

# Oligodendrocitos: origen embrionario, migración e implicaciones terapéuticas

A. Bribián, F. de Castro

## OLIGODENDROCITOS: ORIGEN EMBRIONARIO, MIGRACIÓN E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

**Resumen.** Introducción. Los precursores de oligodendrocitos se generan en dominios específicos del tubo neural, desde donde migran a sus destinos finales. Una vez allí, se diferenciarán a oligodendrocitos maduros, las células mielinizantes del sistema nervioso central. Los precursores de oligodendrocitos conservan cierta capacidad proliferativa y tienen gran capacidad migratoria en respuesta a diversas señales. Existen diversas señales involucradas en la migración de estas células, aunque se podrían dividir en dos grupos: moléculas de adhesión y moléculas secretables. Desarrollo. Se recopilan los efectos conocidos de diferentes moléculas involucradas en la migración de precursores de oligodendrocitos. También se plantea la posible utilidad de estas moléculas en el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple. Conclusión. El conocimiento de las señales que guían la migración de los precursores de oligodendrocitos durante el desarrollo es una herramienta que permitiría dirigir la migración de los precursores de oligodendrocitos hasta las lesiones desmielinizantes y, una vez allí, conseguir que proliferen y mielinicen la lesión. [REV NEUROL 2007; 45: 535-46]  
**Palabras clave.** Desarrollo. Enfermedades desmielinizantes. Esclerosis múltiple. Mielina. Migración. Oligodendrocitos.

## INTRODUCCIÓN

El correcto funcionamiento del cerebro maduro se debe a la existencia de varios tipos celulares específicos y, sobre todo, al complicado y extremadamente preciso patrón de interconexiones existentes entre ellos. Los diferentes linajes celulares (neuronas, astrocitos y oligodendrocitos) interactúan para generar la que quizás sea la estructura más compleja del organismo, el sistema nervioso central (SNC). A su vez, las células de la glía establecen una variada gama de interacciones con las neuronas que resulta fundamental para la fisiología del SNC.

Durante el desarrollo del SNC, una gran diversidad de células posmitóticas se genera a partir de las primeras células multipotenciales en la superficie ventricular del tubo neural. A continuación, se sucede una elaborada secuencia de movimientos migratorios por los cuales las diferentes células posmitóticas alcanzan su destino final. Sólo una vez allí, las células nerviosas completan su diferenciación y proceden a establecer su complejo patrón de conexiones. Defectos en la migración celular durante el desarrollo pueden ser la causa de enfermedades neurológicas, como retraso mental, epilepsia o esquizofrenia [1,2].

Los mecanismos celulares y moleculares que determinan la migración de neuronas han sido objeto de múltiples estudios y

diversas revisiones [3-7]. Últimamente, los crecientes hallazgos sobre los mecanismos implicados en la migración de oligodendrocitos también han generado una serie de revisiones [8-11] que se actualizarán en el presente trabajo.

También se revisan las implicaciones de estos mecanismos moleculares y celulares en la patogenia de distintas enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM), y algunos tipos de cáncer de células gliales. El conocimiento de los mecanismos utilizados por los precursores de oligodendrocitos (PO) para moverse puede ser muy relevante para el diseño de futuras terapias que resulten efectivas en el tratamiento de las enfermedades desmielinizantes y, posiblemente, de otras enfermedades neurológicas.

El objetivo de esta revisión es dar una visión actualizada de las señales implicadas en la migración de los PO durante el desarrollo y su posible uso en terapias para enfermedades desmielinizantes.

## OLIGODENDROCITOS: GENERALIDADES Y DESARROLLO

Los oligodendrocitos fueron descritos por primera vez por Pío del Río-Hortega [12]; son células gliales que interactúan con el soma y el axón de las neuronas del SNC. Su principal característica es su capacidad de formar las vainas de mielina [13], esenciales para el aislamiento de los axones y la correcta conducción saltatoria de los impulsos eléctricos. Sin embargo, existen evidencias de que las interacciones oligodendroglía-neuronas son más complejas de lo que en un principio se pensó, como evidencian estudios recientes que describen sinapsis funcionales entre neuronas y PO en diversas regiones del cerebro [14,15].

