211. Cruikshank SJ, Weinberger NM. Receptive-field plasticity in the adult auditory cortex induced by Hebbian covariance. *J Neurosci* 1996; 16: 861-75.
212. Cruikshank SJ, Weinberger NM. Evidence for the Hebbian hypothesis in experience-dependent physiological plasticity of neocortex: a critical review. *Brain Res Rev* 1996; 22: 191-228.
213. Hedberg TG, Stanton PK. Long-term plasticity in cingulate cortex requires both NMDA and metabotropic glutamate receptor activation. *Eur J Pharmacol* 1996; 310: 19-27.
214. Kaczmarek L, Kossut M, Skangiel-Kramska J. Glutamate receptors in cortical plasticity: molecular and cellular biology. *Physiol Rev* 1997; 77: 217-55.
215. Komatsu Y. Plasticity of excitatory synaptic transmission in kitten visual cortex depends on voltage-dependent Ca²⁺ channels but not on NMDA receptors. *Neurosci Res* 1994; 20: 209-12.
216. Gordon JA, Cioffi D, Silva AJ, Stryker MP. Deficient plasticity in the primary visual cortex of a -calcium/calmodulin- dependent protein kinase II mutant mice. *Neuron* 1996; 17: 491-9.
217. Deisseroth K, Bito H, Tsien RW. Signaling from synapse to nucleus: postsynaptic CREB phosphorylation during multiple forms of hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* 1996; 16: 89-101.
218. Kaminska B, Mosieniak G, Gierdalski M, Kossut M, Kaczmarek L. Elevated AP-1 transcription factor DNA binding activity at the onset of functional plasticity during development of rat sensory cortical areas. *Mol Brain Res* 1995; 33: 295-304.
219. Maho C, Hars B, Edeline JM, Hennevin E. Conditioned changes in the basal forebrain: relations with learning-induced cortical plasticity. *Psychobiology* 1995; 23: 10-25.
220. Rauschecker JP. Developmental plasticity and memory. *Behav Brain Res* 1995; 66: 7-12.
221. Rajan R. Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without topographic map plasticity. *Nat Neurosci* 1998; 1: 138-43.
222. Kilgard MP, Merzenich MM. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science* 1998; 279: 1714-8.
223. Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science* 1995; 270: 758-64.
224. Sermasi E, Tropea D, Domenici L. A new form of synaptic plasticity is transiently expressed in the developing rat visual cortex: a modulatory role for visual experience and brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 1999; 91: 163-73.
225. Schlaggar BL, Fox K, O'Leary DDM. Postsynaptic control of plasticity in developing somatosensory cortex. *Nature* 1993; 364: 623-6.
226. Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala: an emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol* 1996; 13: 1-22.
227. Clugnet MC, LeDoux JE. Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *J Neurosci* 1990; 10: 2818-24.
228. Rogan MT, LeDoux JE. LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit. *Neuron* 1995; 15: 127-36.
229. Rogan MT, Staubli UV, LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* 1997; 390: 604-7.
230. Maren S, Fanselow MS. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J Neurosci* 1995; 15: 7548-64.
231. Meftah EM, Rispoli-Padel L. Synaptic plasticity in the thalamo-cortical pathway as one of the neurobiological correlates of forelimb flexion conditioning: electrophysiological investigation in the cat. *J Neurophysiol* 1994; 72: 2631-47.
232. Pekhletski R, Gerlai R, Overstreet LS, Huang XP, Agopyan N, Slater NT, et al. Impaired cerebellar synaptic plasticity and motor performance in mice lacking the mGluR4 subtype of metabotropic glutamate receptor. *J Neurosci* 1996; 16: 6364-73.
233. Kleim JA, Swain RA, Czerlanis CM, Kelly JL, Pipitone MA, Greenough WT. Learning-dependent dendritic hypertrophy of cerebellar stellate cells: plasticity of local circuit neurons. *Neurobiol Learn Mem* 1997; 67: 29-33.
234. Charpier S, Deniau JM. In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 7036-40.
235. Pennartz CMA, Ameerun RF, Groenewegen HJ, Lopes Da Silva FH. Synaptic plasticity in an in vitro slice preparation of the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 107-17.
236. Mulder AB, Arts MP, Da Silva FH. Short- and long-term plasticity of the hippocampus to nucleus accumbens and prefrontal cortex pathways in the rat, in vivo. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1603-11.
237. Pockett S. Long-term potentiation and depression in the intermediate gray matter of rat spinal cord in vitro. *Neuroscience* 1995; 67: 791-8.
238. Pockett S, Figuero A. Long-term potentiation and depression in the ventral horn of rat spinal cord in vitro. *Neuroreport* 1993; 4: 97-9.
239. Charpier S, Behrends JC, Triller A, Faber DS, Korn H. 'Latent' inhibitory connections become functional during activity-dependent plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 117-20.
240. Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 1995; 375: 400-4.
241. Isaac JTR, Nicoll RA, Malenka RC. Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP. *Neuron* 1995; 15: 427-34.
242. Nicoll RA, Malenka RC. Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 868: 515-25.
243. Durand GM, Konnerth A. Long-term potentiation as a mechanism of

- functional synapse induction in the developing hippocampus. *J Physiol (Paris)* 1996; 90: 313-5.
