



ORIGINAL

Recuperación de la habilidad motora mediante trasplantes neurales en ratas adultas con lesión de la corteza frontal

Motor skill recovery through neural transplants in adult rats with frontal cortex damage

Heredia M, Riobos A S, de la Fuente A, Criado J M, Yajeya J

Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina-Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Universidad de Salamanca.

Resumen

Objetivo: Investigar los mecanismos involucrados en la recuperación funcional de alteraciones motoras producidas por la lesión de la corteza frontal mediante trasplantes neurales embrionarios, en ratas adultas.

Material y metodología: Utilizamos ratas machos, de raza Wistar, empleando pruebas conductuales, métodos electrofisiológicos y técnicas inmunohistoquímicas e histológicas. Los animales se condicionaron en un test motor específico de habilidad motora fina y se determinó su mano preferente. Se realizó una lesión en la corteza frontal contralateral a la mano preferente y se evaluó la efectividad de la lesión mediante el test de conducta. En un grupo de animales lesionados se trasplantó tejido cortical embrionario en la cavidad producida por la lesión; en un segundo grupo, se utilizó tejido fetal amigdalino como tejido donante; y en un tercer grupo, se trasplantó nervio ciático de rata adulta. Los tres grupos se compararon con un grupo de animales control.

Resultados: A los tres meses post-trasplante, los animales con trasplantes de tejido fetal amigdalino y con trasplantes de tejido cortical mejoraron el déficit motor producido por la lesión. Los animales con trasplantes de nervio ciático no presentaron ninguna mejoría.

Conclusión: Los trasplantes de tejido amigdalino inducen una mejoría similar a la obtenida con los trasplantes de tejido cortical. El origen ontogenético, en parte común, del tejido amigdalino y el tejido cortical podría estar implicado en los mecanismos subyacentes a la recuperación funcional.

Palabras clave:

Corteza motora, trasplantes neurales, test de habilidad motora, rata adulta.

Abstract

Objective: To investigate the mechanisms by which neural transplants contribute to functional recovery of the motor disorders produced by frontal cortex damage in adult rats.

Material and methods: Male Wistar rats were used, with the application of behavioral tests, electrophysiological methods and immunohistochemical and histological techniques. The animals were conditioned using a specific fine motor skill test, with determination of the dominant paw. Damage was produced in the frontal cortex contralateral to the dominant paw, with evaluation of the effectiveness of the lesion based on the behavioral test. In one group of damaged animals embryonic cortical tissue was implanted in the cavity left by the lesion. In a second group fetal amygdaline tissue was used as donor material, while in a third group adult rat sciatic nerve was implanted. The three groups were compared with a control group.

Results: Three months after grafting, the rats with fetal amygdaline tissue and with transplanted cortical material improved of the motor defect induced by the lesion. The rats with grafted sciatic nerve showed no improvement.

Conclusion: Amygdaline tissue grafts induce improvement similar to that recorded with cortical tissue transplants. The partially shared ontogenetic origin of amygdaline and cortical tissue could be implicated in the functional recovery mechanisms.

Key words:

Motor cortex, neural transplants, motor skill test, adult rat.

Correspondencia

M. Heredia Chons
Departamento de Fisiología y Farmacología.
Facultad de Medicina. Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007-Salamanca
mheredia@usal.es

