

ORIGINAL

Espinogénesis en motoneuronas de la médula espinal tras la lesión farmacológica de la corteza motora de ratas



N.I. Martínez-Torres^{a,b}, D. González-Tapia^{a,c,d}, M. Flores-Soto^a,
N. Vázquez-Hernández^a, H. Salgado-Ceballos^{e,f} e I. González-Burgos^{a,*}

^a División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

^b Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara, Colotlán, Jalisco, México

^c Instituto de Ciencias de la Rehabilitación Integral., Guadalajara, Jalisco, México

^d Universidad Politécnica de la Zona Metropolitana de Guadalajara, Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México

^e Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional S-XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^f Proyecto Camina, A.C., Ciudad de México, México

Recibido el 26 de octubre de 2017; aceptado el 1 de diciembre de 2017

Accesible en línea el 17 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedades
desmielinizantes;
Corteza motora;
Vía piramidal;
Médula espinal;
Motoneuronas;
Espinas dendríticas

Resumen

Introducción: Diversas enfermedades neuropatológicas asociadas a la degeneración del tracto corticoespinal muestran deterioro de las funciones motoras. Tales alteraciones neurológicas se asocian a diversos fenómenos plásticos subsecuentes, a nivel tanto presináptico como postsináptico. Sin embargo, no existe evidencia que indique la existencia de modificaciones en la transmisión de información del tracto corticoespinal a las motoneuronas espinales.

Métodos: Se indujo una lesión por vía estereotáctica en la corteza motora primaria de ratas hembra adultas con ácido kaínico y, 15 días después, se evaluó el desempeño motor mediante la escala BBB y en un dispositivo Rota-Rod. Paralelamente, se cuantificó la densidad numérica y proporcional de las espinas delgadas, en hongo y gordas, en motoneuronas de un segmento torácico-lumbar de la médula espinal. Así mismo, se registró la expresión de las proteínas espinofilina, sinaptofisina β III-tubulina.

Resultados: La lesión farmacológica provocó un desempeño motor deficiente. Así mismo, tanto la densidad de espinas como la proporción de espinas delgadas y gordas fue mayor, al igual que la expresión de las 3 proteínas estudiadas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igonbur@hotmail.com (I. González-Burgos).

KEYWORDS

Demyelinating diseases;
Motor cortex;
Pyramidal tract;
Spinal cord;
Motor neurons;
Dendritic spines

Conclusión: La aparición de los síntomas clínicos de daño neurológico provocado por la degeneración walleriana del tracto corticoespinal se acompaña de respuestas plásticas espontáneas de tipo compensador, a nivel sináptico. Lo anterior indica que durante la rehabilitación temprana de este tipo de pacientes, la plasticidad espontánea constituye un factor que se debe considerar para el diseño de estrategias de intervención más eficientes.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Spinogenesis in spinal cord motor neurons following pharmacological lesions to the rat motor cortex

Abstract

Introduction: Motor function is impaired in multiple neurological diseases associated with corticospinal tract degeneration. Motor impairment has been linked to plastic changes at both the presynaptic and postsynaptic levels. However, there is no evidence of changes in information transmission from the cortex to spinal motor neurons.

Methods: We used kainic acid to induce stereotactic lesions to the primary motor cortex of female adult rats. Fifteen days later, we evaluated motor function with the BBB scale and the rotarod and determined the density of thin, stubby, and mushroom spines of motor neurons from a thoracolumbar segment of the spinal cord. Spinophilin, synaptophysin, and β III-tubulin expression was also measured.

Results: Pharmacological lesions resulted in poor motor performance. Spine density and the proportion of thin and stubby spines were greater. We also observed increased expression of the 3 proteins analysed.

Conclusion: The clinical symptoms of neurological damage secondary to Wallerian degeneration of the corticospinal tract are associated with spontaneous, compensatory plastic changes at the synaptic level. Based on these findings, spontaneous plasticity is a factor to consider when designing more efficient strategies in the early phase of rehabilitation.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La organización del movimiento voluntario depende de la función coordinada de diferentes áreas cerebrales^{1,2}. Las neuronas piramidales de la capa V de la corteza motora primaria (M1) integran información relacionada con el movimiento voluntario³, cuya ejecución se asocia a las conexiones directas que dichas neuronas corticales poseen con la médula espinal a través de la vía piramidal corticoespinal¹.

Existen diversas alteraciones del movimiento relacionadas con la lesión de M1, entre las que se encuentran las parálisis, las parestesias^{4,5} y la hiperreflexia⁶. Las neuropatologías subyacentes a estas constituyen la causa principal de discapacidad y la evidencia clínica muestra que la recuperación solamente tiende a una recuperación funcional parcial, tanto sensitiva como motora⁷.