244. Takumi Y, Ramírez-León V, Laake P, Ottersen OP. Different modes of expression of AMPA and NMDA receptors in hippocampal synapses. *Nat Neurosci* 1999; 2: 619-24.
 245. Rumpel S, Hatt H, Gottmann K. Silent synapses in the developing rat visual cortex: evidence for postsynaptic expression of synaptic plasticity. *J Neurosci* 1998; 18: 8863-74.
 246. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 627-34.
 247. Doherty P, Fazeli MS, Walsh FS. The neural cell adhesion molecule and synaptic plasticity. *J Neurobiol* 1995; 26: 437-46.
 248. Glanzman DL. Postsynaptic regulation of the development and long-term plasticity of aplysia sensorimotor synapses in cell culture. *J Neurobiol* 1994; 25: 666-93.
 249. Sekino Y, Kuroda Y. Synaptic plasticity and gene products. *Nippon Rinsho* 1992; 50: 2796-807.
 250. Schacher S, Wu F, Sun ZY. Pathway-specific synaptic plasticity: activity-dependent enhancement and suppression of long-term heterosynaptic facilitation at converging inputs on a single target. *J Neurosci* 1997; 17: 597-606.
 251. Wang J, Renger JJ, Griffith LC, Greenspan RJ, Wu CF. Concomitant alterations of physiological and developmental plasticity in *Drosophila* CaM kinase II-inhibited synapses. *Neuron* 1994; 13: 1373-84.
 252. Zhong Y, Wu CF. Altered synaptic plasticity in *drosophila* memory mutants with a defective cyclic AMP cascade. *Science* 1990; 251: 198-201.
 253. Kirkwood A, Dudek SM, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science* 1993; 260: 1518-21.
 254. Shen JM, Barnes CA, McNaughton BL, Skaggs WE, Weaver KL. The effect of aging on experience-dependent plasticity of hippocampal place cells. *J Neurosci* 1997; 17: 6769-82.
 255. Bergado JA, Fernández CI, Gómez-Soria A, González O. Chronic intraventricular infusion with NGF improves LTP in old cognitively-impaired rats. *Brain Res* 1997; 770: 1-9.
 256. Barnes CA, McNaughton BL. An age comparison of the rates of acquisition and forgetting. *Behav Neurosci* 1985; 99: 1040-8.
 257. De Toledo-Morrell L, Geinisman Y, Morrell F. Age-dependent alterations in hippocampal synaptic plasticity: relation to memory disorders. *Neurobiol Aging* 1988; 9: 581-90.
 258. Kamal A, Biessels GJ, Gispen WH, Urban IJA. Increasing age reduces expression of long-term depression and dynamic range of transmission plasticity in CA1 field of the rat hippocampus. *Neuroscience* 1998; 83: 707-15.
 259. Kirkwood A, Silva A, Bear MF. Age-dependent decrease of synaptic plasticity in the neocortex of α CaMKII mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3380-3.
 260. Schauwecker PE, Cheng HW, Serquinia RMP, Mori N, McNeill TH. Lesion-induced sprouting of commissural/associational axons and induction of GAP-43 mRNA in hilar and CA3 pyramidal neurons in the hippocampus are diminished in aged rats. *J Neurosci* 1995; 15: 2462-70.
 261. Scott SA, Liang S, Weingartner JA, Crutcher KA. Increased NGF-like activity in young but not aged rat hippocampus after septal lesions. *Neurobiol Aging* 1994; 15: 337-46.
 262. Nagahara AH, Nicolle MM, Gallagher M. Alterations in [3H]-kainate receptor binding in the hippocampal formation of aged Long-Evans rats. *Hippocampus* 1993; 3: 269-77.
 263. Neill D. Alzheimer's disease: maladaptive synaptoplasticity hypothesis. *Neurodegeneration* 1995; 4: 217-32.
 264. Krugers HJ, Mulder M, Korf J, Havekes L, De Kloet ER, Joëls M. Altered synaptic plasticity in hippocampal CA1 area of apolipoprotein E deficient mice. *Neuroreport* 1997; 8: 2505-10.
 265. Seabrook GR, Smith DW, Bowery BJ, Easter A, Reynolds T, Fitzjohn SM, et al. Mechanisms contributing to the deficits in hippocampal synaptic plasticity in mice lacking amyloid precursor protein. *Neuropharmacology* 1999; 38: 349-59.
 266. Sugaya K, Chouinard M, Greene R, Robbins M, Personett D, Kent C, et al. Molecular indices of neuronal and glial plasticity in the hippocampal formation in a rodent model of age-induced spatial learning impairment. *J Neurosci* 1996; 16: 3427-43.
 267. Masliah E, Honer WG, Mallory M, Voigt M, Kushner P, Hansen L, et al. Topographical distribution of synaptic-associated proteins in the neuritic plaques of Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87: 135-42.
 268. Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1996; 19: 19-24.
 269. Calabresi P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G. Synaptic plasticity and physiological interactions between dopamine and glutamate in the striatum. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 519-23.
 270. Usdin MT, Shelbourne PF, Myers RM, Madison DV. Impaired synaptic plasticity in mice carrying the Huntington's disease mutation. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 839-46.