Introducción

Los trasplantes de tejido neural fetal pueden inducir una mejoría funcional en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebro-vasculares y daños traumáticos del Sistema Nervioso Central (SNC). Respecto a la corteza motora, apenas hay datos sobre el efecto de los trasplantes corticales en comportamientos motores específicos. Los estudios de Plumet et al [1], en rata adulta, muestran que el déficit producido sobre movimientos de gran precisión, como consecuencia de una lesión en la corteza motora, mejoran mediante trasplantes de tejido cortical embrionario. En nuestro laboratorio [2] hemos demostrado que el tejido cortical embrionario trasplantado en una cavidad, producida por la lesión de la corteza motora de rata adulta, es capaz de revertir déficit motores valorados en un test de habilidad motora fina. Uno de los objetivos, sin embargo, es conocer los mecanismos de acción que subyacen a la recuperación funcional que producen. Los estudios de Labbe et al [3] mostraron la recuperación, mediante trasplantes corticales, de un déficit conductual producido por la lesión de la corteza frontal en rata adulta, utilizando un test conductual de aprendizaje-memoria. Diversos aspectos metodológicos de los experimentos tales como la madurez del tejido donante y el intervalo entre el trasplante y la realización del test conductual, sugirieron que la recuperación estaba relacionada con la producción de factores tróficos. Se ha señalado a sustancias derivadas de la glía, como responsables de la mejoría funcional inducida por los trasplantes de tejido cortical [4] aunque otros estudios [5] defienden que los efectos beneficiosos de los trasplantes corticales, podrían ser debidos a la secreción de sustancias químicas más que al desarrollo de conexiones con el cerebro del huésped. Experimentos realizados en la corteza gustativa [6-8], han demostrado que sólo el trasplante de tejido embrionario de la misma área cortical que había sido lesionada produjo mejoría y que la producción de acetilcolina por el tejido trasplantado es el principal factor en la mejoría conductual [9,10]. La respuesta inflamatoria local e inmune podría ser también un elemento clave en la recuperación [11].

El objetivo del presente estudio es determinar los mecanismos de acción implicados en la recuperación funcional de alteraciones motoras, inducida por trasplantes neurales en ratas adultas, utilizando como estrategia el empleo de diferentes tipos de tejido donante.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratas machos, de raza Wistar, de 250-300 g de peso al comienzo de los experimentos. El manejo de los animales y los experimentos se realizaron de acuerdo con la

Normativa Europea y el Real Decreto 1201/2005, sobre protección de los animales utilizados para experimentación. Todas las fases del diseño experimental cuentan con el informe favorable del Comité de Bioética de la Universidad de Salamanca.

El diseño experimental constó de las siguientes fases: 1) Fase preoperatoria; 2) Lesión de la corteza frontal; 3) Fase conductual post-lesión; 4) Trasplante; 5) Fase conductual post-trasplante; 6) Registros electrofisiológicos y 7) Estudios inmunohistoquímicos e histológicos.

Los animales fueron divididos al azar en 4 grupos: 1) Grupo Homotópico: animales con lesión en la corteza motora más trasplante de tejido cortical embrionario (HomG); 2) Grupo heterotópico amigdalino: animales con lesión en la corteza motora más trasplante de tejido fetal amigdalino (AHetG); 3) Grupo heterotópico ciático: animales con lesión en la corteza motora más trasplante de nervio ciático de rata adulta (SG); y 4) Grupo control: animales con la corteza motora indemne (Control).

Test conductual de habilidad motora fina

Los animales se privaron previamente de comida hasta alcanzar el 86-88% de su peso *ad libitum*. Los animales se condicionaron para ejecutar movimientos de gran precisión motora de extensión y flexión de los dígitos con el fin de obtener comida. Para realizar la prueba de conducta, el animal se situó en la caja de test, en sesiones individuales de 3 minutos de duración, y se cuantificó, el número de respuestas correctas (coger un «pellet» con la mano y comérselo sin que se le caiga durante el proceso) e incorrectas (cuando el «pellet» se le cae después de cogerlo con la mano) (Figura 1).

Los parámetros obtenidos del test de comportamiento fueron los siguientes:

Número total de respuestas: suma de respuestas correctas e incorrectas realizadas con ambas manos.



Fig. 1. Caja de test utilizada en la prueba comportamental de habilidad motora fina. El animal está introduciendo una de sus manos por un agujero de la pared frontal con el fin de coger un *pellet* de pienso.



Fig. 2. Animal con el brazalete colocado en su mano no preferente, para forzar el uso de su mano preferente para la obtención de comida, durante el test de habilidad motora fina.

Porcentaje de respuestas correctas sobre el número total de respuestas: porcentaje de respuestas correctas realizadas con la mano preferente (derecha o izquierda) con respecto al número total de respuestas realizadas con ambas manos.