El principal daño histopatológico asociado a parálisis o parestesias es la degeneración walleriana, que ocurre tras una lesión a nivel cortical. La degeneración walleriana se caracteriza por la degeneración axonal tras una lesión distal al soma neuronal. En las lesiones corticales, este tipo de degeneración provoca la pérdida de comunicación de las neuronas corticales con las motoneuronas de la médula espinal^{8,9}.

Existe evidencia clínica^{10,11} y experimental^{7,12} de recuperación funcional parcial posterior a la lesión de la corteza motora. Se ha reportado que la eventual recuperación incipiente subyace parcialmente en procesos plásticos como la reorganización cortical, el rebrote axonal de las vías aferentes viables a motoneuronas medulares o bien, la elongación dendrítica o el surgimiento de nuevas dendritas en las motoneuronas de la médula espinal¹³⁻¹⁵.

Estudios recientes muestran espinogénesis en motoneuronas espinales derivada de la lesión medular experimental¹⁶. Sin embargo, no existe evidencia experimental acerca de cambios plásticos asociados a la actividad sináptica mediada por espinas dendríticas en motoneuronas de la médula espinal eventualmente resultantes de una lesión degenerativa de la vía piramidal corticoespinal.

Material y métodos**Animales**

Se utilizaron 26 ratas hembra adultas (200-250 g de peso) de la cepa Sprague-Dawley, las cuales fueron mantenidas bajo condiciones estándar de bioterio (25 °C, ciclos de 12 × 12 h

de luz-oscuridad) y con libre acceso a agua y alimento especial para roedores pequeños.

Cirugía

Los animales fueron asignados a uno de 2 grupos de estudio. Al grupo experimental (experimental; $n = 13$) se le administró una dosis única de 5 nM de ácido kaínico diluido en 0,3 μ l de solución salina fisiológica, por vía estereotáxica en 2 puntos diferentes de M1 bilateral en las coordenadas: 1) antero-posterior a Bregma = 2,7, dorso-ventral = 2,4, lateral = $\pm 3,0$, y 2) antero-posterior a Bregma = -1,8, dorso-ventral = 1,6, lateral = $\pm 1,4$ ¹⁷. Un grupo de ratas se utilizó como control (control; $n = 13$). A estas se les administró 0,3 μ l de solución salina fisiológica por vía estereotáxica, en las mismas coordenadas que el grupo experimental. Previo a la cirugía estereotáxica, los animales fueron anestesiados con 13 mg/kg de xilazina y posteriormente con 80 mg/kg de quetamina por vía intramuscular. A los 15 días posteriores a la lesión se llevó a cabo la evaluación conductual de todos los animales.

Estudio conductual

Todos los animales de ambos grupos fueron evaluados conductualmente. Para la evaluación de los cambios en el desempeño motor provocados por la lesión, se realizó una evaluación neurológica mediante la prueba de desempeño locomotriz de Basso-Beattie-Bresnahan¹⁸ (BBB) y la prueba de equilibrio y coordinación motora en un dispositivo Rota-Rod.

La escala BBB asigna puntuaciones de 0 a 21, donde 0 representa ausencia completa de movimiento espontáneo y 21 una marcha normal. La prueba se realizó en un área circular delimitada y para el registro se consideró el movimiento en las articulaciones de la cadera, la rodilla y el tobillo, así como la capacidad de estar en ambas piernas, la posición plantar en el piso, tomar pasos, la postura de la cola y la coordinación. Las ratas fueron evaluadas en una sola sesión durante 4 min. Treinta minutos después de concluida la evaluación BBB, los animales fueron evaluados en el Rota-Rod. Para ello, se indujeron 2 procedimientos de habituación: primero permanecieron durante 15 min previos al experimento en su jaula de mantenimiento en el recinto en que se harían las pruebas y, acto seguido, cada rata se colocó sobre el tambor giratorio sin rotar durante 2 a 3 min. La evaluación consistió en una sola sesión de 3 ensayos con intervalos de 15 min entre cada ensayo. Al inicio del primer ensayo se colocó a la rata en un carril individual sobre el tambor giratorio; se hizo girar el tambor a velocidad constante de 4 rpm y se corroboró que fue capaz de caminar sobre el tambor durante aproximadamente 5 s continuos. Una vez comprobado lo anterior, la prueba dio inicio haciendo rotar el tambor a una aceleración constante, yendo de 4 a 40 rpm durante 5 min. Se registraron tanto la latencia de caída como las rpm a las cuales el animal cayó del rodillo. Una vez terminado cada ensayo, las superficies del aparato fueron limpiadas con alcohol etílico al 70%.