En el adulto, los oligodendrocitos se distribuyen de manera homogénea por todo el SNC, principalmente en la sustancia blanca, pero también en la sustancia gris. Sin embargo, durante el desarrollo embrionario, la oligodendrogénesis tiene lugar en distintos focos del tubo neural y a distintos tiempos (Fig. 1) [16-20].

En el ratón, los focos germinales de los PO se localizan mayoritariamente en la parte ventral del tubo neural a partir del día

Aceptado tras revisión externa: 08.03.07.

Grupo de Neurobiología del Desarrollo (GNDe). Unidad de Neurología Experimental. Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo, España.

Correspondencia: Dr. Fernando de Castro. Grupo de Neurobiología del Desarrollo (GNDe). Unidad de Neurología Experimental. Hospital Nacional de Parapléjicos. Finca La Peraleda, s/n. E-45071 Toledo. Fax: +34 925 247 745. E-mail: fdec@sescam.jccm.es

AB está contratada por la Fundación del Hospital Nacional de Parapléjicos para la Integración y la Investigación. FdeC es un investigador contratado del Programa "Ramón y Cajal" (Ministerio de Educación y Ciencia). El trabajo ha sido financiado con los siguientes proyectos concedidos a FdeC: ICS 06024-00 (Consejería de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha), PI2004-2591 (Fondo de Investigaciones Sanitarias-FIS) y Fundación Mutua Madrileña Automovilista (FMMA).

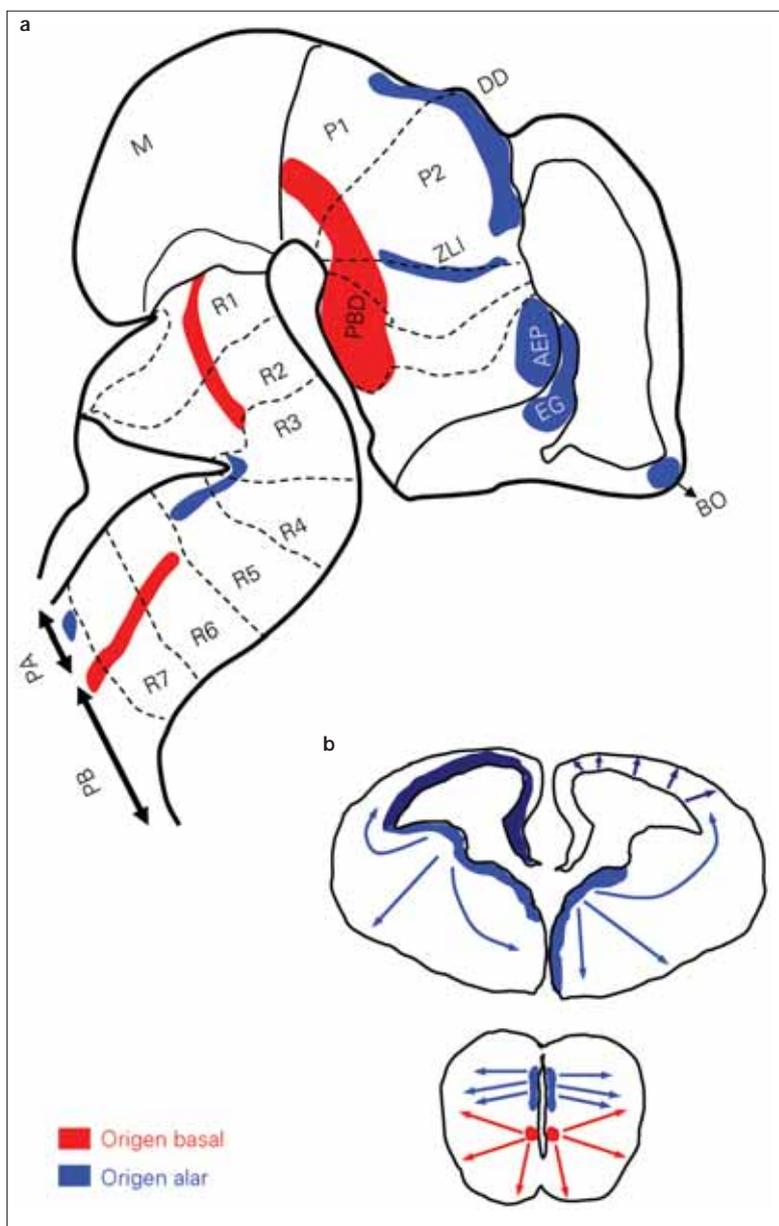
Agradecimientos. Al Dr. Eduardo Molina-Holgado, por la cesión de sendas fotografías para completar la figura 2, y a los Dres. Diego Clemente, Pedro Esteban, Paloma Merchán y Virginia Vila del Sol, por sus críticas y consejos.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