Este test se aplicó en la fase preoperatoria para determinar la mano preferente del animal, en la fase post-lesión para comprobar la efectividad de la lesión y en la fase post-trasplante. En la fase post-trasplante, este test se aplicó en dos condiciones, con acceso libre a la comida con ambas manos y con el uso obligado de la mano preferente, mediante la colocación de un brazalete en la mano no preferente, el cual impedía que el animal pudiera coger los *pellets* de comida con dicha mano (Figura 2). El brazalete solo se le colocó al animal en el momento de realizar el test conductual.

Procedimientos quirúrgicos

Para los procedimientos quirúrgicos, los animales fueron anestesiados con Equitesina (1 ml /250 g peso corporal, intraperitoneal).

Todos los animales, excepto los controles, se lesionaron unilateralmente en la corteza motora [12] para los dígitos del miembro anterior. La lesión se realizó por aspiración en el hemisferio contralateral a la mano preferente. Las coordenadas estereotáxicas de la lesión fueron las siguientes: antero-posterior (AP)= 1- 4 mm, anterior a bregma; lateralidad (L) =1- 3,5 mm, con respecto a la línea media. El límite ventral de la lesión fue el cuerpo calloso. El procedimiento para los animales controles fue idéntico, exceptuando la lesión propiamente dicha.

Sólo los animales con lesiones efectivas fueron trasplantados. El tejido donante se obtuvo de fetos de 15/16 días de desarrollo embrionario. En un grupo de ratas se trasplantó tejido cortical frontal en la cavidad producida por la lesión (HomG),

en un segundo grupo tejido fetal amigdalino (AHetG), y en un tercer grupo nervio ciático de rata adulta (SG).

Registros electrofisiológicos

En algunos animales con trasplantes homotópicos se realizaron registros intracelulares de las neuronas del trasplante, en secciones de cerebro *in vitro* conteniendo el trasplante. Los registros se realizaron mediante microelectrodos de vidrio rellenos con acetato potásico 2M y una solución de biocitina al 2%, y conectados a un amplificador. En las neuronas registradas se procedió a caracterizar las propiedades electrofisiológicas, estudiar el efecto de la perfusión con distintos neurotransmisores o sus agonistas, determinar el tipo de receptor que media el tipo de respuesta observada e inyectar biocitina para marcar la neurona registrada.

Los cambios en el voltaje generados por la perfusión con distintos neurotransmisores o agonistas a diversos receptores se monitorizaron mediante un osciloscopio y se grabaron en cinta magnética para su posterior análisis.

Estudios inmunohistoquímico e histológico

Algunos animales con trasplantes homotópicos se destinaron a los estudios inmunohistoquímicos de diversos neurotransmisores e histológico. Los neurotransmisores estudiados fueron acetilcolina (inmunohistoquímica para el enzima colina acetiltransferasa, ChAT); ácido gamma-aminobutírico (GABA) (inmunohistoquímica para el enzima ácido glutámico decarboxilasa, GAD). Para ello, algunos animales previamente anestesiados se perfundieron por vía transcardiaca con dextrano al 2% en tampón fosfato 0,1M, pH 7,4 (PB) seguido de paraformaldehído al 4% en PB. Secciones coronales, de 40 μ m de espesor, obtenidas en un vibratomo se procesaron inmunohistoquímicamente para ChAT o GAD utilizando el método de la avidina-biotina-peroxidasa (sistema ABC). Algunas secciones incubadas sin anticuerpo primario se utilizaron como control. Otros animales se procesaron aplicando procedimientos de histología convencional.

Análisis Estadístico

Los resultados conductuales fueron analizados mediante análisis de varianza (ANOVA). Cuando el ANOVA global mostró diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,05$), se procedió a realizar ANOVAs parciales comparando los 4 grupos en cada una de las sesiones. Para comparar individualmente cada una de las medias se utilizó el test de Newman-Keul. Los resultados electrofisiológicos se analizaron utilizando el programa de análisis estadístico spike 2 (Cambridge Electronic Design).