Citoarquitectura neuronal

Se utilizaron 6 animales de cada grupo al azar para los estudios de citoarquitectura neuronal. Estos fueron anestesiados con 13 mg/kg de xilazina y posteriormente con 80 mg/kg de quetamina por vía intramuscular. Enseguida fueron perfundidos por vía intracardiaca con 200 ml de una solución amortiguadora de fosfatos (pH 7,4; 0,1 M), a la cual se adicionó heparina sódica (1.000 UI/l) como anticoagulante y clorhidrato de procaína (1 g/l) como vasodilatador¹⁹. Inmediatamente después, se les perfundió 200 ml de una solución de formaldehído al 4% en amortiguador de fosfatos (pH 7,4; 0,1 M), por la misma vía. Se obtuvo una sección de 3 cm de médula espinal entre la porción torácica y la porción lumbar de la médula espinal y se conservaron en una solución fresca de formaldehído al 4% en amortiguador de fosfatos por un mínimo de 24 h. Se diseccionaron bloques de 4 mm de espesor, los cuales se procesaron mediante una modificación al método rápido de Golgi²⁰ para el estudio de la citoarquitectura neuronal. A partir de cortes horizontales de 100 μ m de espesor, se cuantificaron 6 neuronas por animal y, en ellas, la posible presencia de espinas dendríticas, su densidad y la densidad proporcional de espinas delgadas, en hongo y gordas²¹ (fig. 1).

Western blot

Para los estudios moleculares correspondientes a la cuantificación de proteínas, fueron sacrificados 6 animales por grupo mediante decapitación. Se obtuvieron secciones de 3 cm de médula espinal torácica y lumbar para ser procesados para la cuantificación de la presencia de las proteínas β III-tubulina (56 KD), sinaptofisina (47 KD) y espinofilina (117 KD), mediante la técnica de Western blot. El análisis se llevó a cabo por medio de la toma de fotografía digital de la membrana resultante, de un sistema de fotodocumentación y los datos obtenidos se reportan en unidades arbitrarias de intensidad.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados conductuales, morfológicos y moleculares se utilizó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes.

Resultados

Análisis Basso-Beattie-Bresnahan

Existieron diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados. El puntaje registrado para el grupo experimental fue menor con respecto al grupo control ($t = 4,924$, $p < 0,0001$) (fig. 2).

Rota-Rod

La latencia de caída por parte de los animales experimentales fue menor que aquella en los correspondientes al grupo control ($t = 4,883$, $p < 0,0001$) (fig. 3). Así mismo, la