 271. Represa A, Niquet J, Pollard H, Ben-Ari Y. Cell death, gliosis, and synaptic remodeling in the hippocampus of epileptic rats. *J Neurobiol* 1995; 26: 413-25.
 272. Represa A, Jorquera I, Le Gal La Salle G, Ben-Ari Y. Epilepsy induced collateral sprouting of hippocampal mossy fibers: does it induce the development of ectopic synapses with granule cell dendrites? *Hippocampus* 1993; 3: 257-68.
 273. Meberg PJ, Gall CM, Routtenberg A. Induction of F1/GAP-43 gene: expression in hippocampal granule cells after seizures. *Mol Brain Res* 1993; 17: 295-9.
 274. Represa A, Pollard H, Moreau J, Ghilini G, Khrestchatsky M, Ben-Ari Y. Mossy fiber sprouting in epileptic rats is associated with a transient increased expression of α -tubulin. *Neurosci Lett* 1993; 156: 149-52.
 275. Pollard H, Khrestchatsky M, Moreau J, Ben-Ari Y, Represa A. Correlation between reactive sprouting and microtubule protein expression in epileptic hippocampus. *Neuroscience* 1994; 61: 773-87.
 276. Niquet J, Jorquera I, Ben-Ari Y, Represa A. NCAM immunoreactivity on mossy fibers and reactive astrocytes in the hippocampus of epileptic rats. *Brain Res* 1993; 626: 106-16.
 277. Wang S, Lees GJ, Bock E, Hamberger A, Haglid KG. Biphasic changes in NCAM level after an NMDA lesion to the hippocampal formation: a quantitative dot-immunobinding assay. *J Neurosci Res* 1992; 33: 626-30.
 278. Okazaki MM, Evenson DA, Nadler JV. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. *J Comp Neurol* 1995; 352: 515-34.
 279. Golarai G, Sutula TP. Functional alterations in the dentate gyrus after induction of long-term potentiation, kindling, and mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol* 1996; 75: 343-53.
 280. Golarai G, Cavazos JE, Sutula TP. Activation of the dentate gyrus by pentylenetetrazol evoked seizures induces mossy fiber synaptic reorganization. *Brain Res* 1992; 593: 257-64.
 281. Dudek FE, Obenaus A, Schweitzer JS, Wuarin JP. Functional significance of hippocampal plasticity in epileptic brain: electrophysiological changes of the dentate granule cells associated with mossy fiber sprouting. *Hippocampus* 1994; 4: 259-65.
 282. Pérez Y, Morin F, Beaulieu C, Lacaille JC. Axonal sprouting of CA1 pyramidal cells in hyperexcitable hippocampal slices of kainate-treated rats. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 736-48.
 283. Bundman MC, Gall CM. Ultrastructural plasticity of the dentate gyrus granule cells following recurrent limbic seizures. II. Alterations in somatic synapses. *Hippocampus* 1994; 4: 611-22.
 284. Bundman MC, Pico RM, Gall CM. Ultrastructural plasticity of the dentate gyrus granule cells following recurrent limbic seizures. I. Increase in somatic spines. *Hippocampus* 1994; 4: 601-10.
 285. Qiao X, Noebels JL. Developmental analysis of hippocampal mossy fiber outgrowth in a mutant mouse with inherited spike-wave seizures. *J Neurosci* 1993; 13: 4622-35.
 286. Mathern GW, Leite JP, Pretorius JK, Quinn B, Peacock WJ, Babb TL. Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Dev Brain Res* 1994; 78: 70-80.
 287. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Quantified patterns of mossy fiber sprouting and neuron densities in hippocampal and lesional seizures. *J Neurosurg* 1995; 82: 211-9.
 288. Mathern GW, Babb TL, Micevych PE, Blanco CE, Pretorius JK. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. *Mol Chem Neuropathol* 1997; 30: 53-76.
 289. Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1994; 14: 3106-21.
 290. McKay SE, Purcell AL, Carew TJ. Regulation of synaptic function by neurotrophic factors in vertebrates and invertebrates: implications for development and learning. *Learn Mem* 1999; 6: 193-215.
 291. Davies AM. The neurotrophic hypothesis: where does it stand? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 389-94.
 292. Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994; 390: 45-56.
 293. Henderson CE. Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 64-70.
 294. Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol* 1994; 25: 1386-403.
 295. Segal RA, Greenberg ME. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 463-89.
 296. Vogt Weisenhorn DM, Roback J, Young AN, Wainer BH. Cellular

- aspects of trophic actions in the nervous system. *Int Rev Cytol* 1999; 189: 177-265.
297. Humpel C, Wetmore C, Olson L. Regulation of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA and protein at the cellular level in pentylene-tetrazol-induced epileptic seizures. *Neuroscience* 1993; 53: 909-18.
 298. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron* 1992; 9: 1081-8.
 299. Castren E, Pitkanen M, Sirvio J, Parsadanian A, Lindholm D, Thoenen H, et al. The induction of LTP increases BDNF and NGF mRNA but decreases NT-3 mRNA in the dentate gyrus. *Neuroreport* 1993; 4: 895-8.