de desarrollo embrionario 9,5 (E9,5) en el telencéfalo y de E12,5 en la médula espinal (Fig. 1) [20]. El origen ventral de los oligodendrocitos a lo largo del tubo neural es dependiente de la señal del morfógeno Sonic Hedgehog (Shh) [19,21-23], como en el caso de las neuronas [24-25]. La dependencia de Shh es más importante para los oligodendrocitos que para las neuronas, lo que concuerda con el hecho de que en la médula espinal los oligodendrocitos pueden generarse en ausencia de motoneuronas [26,27]. Desde sus lugares de origen, los PO deben migrar, en algunos casos largas distancias, hasta colonizar todo el SNC. Un claro ejemplo de esta capacidad migratoria se observa durante el desarrollo del telencéfalo del pollo, en el que todos los oligodendrocitos provienen de una sola región telencefálica, el área entopeduncular anterior (AEA) [28]. En los mamíferos, los PO telencefálicos se generan en dos zonas, en el AEA y en la eminencia ganglionar media (EGM) [22,28-29], comenzando su migración sobre E11,5 en el ratón. Recientemente aparecen datos que apoyan la existencia de una segunda oleada de producción de oligodendrocitos desde diversas zonas situadas dorsalmente en el tubo neural. La generación de la oligodendroglía en regiones dorsales es independiente de Shh y parece que podría depender de la acción de otros morfógenos, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), la proteína morfogenética del hueso (BMP) y WNT [30-32]. En la médula espinal, los PO de origen dorsal se generan a partir de las células de la glía radial y se detectan a partir de E15 en el ratón, mientras que en el telencéfalo proceden tanto de la eminencia lateral medial (ELM), en E15, como del córtex posnatal (P0, Fig. 1) [33-36].