Resultados

Efecto de los trasplantes sobre el déficit motor inducido por la lesión

En la fase preoperatoria, todos los animales mostraron una estrategia similar, presentando preferencia por el uso de una de sus manos, y fueron clasificados como diestros o zurdos cuando utilizaron la mano derecha o izquierda respectivamente, al menos en el 80% de sus respuestas correctas. Se consideró que los animales estaban condicionados cuando el porcentaje de respuestas correctas fue igual o superior al 60% durante 3 sesiones consecutivas. Los resultados obtenidos en la última sesión de esta fase no presentaron diferencias significativas ni en el porcentaje de respuestas correctas ni en el número total de respuestas entre los distintos grupos (Figura 3) (Fig 4).

En la fase post-lesión, los animales se evaluaron de nuevo en el test de habilidad motora fina. Los animales lesionados presentaron una disminución significativa de la media del porcentaje de respuestas correctas, comparado con los controles ($p < 0,001$). Todos los animales del grupo control continuaron utilizando la mano preferente observada en la fase preoperatoria mientras que los animales lesionados cambiaron de mano o disminuyeron el porcentaje de respuestas correctas sin cambiar de mano preferente. Encontramos una reducción significativa ($p < 0,001$) del porcentaje de respuestas correctas en los tres grupos de animales lesionados con respecto al grupo control, mientras que no se observaron diferencias entre los 3 grupos de animales lesionados (Figura 3). Con respecto al número total de respuestas no se observaron diferencias significativas entre los grupos (Figura 4).

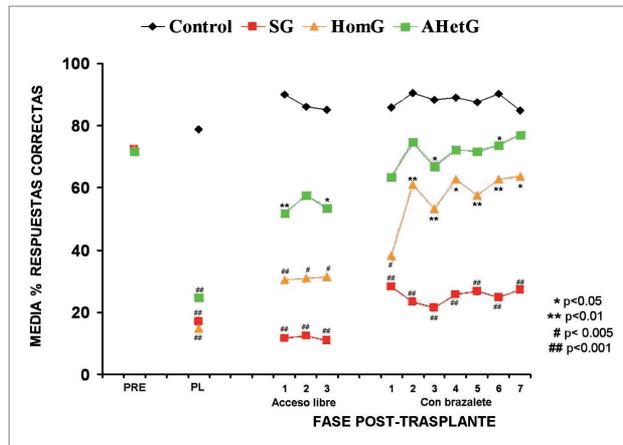


Fig. 3. Porcentaje de respuestas correctas con la mano preferente sobre el número total de respuestas, en el test de habilidad motora fina en las fases preoperatoria (PRE), post-lesión (PL) y post-trasplante (niveles de significación son con respecto al grupo control).

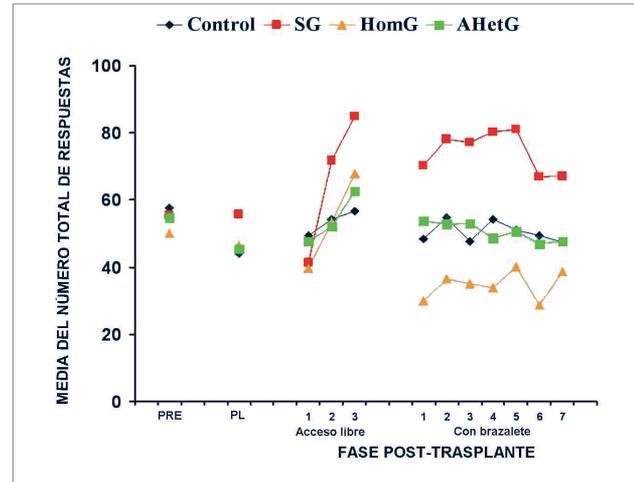


Fig. 4. Número total de respuestas, correctas e incorrectas, con ambas manos, en el test de habilidad motora fina en las fases preoperatoria (PRE), post-lesión (PL) y post-trasplante.