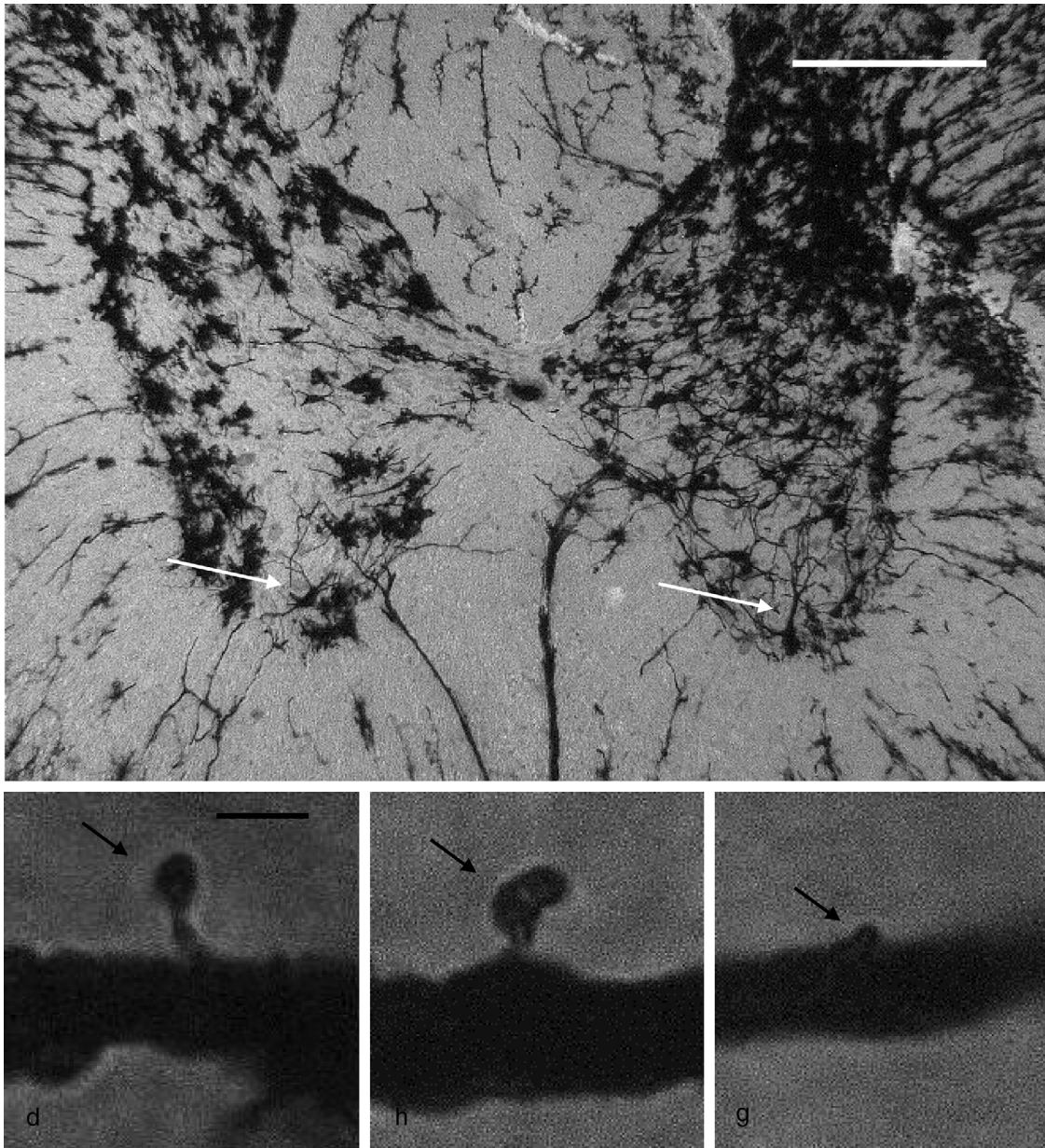


Figura 1 Panel superior: fotomicrografía panorámica de las astas dorsales y ventrales de un segmento torácico de la médula espinal de rata, impregnada mediante una modificación al método de Golgi. Las flechas señalan motoneuronas en el asta ventral, en cuyas dendritas primarias se realizaron los conteos de espinas. Escala: 100 μm . Panel inferior: fotomicrografías representativas de una espina delgada (d), una en hongo (h) y una gorda (g) (flechas), como aquellas que se contaron en este estudio. Escala: 2 μm .

aceleración soportada por los animales experimentales fue menor respecto a los controles ($t = 747$, $p < 0,0001$) (fig. 4).

Espinas dendríticas

La densidad de espinas dendríticas fue mayor en el grupo experimental que en el grupo control ($t = -3,508$, $p < 0,006$) (fig. 5). Particularmente, las espinas delgadas ($t = -2,624$, $p < 0,02$) y las espinas gordas ($t = -4,447$; $p < 0,001$) se observaron en una mayor proporción en el grupo experimental con respecto al grupo control. No se observaron diferencias significativas en la proporción de espinas en hongo entre los grupos (tabla 1).

Western blot

El grupo experimental mostró una mayor marca tanto de β III-tubulina ($t = -11,9$, $p < 0,0001$) (fig. 6) como de sinaptofisina ($t = -3,451$, $p < 0,006$) (fig. 7) y espinofilina ($t = -8,370$, $p < 0,0001$) (fig. 8).

Discusión

Diversas enfermedades desmielinizantes del tracto corticoespinal cursan con daño neurológico y deterioro de la motricidad^{4,5}. En el presente estudio se evaluaron la

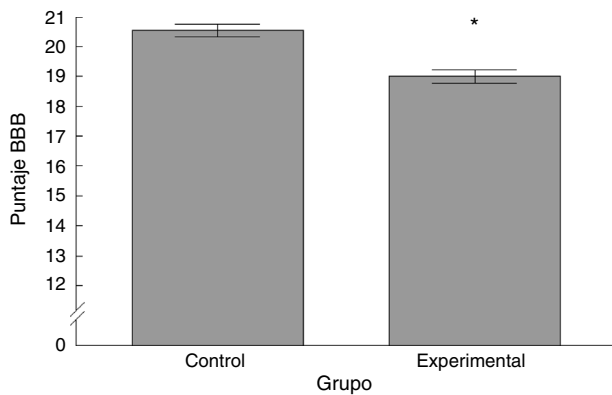


Figura 2 Gráfica que muestra los valores obtenidos en la medición de la actividad motora en la escala BBB, por parte de los animales de ambos grupos de estudio. Media $\pm$ EEM. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0,05$.