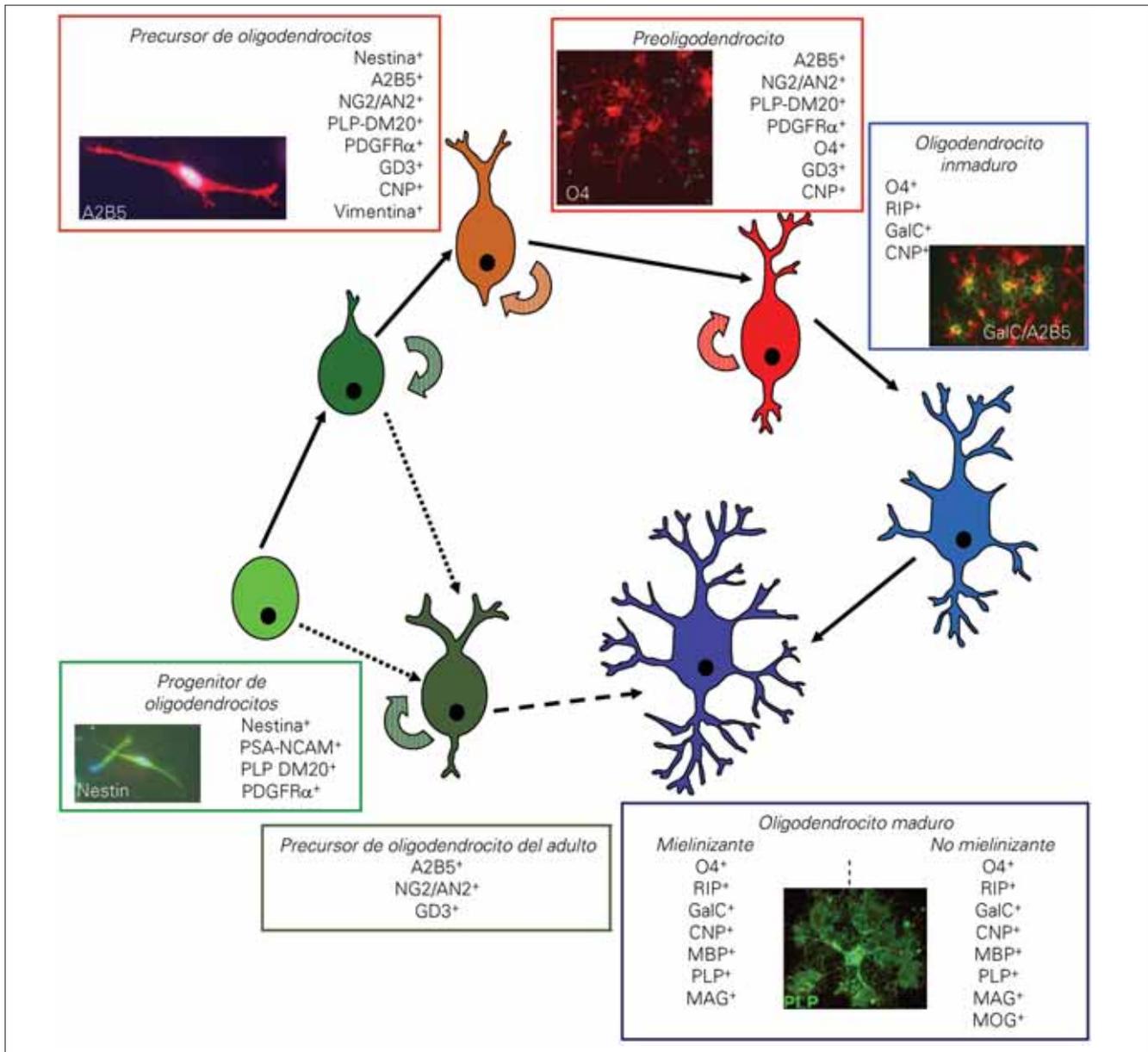
La proliferación y diferenciación de los PO (incluyendo el subsiguiente proceso de mielinización) siguen un gradiente caudorrostral a lo largo del tubo neural. Cada paso del proceso de diferenciación, desde la fase de precursor hasta la de oligodendrocito maduro, puede ser identificado por cambios en la morfología celular y en la expresión de marcadores inmunocitoquímicos, lo que se acompaña de un descenso paulatino de la capacidad proliferativa y migratoria (Fig. 2) [37,38]. La expresión de estos marcadores sirve incluso para diferenciar entre diversas poblaciones de oligodendrocitos. De hecho, se ha propuesto la existencia de dos poblaciones distintas de PO: una población dependiente del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), población que denominamos *PDGFr-α<sup>+</sup>*, y otra independiente de este factor de crecimiento, población *plp/dm20<sup>+</sup>* [18,29,39,40]. Ambas poblaciones de oligodendrocitos experimentan un masivo y variado patrón de migración para colonizar todo el SNC.

En las primeras etapas de su desarrollo, las células de la oligodendroglía muestran, mayoritariamente, un aspecto monopolar (Fig. 2). Cuando comienzan a migrar adquieren un fenotipo principalmente bipolar, aunque también pueden verse oligodendrocitos tripolares. Cabe destacar que los oligodendro-



**Figura 1.** Origen embrionario de los precursores de oligodendrocitos (PO). a) Los PO tienen un origen parcheado a lo largo del tubo neural (modificado de [18]). Aparecen en territorios alares (representados en color azul) como la zona *limitans* intralaminar (ZLI), el área entopeduncular (AEP), el bulbo olfativo (BO), la eminencia ganglionar (EG) y el diencefalo dorsal (DD), y en los rombómeros R4-R5 y a partir del R7. También aparecen en territorios basales (representados en color rojo), como la placa basal del diencefalo (PBD) y los rombómeros R1-R2 y R6-R7 en adelante. b) Recientemente se ha descubierto una segunda oleada de producción de PO en territorios dorsales (modificado de [36]). En el telencéfalo, los PO ventrales aparecen en la eminencia ganglionar medial sobre E12,5 (en ratón), en la eminencia lateral unos dos días después (azul) y, ya después del nacimiento, se ha descrito un origen completamente dorsal, en el neocórtex (azul oscuro). En la médula espinal, la mayoría de los PO se produce en territorios ventrales alrededor de E12,5 (en rojo), pero una segunda oleada se produce a partir de E15 en zonas más dorsales (en azul).