 300. Dragunow M, Hughes P, Mason-Parker SE, Lawlor P, Abraham WC. TrkB expression in dentate granule cells is associated with a late phase of long-term potentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 46: 274-80.
 301. Kang HJ, Schuman EM. Neurotrophin-induced modulation of synaptic transmission in the adult hippocampus. *J Physiol (Paris)* 1995; 89: 11-22.
 302. Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8856-60.
 303. Korte M, Staiger V, Griesbeck O, Thoenen H, Bonhoeffer T. The involvement of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal long-term potentiation revealed by gene targeting experiments. *J Physiol (Paris)* 1996; 90: 157-64.
 304. Korte M, Griesbeck O, Gravel C, Carroll P, Staiger V, Thoenen H, et al. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 12547-52.
 305. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res* 1999; 58: 76-87.
 306. Chen G, Kolbeck R, Barde YA, Bonhoeffer T, Kossel A. Relative contribution of endogenous neurotrophins in hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci* 1999; 19: 7983-90.
 307. Suen PC, Wu K, Levine ES, Mount HT, Xu JL, Lin SY, et al. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances phosphorylation of the postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 8191-5.
 308. Blanquet PR, Lamour Y. Brain-derived neurotrophic factor increases Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2 activity in hippocampus. *J Biol Chem* 1997; 272: 24133-6.
 309. Jovanovic JN, Benfenati F, Siow YL, Sihra TS, Sanghera JS, Pelech SL, et al. Neurotrophins stimulate phosphorylation of synapsin I by MAP kinase and regulate synapsin I-actin interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3679-83.
 310. Kang HJ, Schuman EM. A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 1996; 273: 1402-6.
 311. Bergado JA, Gómez-Soria A, Cruz R, Fernández CI. Nerve growth factor improves evoked potentials and long-term potentiation in the dentate gyrus of presenile rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 345: 181-4.
 312. Berardi N, Maffei L. From visual experience to visual function: roles of neurotrophins. *J Neurobiol* 1999; 41: 119-26.
 313. Akaneya Y, Tsumoto T, Hatanaka H. Brain-derived neurotrophic factor blocks long-term depression in rat visual cortex. *J Neurophysiol* 1996; 76: 4198-201.
 314. Galuske RA, Kim DS, Castren E, Thoenen H, Singer W. Brain-derived neurotrophic factor reversed experience-dependent synaptic modifications in kitten visual cortex. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1554-9.
 315. Prakash N, Cohen-Cory S, Frostig RD. RAPID and opposite effects of BDNF and NGF on the functional organization of the adult cortex in vivo. *Nature* 1996; 381: 702-6.
 316. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 1999; 98: 739-55.
 317. Carmignoto G, Pizzorusso T, Tia S, Vicini S. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor potentiate excitatory synaptic transmission in the rat visual cortex. *J Physiol (Lond)* 1997; 498: 153-64.
 318. Akaneya Y, Tsumoto T, Kinoshita S, Hatanaka H. Brain-derived neurotrophic factor enhances long-term potentiation in rat visual cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 6707-16.
 319. Black IB. Trophic regulation of synaptic plasticity. *J Neurobiol* 1999; 41: 108-18.
 320. Cellerino A, Maffei L. The action of neurotrophins in the development and plasticity of the visual cortex. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 53-71.
 321. Jackson GR, Werbach-Pérez K, Pan Z, Sampath D, Pérez-Polo JR. Neurotrophin regulation of energy homeostasis in the central nervous system. *Dev Neurosci* 1994; 16: 285-90.
 322. Kirschner PB, Jenkins BG, Schulz JB, Finkelstein SP, Matthews RT, Rosen BR, et al. NGF, BDNF and NT-5, but not NT-3 protect against MPP⁺ toxicity and oxidative stress in neonatal animals. *Brain Res* 1996; 713: 178-85.
 323. Moccchetti I, Wrathall JR. Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *J Neurotrauma* 1995; 12: 853-70.
 324. Cruz-Aguado R, Fernández CI, Díaz CM, González O, Antúnez I, Bergado J. Effects of nerve growth factor on brain glutathione-related enzymes from aged rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 546-52.
 325. Cruz-Aguado R, Francis-Turner L, Díaz-Suárez CM, Bergado J. NGF prevents changes in rat brain glutathione-related enzymes following transection of the septohippocampal pathway. *Neurochem Int* 1999; 34: 125-30.
 326. Ferrer I, Marín C, Rey MJ, Ribalta T, Goutan E, Blanco R, et al. BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer's disease. Implications in therapeutic strategies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 729-39.
 327. Knusel B, Gao H. Neurotrophins and Alzheimer's disease: beyond the cholinergic neurons. *Life Sci* 1996; 58: 2019-27.
 328. Sofroniew MV, Cooper JD, Svendsen CN, Crossman P, Ip NY, Lindsay RM, et al. Atrophy but not death of adult septal cholinergic neurons after ablation of target capacity to produce mRNAs for NGF, BDNF, and NT3. *J Neurosci* 1993; 13: 5263-76.
 329. Collier TJ, Sortwell CE. Therapeutic potential of nerve growth factors in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1999; 14: 261-87.