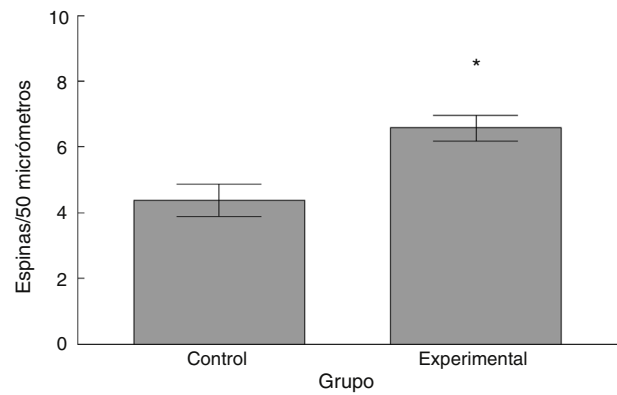


Figura 5 Densidad de espinas dendríticas de las dendritas primarias de motoneuronas espinales, correspondiente a los animales de los grupos control y experimental. Media $\pm$ EEM. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0,05$.

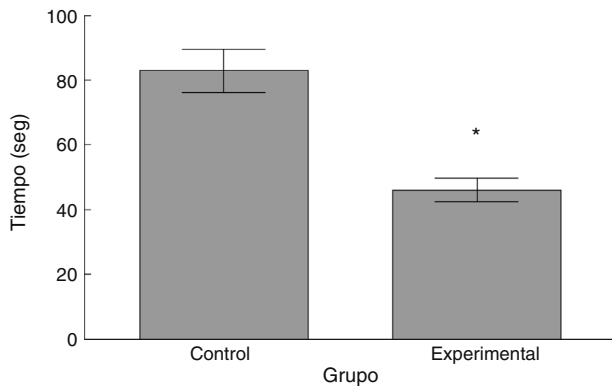


Figura 3 Comparación de la latencia de caída del dispositivo Rota-Rod, por parte de los animales de ambos grupos de estudio. Media $\pm$ EEM. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0,05$.

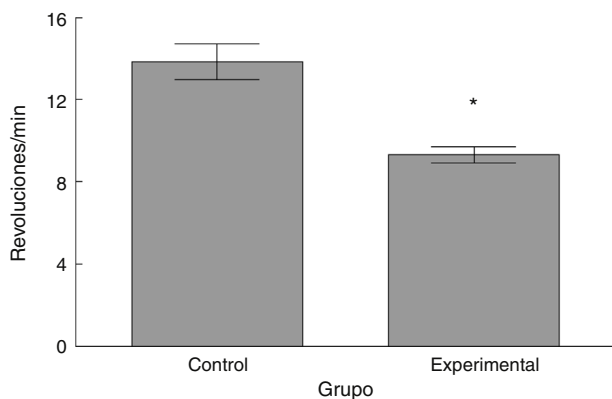


Figura 4 Comparación de las revoluciones por minuto alcanzadas por los animales de ambos grupos estudiados, antes de caer del dispositivo Rota-Rod. Media $\pm$ EEM. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0,05$.

funcionalidad motora y la plasticidad subyacente de las motoneuronas espinales torácico-lumbares tras la lesión experimental de M1.

Tabla 1 Densidad proporcional de los diferentes tipos de espinas dendríticas estudiadas en motoneuronas de la médula espinal

Tipo de espina	Delgada	En hongo	Gorda
Grupo			
Control	1,56 $\pm$ 0,2	1,25 $\pm$ 0,3	0,66 $\pm$ 0,1
Experimental	2,57 $\pm$ 0,2*	1,38 $\pm$ 0,2	1,63 $\pm$ 0,1*

Media $\pm$ EEM.

* $p < 0,05$.

El análisis neurológico funcional, tanto en la prueba BBB como en el dispositivo Rota-Rod, evidenció deficiencias en el desempeño motor. Lo anterior ocurrió de forma concomitante con un aumento en la densidad numérica de espinas dendríticas y, particularmente, de las espinas delgadas y gordas.

El incremento numérico de espinas dendríticas observado en las motoneuronas espinales tras la lesión de M1 podría interpretarse como una respuesta plástica compensadora que, de ser espinas funcionales²²⁻²⁴, representaría un aumento de la capacidad asociativa de los estímulos sinápticos aferentes²⁵ y, eventualmente, posibilitaría la recuperación de las funciones perdidas²⁶.

Estudios realizados en diversos modelos experimentales que involucran daño motor²⁷⁻³⁰, incluido el daño medular¹⁶, han mostrado que no solamente la densidad numérica de espinas dendríticas es importante como respuesta plástica ante la alteración del microambiente sináptico, sino que variaciones en la densidad proporcional de los diferentes tipos de espinas también constituyen eventos plásticos críticos.