citocitos adoptan una morfología más ramificada en la rata que en el ratón [41]. A la hora de completar el proceso de diferenciación celular, la relación con los axones es de gran importancia para los oligodendrocitos. Así, los que mielinizan axones gruesos muestran un cuerpo celular más grande y cercano al axón [42-44]. En función del diámetro del axón, también pueden encontrarse diferencias moleculares, como por ejemplo la presen-



**Figura 2.** Distintas etapas del linaje oligodendroglial. Las sucesivas fases de maduración de las células de oligodendroglia se caracterizan por cambios morfológicos (aumento progresivo del número de ramificaciones) y por la expresión de diferentes marcadores inmunocitoquímicos (modificado de [11]). Durante las primeras etapas, las células conservan cierta capacidad proliferativa (indicada con flechas). La mayor capacidad de movimiento de las células oligodendrogliales se limita, casi exclusivamente, a las etapas en las que la morfología celular es menos ramificada.

cia de distintas proteínas en las *gap junctions* de los oligodendrocitos [45].

**MIGRACIÓN DE LOS PO**

Según la secuencia descrita en la figura 2, en el segundo estadio de maduración del linaje oligodendroglial identificamos al PO. Esta etapa se caracteriza por la morfología bipolar de las células, lo que les confiere una gran capacidad migratoria. Un ejemplo lo encontramos en el hecho de que, *in vivo* y tras un trasplante de precursores inmaduros, los PO son las células que más migran y las que más se dispersan [46].

Parece ser que, dependiendo del lugar de generación, los PO adoptan patrones específicos de migración para colonizar los

distintos territorios del cerebro. Aunque se creyó durante mucho tiempo que la migración de los PO dependía básicamente de los tractos axonales formados previamente, el proceso migratorio de los PO parece cada vez más independiente de los axones. Así, el tamaño de los axones a mielinizar no determina el patrón de migración de los PO [28,47].

En el extremo de los procesos de los PO pueden observarse estructuras similares a los conos de crecimiento de las neuronas [48-50], lo que ayudaría a los PO a interpretar las diferentes señales del medio y así determinar su migración. Los mecanismos involucrados en la migración de los PO son, muchas veces, compartidos con los mecanismos celulares y moleculares de las células de estirpe neuronal; por ello, los PO alternan para su migración los mecanismos comparables e involucrados en los pro-

cesos de migración radial y tangencial descritos para neuronas. A continuación pasamos a revisar los diferentes mecanismos que determinan la migración de los PO.

### MECANISMOS DE CONTACTO IMPLICADOS EN LA MIGRACIÓN DE LOS PO

Durante años se asumió que el proceso migratorio de los PO estaba guiado por los tractos axonales preformados, lo que suponía que el destino final de los PO estaba predefinido por la topografía axonal [51]. En concordancia con esta hipótesis, se ha observado que diferentes moléculas de adhesión, existentes en la superficie tanto de estos tractos axonales como de distintas células (principalmente astrocitos), y proteínas de la matriz extracelular (ME) participan en este proceso.