 330. Hyman C, Juhasz M, Jackson C, Wright P, Ip NY, Lindsay RM. Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci* 1994; 14: 335-47.
 331. Walton KM. GDNF: a novel factor with therapeutic potential for neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 1999; 19: 43-59.
 332. Lindsay RM. Trophic protection of motor neurons: clinical potential in motor neuron diseases. *J Neurol* 1994; 242: 8-11.
 333. Junger H, Varon S. Neurotrophin-4 (NT-4) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) promote the survival of corticospinal motor neurons of neonatal rats in vitro. *Brain Res* 1997; 762: 56-60.
 334. Kordower JH, Isacson O, Emerich DF. Cellular delivery of trophic factors for the treatment of Huntington's disease: is neuroprotection possible? *Exp Neurol* 1999; 159: 4-20.
 335. Davies AM. Neurotrophin switching: where does it stand? *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 110-8.
 336. Croll SD, Suri C, Compton DL, Simmons MV, Yancopoulos GD, Lindsay RM, et al. Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuroscience* 1999; 93: 1491-506.
 337. Conti AM, Fischer SJ, Windebank AJ. Inhibition of axonal growth from sensory neurons by excess nerve growth factor. *Ann Neurol* 1997; 42: 838-46.
 338. Zapf-Colby A, Eichhorn J, Webster NJ, Olefsky JM. Inhibition of PLC-gamma1 activity converts nerve growth factor from an anti-mitogenic to a mitogenic signal in CHO cells. *Oncogene* 1999; 18: 4908-19.
 339. Liu Y, Kim D, Himes BT, Chow SY, Schallert T, Murray M, et al. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote regeneration of adult rat rubrospinal axons and recovery of forelimb function. *J Neurosci* 1999; 19: 4370-87.
 340. Marconi P, Simonato M, Zucchini S, Bregola G, Argnani R, Krisky D, et al. Replication-defective herpes simplex virus vectors for neurotrophic factor gene transfer in vitro and in vivo. *Gene Ther* 1999; 6: 904-12.
 341. Martínez-Serrano A, Bjorklund A. Protection of the neostriatum against excitotoxic damage by neurotrophin-producing, genetically modified neural stem cells. *J Neurosci* 1996; 16: 4604-16.
 342. Wyman T, Rohrer D, Kirigiti P, Nichols H, Pilcher K, Nilaver G, et al. Promoter-activated expression of nerve growth factor for treatment of neurodegenerative diseases. *Gene Ther* 1999; 6: 1648-60.
 343. Yoshimoto Y, Lin Q, Collier TJ, Frim DM, Breakefield XO, Bohn MC. Astrocytes retrovirally transduced with BDNF elicit behavioral improvement in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 1995; 691: 25-36.
 344. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36: 280-6.
 345. Salim KN, McEwen BS, Chao HM. Ginsenoside Rb1 regulates ChAT, NGF and trkA mRNA expression in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 47: 177-82.
 346. Fukumitsu H, Sometani A, Ohmiya M, Nitta A, Nomoto H, Furukawa Y, et al. Induction of a physiologically active brain-derived neurotrophic factor in the infant rat brain by peripheral administration of 4-methylcatechol. *Neurosci Lett* 1999; 274: 115-8.
 347. Nitta A, Ogihara Y, Onishi J, Hasegawa T, Furukawa S, Nabeshima T. Oral administration of propentofylline, a stimulator of nerve growth factor (NGF) synthesis, recovers cholinergic neuronal dysfunction in-

- duced by the infusion of anti-NGF antibody into the rat septum. *Behav Brain Res* 1997; 83: 201-4.
348. Yamada K, Nitta A, Hasegawa T, Fuji K, Hiramatsu M, Kameyama T, et al. Orally active NGF synthesis stimulators: potential therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1997; 83: 117-22.
349. Hughes PE, Alexi T, Walton M, Fuji K, Hiramatsu M, Kameyama T, et al. Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 421-50.
350. Smith MA. Hippocampal vulnerability to stress and aging: possible role of neurotrophic factors. *Behav Brain Res* 1996; 78: 25-36.
351. Anonymous. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: the BDNF Study Group (Phase III). *Neurology* 1999; 52: 1427-3.
352. Mandel P, Edel S, Poirel G. Free nucleotides in rabbit and guinea pig brain. *J Neurochem* 1966; 12: 885-6.
353. Wenzel M, Wenzel J, Grosse G, Lindner G, Kirsche W, Matthies H. [The effect of orotic acid and orotic acid derivatives on the in vitro differentiation of hippocampus neurons-morphometric and electron microscopic studies of ribosomes]. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1976; 90: 834-51.
354. Wenzel M, Wenzel J, Grosse G, Lindner G, Matthies H. [Morphometric studies on the in vivo differentiation of hippocampus neurons under pharmacological conditions]. *Verh Anat Ges* 1977; (71 Pt 1): 121-6.
355. Lindner G, Grosse G. [The effect of active substances on nerve fiber regeneration in nerve tissue cultures]. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1980; 94: 1105-13.
356. Grosse G, Lindner G, Matthies HJ. [Effect of orotic acid on the in vitro cultured nerve tissue]. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1976; 90: 499-506.