Las espinas delgadas han sido clásicamente relacionadas con la adquisición de información novedosa^{31,32} en virtud de su característica de procesar de manera rápida la información sináptica aferente a ellas^{33,34}. Si bien la información sináptica que procesa la médula espinal no está relacionada con el aprendizaje, los fenómenos electrofisiológicos subyacentes son comunes en sus fundamentos²⁸. Para este estudio, tales fenómenos bioeléctricos constituyen una respuesta plástica emergente para captar la

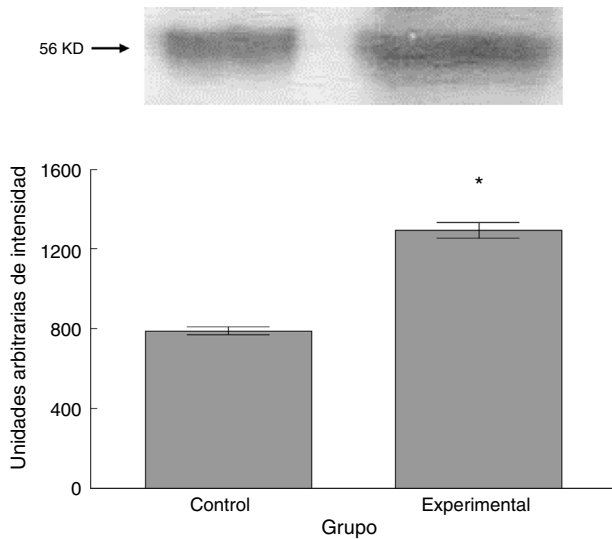


Figura 6 Expresión de β III-tubulina en el tejido medular procedente de los animales control y experimental. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0.05$.

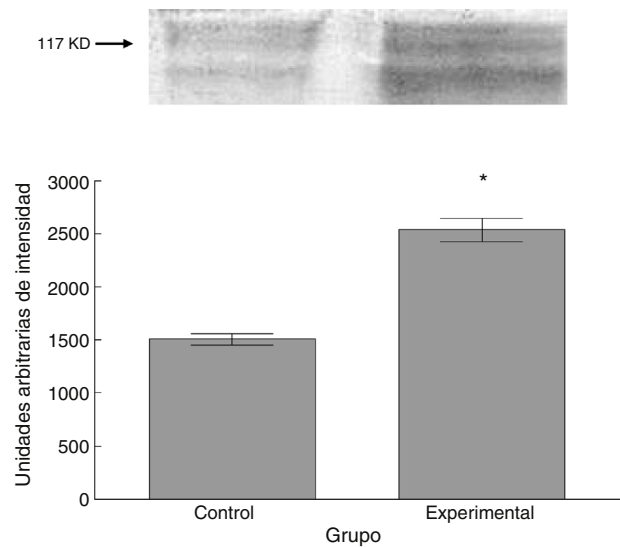


Figura 8 Expresión de espinofilina en el tejido medular procedente de los animales control y experimental. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0,05$.

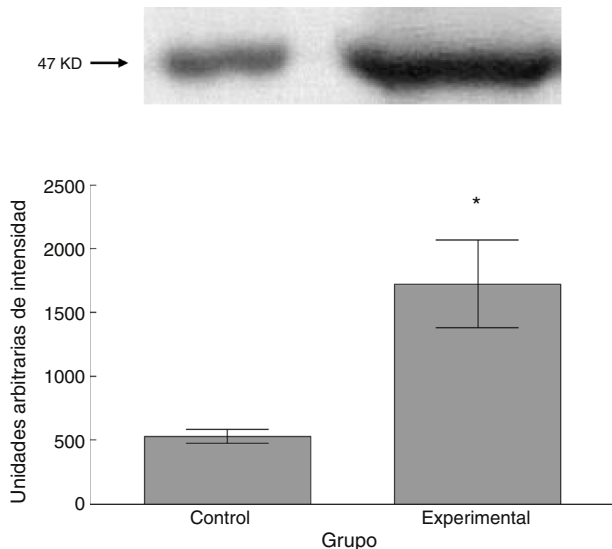


Figura 7 Expresión de sinaptofisina en el tejido medular procedente de los animales control y experimental. La significación estadística (asterisco) se fijó en una $p < 0,05$.

disminuida información química disponible procedente de aquellas fibras nerviosas que: *a*) hubiesen quedado viables tras la lesión; *b*) que fueren resultantes a un eventual rebrote axonal, o *c*) ambos eventos. De hecho, estudios previos aportaron evidencia de aumento de β III tubulina —como la observada en el presente estudio— tras una lesión, lo que estaría relacionado con el rebrote de nuevas terminales axónicas³⁵. En cualquier caso, el incremento de espinas delgadas podría ser interpretado como una respuesta plástica espontánea ante la degeneración walleriana inducida experimentalmente, tendiente a compensar la reducida transmisión de la información aferente a las motoneuronas espinales.