Tres meses después de la realización de los trasplantes, todos los animales fueron valorados nuevamente en el test de habilidad motora fina para evaluar el efecto del trasplante. Encontramos diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas entre los grupos ($p < 0,001$). Los animales con trasplantes de amígdala y cortical no mostraron diferencias significativas entre ellos aunque presentaron un nivel significativamente más bajo en el porcentaje de respuestas correctas que los controles. Los animales con trasplantes de nervio ciático mantuvieron un bajo porcentaje de respuestas correctas, similar al valor de la fase post-lesión, siendo las diferencias con respecto a los controles estadísticamente muy significativas. Comparando los 4 grupos en cada sesión vimos diferencias significativas en las 3 sesiones ($p < 0,001$). Los porcentajes de respuestas correctas de los 3 grupos de animales trasplantados (HomG, AHetG y SG) eran inferiores a los del grupo control en las 3 sesiones, excepto el grupo de animales con trasplantes de amígdala (AHetG) que en la segunda sesión no mostró diferencias significativas con respecto al control. Por otro lado, los animales con trasplantes de amígdala no presentaron diferencias significativas con respecto a los animales con trasplantes corticales, pero si con respecto a los animales con trasplantes de nervio ciático, en las tres sesiones ($p < 0,005$ en la primera y segunda sesión; $p < 0,01$ en la tercera sesión) (Figura 3 Acceso libre).

En la etapa de uso obligado de la mano preferente (con brazalette), los animales fueron evaluados en el test de conducta forzándoles a utilizar la mano preferente (mano afectada por la lesión), mediante la colocación de un brazalette

en la mano no preferente obteniendo diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,001$).

Los animales con trasplante de amígdala presentaron una mejoría notable en el déficit motor, siendo su porcentaje de respuestas correctas similar al de los animales controles en todas las sesiones, excepto en dos. Los animales con trasplantes de tejido cortical mostraron un incremento de respuestas correctas a partir de la segunda sesión. Los animales con trasplante de nervio ciático no presentaron ninguna mejoría en el déficit motor, mostrando diferencias muy significativas con respecto a los animales controles en las 7 sesiones (Figura 3).

Por otra parte, no se obtuvieron diferencias significativas entre los animales con trasplantes de amígdala y cortical; y, sin embargo, los animales con trasplante de nervio ciático presentaron diferencias significativas comparado con los animales con trasplante de amígdala y con trasplante cortical.

Aunque los tres grupos trasplantados mostraron un nivel menor de respuestas que el grupo control, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en ninguna de las dos etapas de la fase post-trasplante (Figura 4).

En todas las neuronas registradas, la estimulación extracelular intra-trasplante evocó una respuesta excitatoria postsináptica (PEPs). Esta respuesta presentó una amplitud variable dependiendo de la intensidad del estímulo y estaba modulada por receptores colinérgicos y gabaérgicos. Por otra parte, las neuronas del trasplante establecieron conexiones intra-trasplante y con la corteza adyacente del huésped.

Con respecto a los neurotransmisores utilizados por las neuronas del trasplante, los resultados inmunohistoquímicos pusieron de relieve la presencia de neuronas inmunopositivas tanto para colina acetiltransferasa (ChAT) como para ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en el trasplante, presentando las células inmunorreactivas diferentes tamaños y morfologías. Estos resultados demuestran que las células de los trasplantes presentan metabolismo para neurotransmisores excitatorios e inhibitorios.

La tasa de supervivencia de los trasplantes, tanto de tejido cortical como de tejido amigdalino, fue completa a los tres meses post-trasplante. Por el contrario, en los animales con trasplantes de nervio ciático, el trasplante no sobrevivió, excepto en algunos pocos casos. Los trasplantes se identificaron por su color más claro comparado con la corteza del huésped. Tanto los trasplantes de tejido cortical como los trasplantes de tejido amigdalino presentaron diferentes tamaños. Los trasplantes de tejido amigdalino fueron en general más pequeños que los trasplantes homotópicos de tejido cortical y aparecieron, generalmente, ro-

deados de un tejido de tipo mixoide en continuidad con el tejido meníngeo cerebral. La citoarquitectura de los trasplantes consistió en agrupaciones de células separados por haces de fibras, no observándose la estratificación característica de la corteza normal (Figura 5). La densidad celular de los trasplantes fue similar a la de la corteza adyacente del huésped, presentando células de diferentes tamaños. La interfase trasplante-huésped fue en general evidente, sobre todo en los trasplantes amigdalinos (Figura 5).