Existen varias moléculas involucradas en los mecanismos por contacto que actúan de distintas maneras. La laminina, la fibronectina y la merosina promueven la migración (solos o en combinación con PDGF) [52]. En cambio, otra molécula de adhesión, la tenascina C, inhibe la migración de los oligodendrocitos sobre un sustrato de fibronectina, pero no de merosina. Esta especificidad confirma que la tenascina C inhibe la migración de los PO, modulando las interacciones con las distintas moléculas de la ME de manera individual y no de forma inespecífica respecto al sustrato de adhesión [53]. Sin embargo, parece que la tenascina C actúa doblemente sobre la migración de los PO, ya que reduce la adhesión al sustrato e inhibe la migración por mecanismos diferentes a los de la adhesión; ambos efectos están regulados por distintos dominios de la proteína [54]. La tenascina C expresada por los astrocitos de la lamina cribosa parece ser la causa por la cual los PO que migran a lo largo del nervio óptico no invaden la retina [55]. Estudios hechos en ratones *knock-out* para esta molécula revelan que no existen grandes cambios en la distribución de los PO ni en la mielinización, pero sí anomalías en el comportamiento de estos animales, como déficit locomotores y en la coordinación [56,57]. En el nervio óptico de estos ratones se han observado deficiencias en migración y proliferación, que afectan sólo a un pequeño número de PO que llegan prematuramente a la parte proximal del nervio óptico y que no parecen ser relevantes para la mielinización; por tanto, es difícil considerar que la tenascina C sea una señal de parada determinante para los PO que migran por esta estructura [58]. Durante las etapas embrionarias tardías y las primeras posnatales, otras moléculas de adhesión, como la PSA-NCAM y el ácido polisiálico, interfieren en la migración de los PO [59-61]. La PSA-NCAM parece esencial para que los PO respondan al PDGF [50] (véase más adelante el efecto del PDGF), aunque su papel es complejo, ya que su ausencia no afecta a la migración de los PO que ya se están moviendo. Hay que recordar que la integridad de la señal de PSA-NCAM es requerida para la respuesta migratoria de las neuronas hacia otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) [62,63], y que, en respuesta a una lesión desmielinizante en ratas adultas, aparecen oligodendrocitos y astrocitos en los lugares de lesión y también en otros lugares del cerebro, como el cuerpo calloso [64], originados a partir de células PSA-NCAM<sup>+</sup> de la corriente migratoria rostral. Esta corriente es donde se agrupan los precursores de interneuronas generados en la zona subventricular (ZSV) del telencéfalo y que migran hasta el bulbo olfativo (se trata de uno de los ejemplos más activos, en continuidad y cantidad, de neurogénesis en el cerebro adulto de los mamíferos).

Otro tipo de moléculas de adhesión como son las N-cadherinas se expresan en la superficie celular de los oligodendrocitos y de los astrocitos y permiten que estas células se adhieran a las superficies de otras células. Al bloquear estas moléculas se reduce la adhesión de los oligodendrocitos y se aumenta su dispersión *in vitro* sobre monocapas de astrocitos [65]. De hecho, la velocidad de migración de los PO se dobla cuando migran sobre un sustrato de merosina con respecto a la alcanzada sobre N-cadherina, lo que hace pensar que la función principal de ésta no es actuar como sustrato que estimula la migración de los PO, sino que es importante comenzar las interacciones oligodendrocito-axón inmediatamente de forma previa al proceso de mielinización [66].

Otro tipo importante de moléculas de adhesión involucradas en la migración de los PO son las semaforinas transmembrana. Estas semaforinas y algunos de sus receptores se han identificado por RT-PCR en distintas células del linaje oligodendroglial en ratas posnatales, y su expresión parece menos importante en el ejemplar adulto, a excepción de las semaforinas 4C y 4D [67]. El papel de estas semaforinas transmembrana en la migración de los PO no está del todo claro y sigue siendo objeto de estudio.

Otra familia de moléculas de adhesión son las neurregulinas, con demostrada importancia en la migración de neuronas [68,69]; aunque no parecen estar implicadas directamente en la migración de la oligodendroglía, sí lo están en su supervivencia, diferenciación y especificación [70-74]. Sin embargo, las neurregulinas tienen efectos conocidos sobre la migración de las células de Schwann, las células mielinizantes del sistema nervioso periférico [75]. En concreto, la  $\beta$ -neurregulina promueve la movilidad de las células de Schwann activando la vía de señalización de las MAPK, [76]. Todo ello sugiere que el papel de las neurregulinas en la migración de los PO debería revisarse detalladamente, antes de descartarlo por completo.

No resulta extraño comprobar que los diferentes componentes de membrana de los oligodendrocitos y la propia mielina también están implicados en la migración de los PO. Así, se ha comprobado la implicación de la proteína de superficie AN2 (también conocida como NG2), un proteoglicano condroitinsulfato que es expresado por los PO, pero que deja de expresarse en las últimas etapas de diferenciación. Al bloquear AN2, se produce una drástica reducción en la migración de PO embrionarios y posnatales (50-60% de reducción respecto del control), sin verse afectado el proceso de diferenciación [41]. Dada la gran inmunoreactividad del AN2 en los extremos de los filopodios de los PO, se ha sugerido que esta proteína podría interactuar con el citoesqueleto o que podría asociarse con integrinas [77,78]. De manera similar, bloqueando la OSP/claudina-11 (OAP-1), que forma fuertes uniones entre las capas de mielina, se inhibe *in vitro* la migración de los PO en roedores neonatales [79]. Este efecto es similar al observado cuando se bloquea la  $\beta_1$ -integrina, lo que sugiere, de nuevo, que las integrinas pueden estar, directa o indirectamente, implicadas en la migración de los PO [79].