Al igual que las espinas delgadas, las espinas gordas también aumentaron en número tras la lesión experimental.

Las espinas gordas carecen de cuello; esto les confiere la característica funcional de ofrecer poca resistencia al paso de corriente mediada por calcio³⁶, de manera que, de acuerdo con evidencia circunstancial^{21,32,37,38}, la actividad funcional de este tipo de espinas se traduciría en la regulación de la excitabilidad de las neuronas postsinápticas. Así, el incremento proporcional de espinas gordas observado indica, por un lado, que la actividad excitadora aferente a las motoneuronas espinales pudiere haberse visto incrementada tras la lesión de la vía corticoespinal y, por otra parte, que existe una respuesta plástica tendiente a regular la homeostasis bioeléctrica de las motoneuronas. Esta propuesta estaría sustentada en el hecho de que la proteína sinaptofisina, la cual constituye un marcador de la eventual liberación de neurotransmisor al espacio intersináptico³⁹, mostró una expresión mayor en el tejido procedente de los animales lesionados. Más aún, el incremento de sinaptofisina sería correspondiente con el incremento observado en la expresión de espinofilina, que indicaría la existencia de una mayor cantidad de espinas dendríticas⁴⁰, como de hecho ocurrió.

El estudio no reveló cambios en la densidad proporcional de las espinas en hongo. La transmisión sináptica mediada por este tipo de espinas es más lenta que en cualquier otro tipo de espinas³¹ en virtud de que la estimulación aferente a ellas las potencia⁴¹. Con base en lo anterior, la actividad funcional de este tipo de espinas ha sido relacionada con el almacenamiento de la información en el largo plazo³¹.

El hecho de que las espinas en hongo no hayan sufrido cambios indica que los procesos plásticos acaecidos en las espinas dendríticas de las motoneuronas espinales no tienden a la consolidación de la información sináptica aferente, lo que mantendría latente la posibilidad de ajustes dinámicos de la información sináptica, representados por la preponderancia de espinas delgadas. De ser así, y sobre la base de un microambiente bioeléctrico regulado por la elevada densidad de espinas gordas, lo anterior podría coadyuvar subyacentemente al establecimiento de