357. Grosse G, Lindner G, Matthies HJ. [The effect of orotic acid and sodium orotate on organ cultures of the hippocampus of embryonic rats]. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1980; 94: 283-91.
358. Götz D, Ziesch C, Wenzel M, Grosse G, Schuster T, Wenzel J. [Electron microscopic and morphometric studies on the in vitro differentiation of mitochondria in neurons of hippocampus explant cultures as affected by orotic acid and sodium orotate]. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1982; 96: 613-32.
359. Bergado Rosado JA, Rüethrich H, Matthies H. La estimulación eléctrica de la vía perforante como estímulo condicionado en shuttle box. Efecto del orotato de metilglucamina sobre la retención. *Rev Cubana Invest Biomed* 1987; 6: 347-59.
360. Rüthrich HL, Wetzel W, Matthies H. Memory retention in old rats: improvement by orotic acid. *Psychopharmacology (Berlin)* 1983; 79: 348-51.
361. Bergado JA, Krug M, Rüethrich H, Matthies H. Orotate improves memory and enhances synaptic long-term potentiation in active avoidance behaviour in rats with perforant path stimulation as the conditioned stimulus. *Eur J Pharmacol* 1988; 157: 155-63.
362. Pohle W, Matthies H. Incorporation of RNA-precursors into neuronal and glial cells of rat brain during a learning experiment. *Brain Res* 1974; 65: 231-7.
363. Krug M, Rüethrich H, Bergado J. The nootropic substance methylglucamine orotate prolongs both, postconditioning potentiation and post-tetanic LTP in the dentate gyrus of freely moving rats. *Activ Nerv Sup (Prague)* 1988; 30: 232-3.
364. Krug M, Rüethrich H, Wagner M, Matthies H, Ott T. Einfluß von systemisch und intraventricular applizierter Orotsäure auf monosynaptisch evozierete Potentiale im Gyrus dentatus der freibeweglichen Ratte. *Biomed Biochim Acta* 1985; 44: 623-31.
365. Krug M, Koch M, Schoof E, Wagner M, Matthies H. Methylglucamine orotate, a memory-improving drug, prolongs hippocampal long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 1989; 173: 223-6.
366. Akiho H, Iwai A, Katoh-Soudh M, Tsukamoto S, Koshiya K, Yamaguchi T. Post-ischaemic treatment with orotic acid prevents neuronal injury in gerbil brain ischaemia. *Neuroreport* 1998; 8: 607-10.
367. Sonnewald U, Akiho H, Koshiya K, Iwai A. Effect of orotic acid on the metabolism of cerebral cortical astrocytes during hypoxia and reoxygenation: an NMR spectroscopy study. *J Neurosci Res* 1998; 51: 103-8.
368. Geiss KR, Stergiou N, Jester, Neuenfeld HU, Jester HG. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 153-6.
369. Zimmer HG. Effects of magnesium orotate on rat heart function. *Cardioscience* 1994; 5: 55-61.
370. Jellinek H, Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolaemia in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 836-42.
371. Rahmann H. Brain gangliosides and memory formation. *Behav Brain Res* 1995; 66: 105-16.
372. Skaper SD, Leon A, Facci L. Ganglioside GM1 prevents death induced by excessive excitatory neurotransmission in cultured hippocampal pyramidal neurons. *Neurosci Lett* 1991; 126: 98-101.
373. Ledeen RW. Biology of gangliosides: neurotogenic and neurotrophic properties. *J Neurosci Res* 1984; 12: 147-59.
374. Masco D, Seifert W. Gangliosides in lesion-induced synaptogenesis: studies in the hippocampus of the rat brain. *Brain Res* 1990; 514: 84-92.
375. Popov N, Toffano G, Riechert U, Matthies H. Effects of intraventricularly applied gangliosides and N-acetylneuraminic acid on acquisition and retention performance of a brightness discrimination task in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 209-12.
376. Ramírez OA, Gómez RA, Carrer HF. Gangliosides improve synaptic transmission in dentate gyrus of hippocampal rat slices. *Brain Res* 1990; 506: 291-3.
377. Okada Y, Rahmann H, Hirai H, Terashima A. Exogenously applied gangliosides (GM₁, GC_{1a} and G_{mix}) fail to facilitate the induction of long-term potentiation (LTP) in the slices of hippocampus and superior colliculus of the guinea pig. *Neurosci Lett* 1994; 170: 269-72.
378. Hadjiconstantinou M, Neff NH. GM1 ganglioside: in vivo and in vitro trophic actions on central neurotransmitter systems. *J Neurochem* 1998; 70: 1335-45.
379. Cannella MS, Oderfeld-Nowak B, Gradkowska M, Skup M, Garofalo L, Cuello AC, et al. Derivatives of ganglioside GM1 as neurotrophic agents: comparison of in vivo and in vitro effects. *Brain Res* 1990; 513: 286-94.
380. Nagai Y. Functional roles of gangliosides in bio-signaling. *Behav Brain Res* 1995; 66: 99-104.
381. McEwen BS. Gonadal and adrenal steroids regulate neurochemical and structural plasticity of the hippocampus via cellular mechanisms involving NMDA receptors. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16: 103-16.