Discusión

La determinación de la mano preferente en la fase preoperatoria nos permitió lesionar específicamente en cada animal su mano preferente y evaluar en la fase post-lesión, la efectividad de la lesión. Así, sólo los animales con lesiones efectivas fueron trasplantados. La comprobación de la efectividad de la lesión es un requisito, a nuestro modo de ver, imprescindible a la hora de analizar el efecto del trasplante. La lesión de la corteza frontal produjo una discapacidad para realizar el test de habilidad motora fina en los animales lesionados, resultados que están en concordancia con estudios previos [2,13,14].

Los trasplantes de tejido fetal cortical situados homotópicamente en la corteza motora del huésped produjeron una mejoría funcional de la discapacidad en la habilidad manual inducida por la lesión. Esa mejoría fue evidente cuando los animales fueron obligados a utilizar la mano afectada por la lesión [1,2,15-17]. Uno de los objetivos principales del presente trabajo era determinar si trasplantes de otras regiones del sistema nervioso, distintas del tejido cortical y no implicadas en el comportamiento motor, eran capaces de mejorar el déficit en la habilidad motora

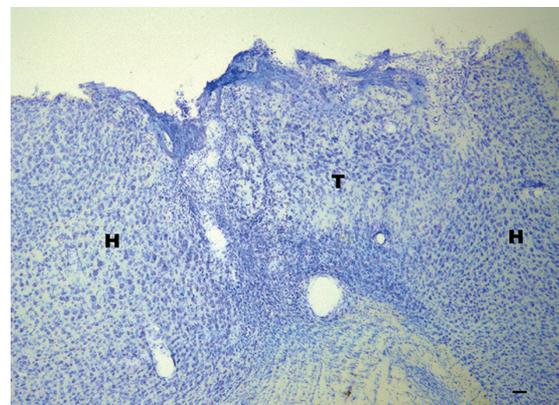


Fig. 5. Sección coronal de un trasplante de amígdala teñido con violeta de cresilo (T: trasplante, H: huésped. Barra de calibración= 50 micras).



inducido por la lesión. El resultado ha sido que los trasplantes de tejido fetal amigdalino localizados heterotópicamente en la corteza motora de ratas adultas produjeron una mejoría funcional de la discapacidad en la habilidad motora fina inducida por la lesión, más notable en la etapa con brazaletes. Así, en todas las sesiones, excepto en dos, el porcentaje de respuestas correctas de los animales con trasplantes de amígdala fue similar al de los animales controles, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos. Por otro lado, los animales con trasplantes de tejido amigdalino no presentaron diferencias significativas en la ejecución del test de habilidad manual con respecto a los animales con trasplantes de tejido cortical, lo que sugiere que los beneficios de los trasplantes amigdalinos o corticales sobre el déficit motor inducido por la lesión fueron similares.

Algunos autores han relacionado la recuperación de déficit conductuales inducida por trasplantes, con el aprendizaje del uso del trasplante [18]. Nuestro estudio apoyaría esta hipótesis, dado que la mejoría producida por el trasplante sobre el déficit motor se puso en evidencia más notablemente cuando se forzó a los animales a utilizar la mano afectada por la lesión (con brazaletes). El uso obligado de la mano afectada por la lesión podría explicar algunas discrepancias encontradas en la literatura sobre los beneficios de los trasplantes sobre alteraciones motoras [1,17,19].

Algunos autores [20] han señalado que la lesión de la corteza frontal puede producir una hiperactividad motora generalizada, habiéndose implicado esta hiperactividad motora en la mejoría inducida por los trasplantes. Nuestros resultados demuestran que la mejoría funcional producida por los trasplantes tanto de tejido amigdalino como cortical, no estaría determinada por un aumento de la hiperactividad motora, dado que la actividad general en el test de habilidad motora, valorada por el número total de respuestas, fue similar en los cuatro grupos, no viéndose afectada la actividad de los animales, ni por la lesión ni por el trasplante.