patrones de actividad motora más efectivos durante la eventual intervención terapéutica temprana tendiente a la rehabilitación de pacientes con este tipo de alteraciones neuromotoras.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, con Número de Registro FIS/IMSS/PROT/G11-2/1028.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Porter R, Lemon R. Corticospinal function and voluntary movement. Oxford: Clarendon Press; 1995.
- Song W, Amer A, Ryan D, Martin JH. Combined motor cortex and spinal cord neuromodulation promotes corticospinal system functional and structural plasticity and motor function after injury. *Exp Neurol*. 2016;277:46–57.
- Phillips CG, Porter R. Corticospinal neurons, their role in movement. London: Academic Press; 1977.
- Napieralski JA, Banks RJ, Chesselet MF. Motor and somatosensory deficits following uni- and bilateral lesions of the cortex induced by aspiration or thermocoagulation in the adult rat. *Exp Neurol*. 1998;154:80–8.
- Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve*. 2001;24:1000–19.
- Tan A, Chakrabarty S, Kimura H, Martin JH. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia. *J Neurosci*. 2013;32:12896–908.
- Darling WG, Pizzimenti MA, Morecraft RJ. Functional recovery following motor cortex lesions in non-human primates: Experimental implications for human stroke patients. *J Integr Neurosci*. 2011;10:353–84.
- Fries W, Danek A, Witt TN. Motor responses after transcranial electrical stimulation of cerebral hemispheres with a degenerated pyramidal tract. *Ann Neurol*. 1991;29:646–50.
- Lindberg PG, Skejv PH, Rounis E, Nagy Z, Schmitz C, Wernegren H, et al. Wallerian degeneration of the corticofugal tracts in chronic stroke: a pilot study relating diffusion tensor imaging, transcranial magnetic stimulation, and hand function. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007;21:551–60.
- Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults a review. *Stroke*. 2003;34:1553–66.
- Masiero AC, Giulio R, Mario A. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:142–9.
- Black P, Markowitz RS, Cianci SN. Recovery of motor function after lesions in motor cortex of monkey. *Ciba Found Symp*. 1975;34:65–83.
- Lee JK, Kim JE, Sivula M, Strittmatter SM. Nogo receptor antagonism promotes stroke recovery by enhancing axonal plasticity. *J Neurosci*. 2004;24:6209–17.
- Schaechter JD, Perdue KL, Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *Neuroimage*. 2008;39:1370–82.
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010;74:280–7.
- Bandaru SP, Liu S, Waxman SG. Dendritic spine dysgenesis contributes to hyperreflexia after spinal cord injury. *J Neurophysiol*. 2015;113:1598–615.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press; 1986.
- Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995;12:1–21.
- Feria-Velasco A, Karnovsky MJ. Preservación óptima del sistema nervioso central por perfusión con glutaraldehído para estudio ultraestructural. *Rev Arch Invest Med*. 1970;1:201–20, 1970.
- González-Burgos I, Tapia-Arizmendi G, Feria-Velasco A. Golgi method without osmium tetroxide for the study of the central nervous system. *Biotech Histochem*. 1992;67:288–96.
- González-Burgos I. Dendritic spines plasticity and learning /memory processes: Theory evidence and perspectives. En: Baylog LR, editor. *Dendritic spines. Biochemistry, modelling and properties*. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 163–86.
- Cane M, Maco B, Knott G, Holtmaat A. The relationship between PSD-95 clustering and spine stability in vivo. *J Neurosci*. 2014;34:2075–86.
- Yang Y, Liu DQ, Huang W, Deng J, Sun Y, Zuo Y, et al. Selective synaptic remodeling of amygdalocortical connections associated with fear memory. *Nat Neurosci*. 2016;19:1348–55.
- Tjia M, Yu X, Jammu LS, Lu J, Zuo Y. Pyramidal neurons in different cortical layers exhibit distinct dynamics and plasticity of apical dendritic spines. *Front Neural Circuits*. 2017;11:43.
- Harris KM, Kater SB. Dendritic spines: Cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17:341–71.
- Darian-Smith C. Synaptic plasticity, neurogenesis, and functional recovery after spinal cord injury. *Neuroscientist*. 2009;15:149–65.
- Wang Q, Zhang W. Maladaptive synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Front Neural Circuits*. 2016;10:105.
- González-Burgos I, Velázquez-Zamora DA, González-Tapia D, Vázquez-Hernández N, Martínez-Torres NI. Plasticity of dendritic spines. Not only for cognitive processes. En: Heinbockel T, editor. *Synaptic plasticity. Rijeka, Croacia: InTech*; 2017. p. 153–66.
- González-Tapia D, Vargas-Genis C, González-Burgos I. Psychobiological and clinical relationships in motor rehabilitation. En: Bell K, Russell C, editores. *Motor learning. A review and directions for research*. New York: Nova Science Publishers; 2017. p. 86–108.
- Nishijima H, Ueno T, Funamizu Y, Ueno S, Tomiyama M. Levodopa treatment and dendritic spine pathology. *Mov Disord (en prensa)*. Doi: 10.1002/mds.27172.
- Bourne J, Harris KM. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:381–6.
- González-Burgos I. From synaptic transmission to cognition: An intermediary role for dendritic spines. *Brain Cogn*. 2012;80:177–83.
- Koch C, Zador A. The function of dendritic spines, devices subserving biochemical rather than electrical compartmentalization. *J Neurosci*. 1993;13:413–22.
- Holcman D, Korkotian E, Segal M. Calcium dynamics in dendritic spines, modeling and experiments. *Cell Calcium*. 2005;37:467–75.

35. Moskowitz PF, Smith R, Pickett J, Frankfurter A, Oblinger MM. Expression of the class III beta-tubulin gene during axonal regeneration of rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci Res.* 1993;34:129–34.
36. Higley MJ, Sabatini BL. Calcium signaling in dendritic spines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4, a005686.
37. Harris KM, Jensen FE, Tsao B. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: Implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J Neurosci.* 1992;12:2685–705.
38. González-Tapia D, Velázquez-Zamora DA, Olvera-Cortés ME, González-Burgos I. The motor learning induces plastic changes in dendritic spines of Purkinje cells from the neocerebellar cortex of the rat. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33:639–45.
39. Shin OH. Exocytosis and synaptic vesicle function. *Compr Physiol.* 2014;4:149–75.
40. Feng J, Yan Z, Ferreira A, Tomizawa K, Liauw JA, Zhuo M, et al. Spinophilin regulates the formation and function of dendritic spines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:9287–92.
41. Bosch M, Hayashi Y. Structural plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol.* 2012;22:383–8.