382. Bettini E, Pollio G, Santagati S, Maggi A. Estrogen receptor in rat brain: presence in the hippocampal formation. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 502-8.
383. Azcoitia I, Sierra A, García-Segura LM. Neuroprotective effects of estradiol in the adult rat hippocampus: interaction with insulin-like growth factor-I signalling. *J Neurosci Res* 1999; 58: 815-22.
384. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci* 1994; 14: 7680-7.
385. Blanco G, Díaz H, Carrer HF, Beaugé L. Differentiation of rat hippocampal neurons induced by estrogen in vitro: effects on neurogenesis and Na, K-ATPase activity. *J Neurosci Res* 1990; 27: 47-54.
386. Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* 1997; 17: 1848-59.
387. Woolley CS, Wenzel HJ, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the frequency of multiple synapse boutons in the hippocampal CA1 region of the adult female rat. *J Comp Neurol* 1996; 373: 108-17.
388. Naftolin F, Leranath C, Pérez J, García-Segura LM. Estrogen induces synaptic plasticity in adult primate neurons. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 935-9.
389. Murphy DD, Segal M. Morphological plasticity of dendritic spines in central neurons is mediated by activation of cAMP response element binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1482-7.
390. Klintsova A, Levy WB, Desmond NL. Astrocytic volume fluctuates in the hippocampal CA1 region across the estrous cycle. *Brain Res* 1995; 690: 269-74.
391. Warren SG, Humphreys AG, Juraska JM, Greenough WT. LTP varies across the estrous cycle: enhanced synaptic plasticity in proestrous rats. *Brain Res* 1995; 703: 26-30.
392. Morse JK, DeKosky ST, Scheff SW. Neurotrophic effects of steroids on lesion-induced growth in the hippocampus. II. Hormone replacement. *Exp Neurol* 1992; 118: 47-52.
393. Poirier J, Dea D, Baccichet A, Gauthier S. Modulation of gamma-actin and α -tubulin expression by corticosterone during neuronal plasticity in the hippocampus. *Mol Brain Res* 1992; 15: 263-8.
394. O'Donnell D, Baccichet A, Seckl JR, Meaney MJ, Poirier J. Entorhinal cortex lesions transiently alter glucocorticoid but not mineralocorticoid receptor gene expression in the rat hippocampus. *J Neurochem* 1993; 61: 356-9.
395. Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci* 1995; 15: 61-9.
396. Joseph R. Environmental influences on neural plasticity, the limbic system, emotional development and attachment: a review. *Child Psychiatry Hum Dev* 1998; 29: 189-208.
397. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 1996; 78: 57-65.
398. Kolb B, Forgie M, Gibb R, Gorny G, Rowntree S. Age, experience and the changing brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 143-59.

399. Paylor R, Morrison SK, Rudy JW, Waltrip LT, Wehner JM. Brief exposure to an enriched environment improves performance on the Morris water task and increases hippocampal cytosolic protein kinase C activity in young rats. *Behav Brain Res* 1992; 52: 49-59.
400. Johansson BB, Zhao L, Mattsson B. Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999; 73: 51-5.
401. Saito S, Kobayashi S, Ohashi Y, Igarashi M, Komiya Y, Ando S. Decreased synaptic density in aged brains and its prevention by rearing under enriched environment as revealed by synaptophysin contents. *J Neurosci Res* 1994; 39: 57-62.
402. Mohammed AH, Henriksson BG, Söderström S, Ebendal T, Olsson T, Seckl JR. Environmental influences on the central nervous system and their implications for the aging rat. *Behav Brain Res* 1993; 57: 183-91.
403. Chaillan FA, Roman FS, Soumireu-Mourat B. Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus and piriform cortex by physiologically meaningful olfactory cues in an olfactory task. *J Physiol (Paris)* 1996; 90: 343-7.
404. Joublin F, Spengler F, Wacquant S, Dinse HR. A columnar model of somatosensory reorganizational plasticity based on Hebbian and non-Hebbian learning rules. *Biol Cybern* 1996; 74: 275-86.
405. Kirkwood A, Rioult MG, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996; 381: 526-8.
406. Kaczmarek L, Chaudhuri A. Sensory regulation of immediate-early gene expression in mammalian visual cortex: implications for functional mapping and neural plasticity. *Brain Res Rev* 1997; 23: 237-56.
407. Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER, Comery TA, Greenough WT. Synaptogenesis and FOS expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci* 1996; 16: 4529-35.
408. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998; 250: 5-8.
409. Petit TL, LeBoutillier JC, Markus EJ, Milgram NW. Synaptic structural plasticity following repetitive activation in the rat hippocampus. *Exp Neurol* 1989; 105: 72-9.
410. Lindholm D, Castren E, Berzaghi M, Blochl A, Thoenen H. Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain: implications for neuronal plasticity. *J Neurobiol* 1994; 25: 1362-72.
411. Croll SD, Sharp PE, Bostock E. Evidence for NMDA receptor involvement in environmentally induced dentate gyrus plasticity. *Hippocampus* 1992; 2: 23-8.
412. Kilgard MP, Merzenich MM. Plasticity of temporal information processing in the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 1998; 1: 727-31.