Las integrinas son expresadas *in vitro* por las células del linaje oligodendroglial [80,81]. De hecho, se sabe que la  $\alpha$ -v- $\beta_1$ -integrina es uno de los mediadores principales en la migración de los PO *in vitro*, ya que su bloqueo hace que se interrumpa completamente su migración [52].

Las efrinas y sus receptores (Eph) son otro tipo de moléculas involucradas en la regulación de los contactos intercelulares.

Su importancia es relevante para la guía axonal y para la migración de los precursores neuronales durante el desarrollo [5,82, 83]. Recientemente se ha descrito que las efrinas B2 y B3 reducen las propiedades migratorias y de adhesión de los PO diencefálicos, vía sus receptores EphB, mientras que la EphA5, vía su receptor EphA6, no parece tener efecto [84].

Existen evidencias de que, en el prosencéfalo, algunos precursores gliales derivados de la ZSV migran radialmente en la primera semana posnatal [85,86]. Esta observación apoya la idea de que la glía radial podría estar involucrada no sólo en la migración de neuronas, sino también en la de los PO [87]. De hecho, se ha demostrado que en el adulto se originan PO a partir de la glía radial de la ZSV [88,89]. Otros autores apoyan la idea de que la glía radial podría facilitar los últimos pasos de la migración de los PO en la sustancia blanca de la médula espinal, pero ésta no parece desempeñar papel alguno durante la dispersión ventrodorsal temprana. En este sentido, se sabe que los PO que se originan a partir de los progenitores en la médula espinal ventral, migran dorsal y lateralmente hasta ocupar la futura sustancia blanca, pero sus movimientos de dispersión no se corresponden con el patrón de distribución de la glía radial [90]. Además, como en el caso de algunas poblaciones de neuronas [5], parece que los PO combinan trayectorias de migración coincidentes e independientes de la disposición de la glía radial o cambian de una a otra en algunas regiones del cerebro y la etapa del desarrollo.

#### MOLÉCULAS SECRETABLES IMPLICADAS EN LA MIGRACIÓN DE LOS PO

Varios experimentos apoyan la idea de que la migración de los PO no depende sólo de mecanismos por contacto, sino que puede estar modulada por factores secretables, en particular, por señales secretables involucradas también en la navegación del cono de crecimiento axonal y la migración de precursores neuronales. Un claro ejemplo es el hecho de que los PO migran, proliferan y sobreviven a lo largo del nervio óptico de rata íntegro o seccionado [91]. Por otro lado, explantes de nervio óptico o médula espinal de roedores muestran una masiva migración de células hacia fuera del tejido, y la gran mayoría pertenecen a la estirpe oligodendroglial [21,92-95]. Estos datos sugieren que, aunque la migración de los PO tiene lugar a lo largo de los tractos nerviosos ya preformados, las células que migran por ellos son capaces de responder a señales independientes de las resultantes por el contacto con los axones. En combinación con los mecanismos por contacto resumidos anteriormente, los gradientes de moléculas secretadas pueden ayudar a explicar la migración de los PO en el SNC.

Desde el siglo pasado se sabe que existen factores de crecimiento involucrados en la proliferación *in vitro* de los PO. Algunos de estos factores son: el PDGF, el FGF-2 y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) [96-99]. En el caso del EGF se ha observado que promueve la proliferación de los precursores neuronales y su migración desde la ZSV, pero sólo las células de la estirpe astrogliar y (no de la oligodendroglial) responden a él [98]; de este modo, en lo referente a la oligodendroglía, los efectos del EGF se restringen a la proliferación. En cambio, tanto FGF-2 como PDGF pueden ejercer funciones en la proliferación y en la migración *in vitro* de los PO, aunque sólo el PDGF es relevante para la proliferación *in vivo* [100,101]. Parece claro que el PDGF y el FGF-2 trabajan juntos para promover la mi-