No conocemos con exactitud los mecanismos que subyacen a la mejoría funcional inducida por los trasplantes de amígdala sobre el déficit motor causado por la lesión. No obstante, esta mejoría podría estar relacionada con un origen embrionario, en parte, común de los tejidos cortical y amigdalino. Así, durante el desarrollo embrionario, células progenitoras viajan por la corriente cortical lateral desde la corteza cerebral en desarrollo hasta las estructuras telencefálicas basales, principalmente la corteza piriforme y la amígdala [21]. Diversos trabajos sobre el origen embrionario de la amígdala destacan el origen palial de algunos núcleos de la amígdala, como es el caso del núcleo cortical, el complejo basolateral y parte del núcleo medial [22-24]. Podría especularse con la

idea de que este origen ontogenético similar de la corteza y la amígdala, podría facilitar el establecimiento de conexiones de los trasplantes de tejido amigdalino con la corteza adyacente del huésped o favorecer la liberación de factores tróficos por el trasplante y por el huésped, mecanismos ambos que podrían estar implicados en la mejoría funcional inducida por los trasplantes de tejido amigdalino o cortical sobre el déficit motor producido por la lesión. No obstante, serían necesarias nuevas investigaciones para evaluar el grado de participación de cada uno de estos mecanismos en la mejoría funcional inducida por los trasplantes de tejido amigdalino o cortical en nuestro modelo experimental.

Los trasplantes de nervio ciático de rata adulta, situados heterotópicamente en la corteza motora, no produjeron ninguna mejoría funcional del déficit en la habilidad manual inducida por la lesión. Hay autores que han implicado en la mejoría funcional inducida por los trasplantes, a los procesos inflamatorios e inmunes que estarían asociados al proceso de trasplante [11]. Por el contrario, sugerimos que la mejoría inducida por los trasplantes de tejido amigdalino y cortical se debería al efecto de los trasplantes en sí mismos y no a otros tipos de mecanismos derivados de la lesión o trasplante. Los trasplantes tanto de tejido fetal cortical como de tejido amigdalino produjeron una mejoría en el déficit en la habilidad motora fina causada por la lesión, que fue más evidente cuando los animales fueron obligados a utilizar la mano afectada por la lesión. Esta mejoría podría estar determinada tanto por el establecimiento de conexiones entre el trasplante y el huésped o por la liberación de factores tróficos por el trasplante y/o por el huésped, no pudiendo, a partir de nuestro estudio, descartar ninguna posibilidad. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a Doña Noelia González su excelente asistencia técnica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plumet J, Ebrahimi A, Guitet J, Roger M. Partial recovery of skilled forelimb reaching after transplantation of fetal cortical tissue in adult rats with motor cortex lesion- anatomical and functional aspects. *Restor Neurol Neurosci* 1993; 6:9-27.
2. Riobobos AS, Heredia M, de la Fuente JA, Criado JM, Yajeya J, Campos J, et al. Functional recovery of skilled forelimb use in rats obliged to use the impaired limb after grafting of the frontal cortex lesion with homotopic fetal cortex. *Neurobiol Learn Mem* 2001; 75:274-92.