413. Polley DB, Chen-Bee CH, Frostig RD. Two directions of plasticity in the sensory-deprived adult cortex. *Neuron* 1999; 24: 623-37.
414. Fordyce DE, Wehner JM. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Brain Res* 1993; 619: 111-9.
415. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 679-82.
416. Widenfalk J, Olson L, Thoren P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res* 1999; 34: 125-32.
417. Van PH, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13427-31.
418. Anderson BJ, Li X, Alcántara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT. Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia* 1994; 11: 73-80.
419. Kleim JA, Vij K, Ballard DH, Greenough WT. Learning-dependent synaptic modifications in the cerebellar cortex of the adult rat persist for at least four weeks. *J Neurosci* 1997; 17: 717-21.
420. Merzenich M, Wright B, Jenkins W, Xerri C, Byl N, Miller S, et al. Cortical plasticity underlying perceptual, motor, and cognitive skill development: implications for neurorehabilitation. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1996; 61: 1-8.

MECANISMOS CELULARES DE LA NEUROPLASTICIDAD

Resumen. *Objetivo. Presentar, de manera unificada, una visión de los principales mecanismos de neuroplasticidad conocidos, destacando su universalidad. Desarrollo. La concepción del sistema nervioso como una entidad inmutable ha sufrido modificaciones sustanciales durante la segunda mitad del siglo XX. La neuroplasticidad, es decir, la capacidad de cambio y reparación del cerebro, se expresa de formas diversas, desde modificaciones funcionales de estructuras ya existentes, hasta la formación por crecimiento y proliferación de nuevas estructuras y neuronas. El presente trabajo aborda los mecanismos celulares y moleculares de los fenómenos neuroplásticos y los clasifica en dos grandes grupos: plasticidad por crecimiento, donde se incluyen los mecanismos de regeneración axonal, colateralización y sinaptogénesis reactiva; y plasticidad funcional, que abarca cambios en la eficacia de la transmisión sináptica como la potenciación a largo plazo y la activación de sinapsis silentes. Se presentan además algunas relaciones de fenómenos neuroplásticos con enfermedades del sistema nervioso, así como ejemplos de factores fisiológicos, físicos y farmacológicos que pueden, en el futuro, convertirse en herramientas terapéuticas para estimular y modular la neuroplasticidad. Conclusiones. Los mecanismos neuroplásticos muestran un alto grado de conservación filogenética y ontogenética, y son importantes tanto en la génesis de trastornos y enfermedades del sistema nervioso, como en su reparación tras sufrir traumatismos y daños muy diversos. La modulación de los mecanismos neuroplásticos por agentes físicos y químicos se vislumbra como una de las más potentes herramientas terapéuticas de la neurología restaurativa. [REV NEUROL 2000; 31: 1074-95] [http://www.revneurolog.com/3111/j111074.pdf]*

Palabras clave. *Ácido orótico. Ambiente complejo. Colateralización. Ejercicio físico. Esteroides. Factores neurotróficos. Gangliósidos. Neurogénesis. Neuroplasticidad. Patología. Plasticidad cortical. Potenciación a largo plazo. Regeneración. Sinaptogénesis.*

MECANISMOS DA NEUROPLASTICIDADE

Resumo. *Objetivo. Apresentar, de forma unificada, uma visão dos mecanismos principais de neuroplasticidade conhecidos, destacando sua universalidade. Desenvolvimento. A concepção do sistema nervoso, como uma entidade imutável, sofreu modificações significativas, durante a segunda metade do século XX. A neuroplasticidade, ou seja, a capacidade de mudança e reparação do cérebro, é expressada de modos diversos, desde modificações funcionais de estruturas já existentes, até a formação por crescimento e proliferação de novas estruturas e neurônios. O presente trabalho aborda os mecanismos celulares e moleculares dos fenômenos neuroplásticos e os classifica em dois grandes grupos: plasticidade por crescimento, onde são incluídos os mecanismos de regeneração axonal, colateralização e sinaptogénesis reativa. E plasticidade funcional que abarca mudanças na efetividade da transmissão sináptica como a potenciação a longo prazo e a ativação de sinapsis silentes. Apresentam-se, também, algumas relações de fenômenos neuroplásticos com enfermidades do sistema nervoso, como também exemplos de fatores fisiológicos, físicos e farmacológicos que podem, no futuro, tornar-se ferramentas terapéuticas para estimular e modular a neuroplasticidade. Conclusões. Os mecanismos neuroplásticos mostram um alto grau de conservação filogenética e ontogenética e são tão importantes na gênese de transtornos e enfermidades do sistema nervoso como em sua reparação, depois de sofrer traumatismos e danos muito diversos. A modulação dos mecanismos neuroplásticos por agentes físicos e químicos desponta como uma das mais potentes ferramentas terapéuticas na neurologia restaurativa. [REV NEUROL 2000; 31: 1074-95] [http://www.revneurolog.com/3111/j111074.pdf]*

Palavras chave. *Ácido orótico. Ambiente complexo. Colateralização. Esteróides. Exercício físico. Fatores neurotróficos. Gangliósidos. Neurogénesis. Neuroplasticidade. Patologia. Plasticidade cortical. Potenciação a longo prazo. Regeneração. Sinaptogénesis.*