3. Labbe R, Firl A Jr, Mufson EJ, Stein DG. Fetal brain transplant: reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. *Science* 1983; 221: 470-2.
4. Kesslak JP, Nieto-Sampedro M, Globus J, Cotman CW. Transplants of purified astrocytes promote behavioral recovery after frontal cortex ablation. *Exp Neurol* 1986; 92:377-90.
5. Kolb B, Fantie B. Cortical graft function in adult neonatal rats. En: Dunnett SB, Bjorklund A (eds). *Functional Neural Transplantation*. New York: Raven Press; 1994. p 415-36.
6. Bermúdez-Rattoni F, Fernández J, Sánchez MA, Aguilar-Roblero R, Drucker-Colin R. Fetal brain transplants induce recuperation of taste aversion learning. *Brain Res* 1987; 416:147-52.
7. Fernández-Ruiz J, Escobar ML, Pina AL, Díaz-Cintra S, Cintra-McGlone FL, Bermúdez-Rattoni F. Time-dependent recovery of taste aversion learning by fetal brain transplants in gustatory neocortex-lesioned rats. *Behav Neural Biol* 1991; 55:179-93.
8. Escobar M, Fernández J, Guevara-Aguilar R, Bermúdez-Rattoni F. Fetal brain grafts induce recovery of learning deficits and connectivity in rats with gustatory neocortex lesion. *Brain Res* 1989; 478:368-74.
9. López-García JC, Fernández-Ruiz J, Bermúdez-Rattoni F, Tapia R. Correlation between acetylcholine release and recovery of conditioned taste aversion induced by fetal neocortex grafts. *Brain Res* 1990; 523:105-10.
10. Miranda MI, López-Colome AM, Bermúdez-Rattoni F. Recovery of taste aversion learning induced by fetal neocortex grafts: correlation with in vivo extracellular acetylcholine. *Brain Res* 1997; 759:141-8.
11. Bresjanac M. Neurotransplantation induced plasticity in the CNS: focusing in the recipient response. *Eur J Physiol* 2000; 440:163-5.
12. Neafsey EJ, Bold EL, Haas G, Hurley-Gius KM, Quirk G, Sievert CF, Terreberry RR. The organization of the rat motor cortex: a microstimulation mapping study. *Brain Res* 1986; 396:77-96.
13. Whishaw IQ, Kolb B. Sparing of skilled forelimb reaching and corticospinal projections after neonatal motor cortex removal or hemidecortication in the rat: support for the Kennard doctrine. *Brain Res* 1988; 451:97-114.
14. Whishaw IQ, Pellis SM, Gorny BP, Pellis VC. The impairments in reaching and the movements of compensation in rats with motor cortex lesions: an endpoint, videorecording, and movement notation analysis. *Behav Brain Res* 1991; 42:77-91.
15. Roger M, Ebrahimi-Gaillard A. Anatomical and functional characteristics of fetal neocortex transplanted into the neocortex of newborn or adult rats. *Rev Neurosci* 1994; 5:11-26.
16. Cicirata F, Serapide MF, Nicotra G, Raffaele R. Homotopic transplant of fetal cortex to lesioned motor cortex of adult rats. A comportamental and anatomical study. *Arch Ital Biol* 1992; 130:101-11.
17. Plumet J, Cadusseau J, Roger M. Skilled forelimb use in the rat: Amelioration of functional deficits resulting from neonatal damage to the frontal cortex by neonatal transplantation of fetal cortical tissue. *Restor Neurol Neurosci* 1991; 3:135-47.
18. Mayer E, Brown VJ, Dunnett SB, Robbins TW. Striatal graft-associated recovery of a lesion-induced performance deficit in the rat requires learning to use trasplant. *Eur J Neurosci* 1992; 4:119-26.
19. Kolb B, Reynolds B, Fantie B. Frontal cortex grafts have opposite effects at different postoperative recovery times. *Behav Neural Biol* 1988; 50:193-206.
20. Justice A, Morán TH, Deckel AW, Robinson RG. The use of fetal neocortical transplants to treat the hyperactivity resulting from cortical suction lesions in adult rats. *Behav Brain Res* 1989; 110:803-12.
21. Carney RS, Alfonso TB, Cohen D, Dai H, Nery S, Stoica B et al. Cell migration along the lateral cortical stream to the developing basal telencephalic limbic system. *J Neurosci* 2006; 26:11562-74.
22. García-López M, Abellán A, Legaz I, Rubenstein JL, Puelles L, Medina L. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development. *J Comp Neurol* 2008; 506:46-74.
23. Medina L, Legaz I, González G, De Castro F, Rubenstein JL, Puelles L. Expression of Dbx1, Neurogenin 2, Semaphorin 5A, Cadherin 8, and Emx1 distinguish ventral and lateral pallial histogenetic divisions in the developing mouse claustramygdaloid complex. *J Comp Neurol* 2004; 474: 504-23.
24. Puelles L, Kuwana E, Puelles E, Bulfone A, Shimamura K, Keleher J, et al. Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. *J Comp Neurol* 2000; 424:409-38.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.