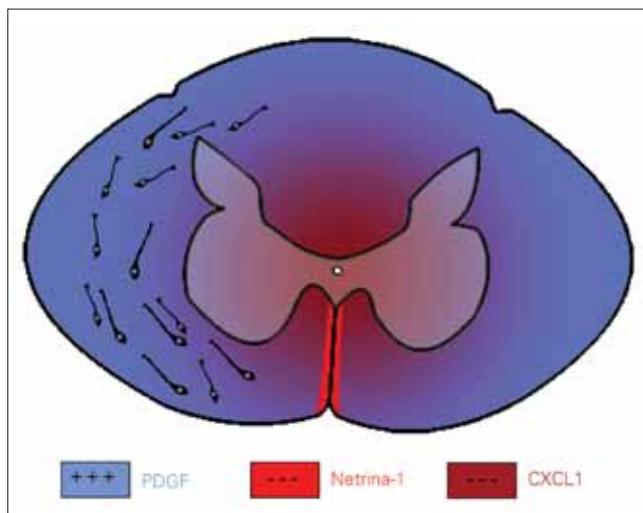
gración de los PO [49,102,103], como ocurre en la proliferación y en la diferenciación [96,104]. No obstante, si se estudian en detalle estos factores, aparecen diferencias en su manera de actuar. Así, el PDGF ejerce un efecto atrayente sobre los PO *PDGFr- $\alpha$* <sup>+</sup> (mientras que el FGF-2 no), y en él está involucrada la PSA-NCAM [50]. También existen interacciones entre el PDGF y otro tipo de moléculas de la ME, como la merosina y la fibronectina, que promueven la migración de los PO [53-58]. Por ello, algunos autores han sugerido que en la diferenciación celular y, en menor medida, en la motilidad de los PO, están involucradas la PSA-NCAM, moléculas de la ME, factores de crecimiento, mitogénos, hormonas y neurotransmisores, entre otros [60,104].

A pesar de su importante papel en la proliferación, la prueba más importante del papel del PDGF en la migración viene del estudio del ratón *knock-out* para PDGF-A [101]. En estos ratones en edad posnatal (P0-P28) se ha observado un bajo número de oligodendrocitos en varias estructuras del SNC, incluidos el córtex cerebral, el cerebelo, la médula espinal, el tronco del encéfalo y el nervio óptico. Este reducido número de oligodendrocitos refleja la relevancia del PDGF en la migración y en la generación de los PO. El estudio de estas estructuras en el ratón mutante sugiere que hay una población de PO independiente de PDGF que daría lugar a oligodendrocitos en todas las partes del SNC. Este origen común de la oligodendroglía ha sido discutido por otros autores, que han descrito que los oligodendrocitos *plp/dm20*<sup>+</sup> no dependen de PDGF para su desarrollo [18,23,40]. En cualquier caso, es notable que los defectos en la mielina en los animales *knock-out* sean más graves en las regiones más distantes de las zonas germinativas periventriculares del tubo neural, por ejemplo, el nervio óptico [101]. Esto sugiere que el PDGF podría actuar como un estimulador a larga distancia de la migración de los PO. No se han descrito diferencias significativas en el desarrollo neuronal de estos mutantes [101].

Respecto al FGF-2, comentar que su señal a través de su receptor FGFR1 resulta crucial para que los PO adquieran el fenotipo bipolar que les permita comenzar a migrar [105]. De hecho, aunque las células de la estirpe oligodendroglial expresen los receptores 1, 2 y 3 de FGF, sólo el FGFR1 parece estar involucrado en la migración de estas células, mientras que el 2 y el 3 participan en la proliferación y en la diferenciación, respectivamente [106-108]. También se ha observado el papel motogénico del FGF-2 para los PO *plp/dm20*<sup>+</sup> del nervio óptico embrionario, siempre a través de su receptor FGFR1 [95]. Además, en esta misma estructura, el FGF-2 parece tener un efecto quimiotáctico. Ambos efectos (motogénico y quimiotáctico) están modulados por la acción de la anosmina-1, molécula de la ME ausente en enfermos con síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X (Fig. 4) [95]. Estudios en ratones *knock-out* para FGF-2 han puesto de manifiesto su papel en la proliferación de los PO y en su diferenciación [109,110]. En particular, el papel del FGF-2 en la diferenciación se ha visto que está mediado por el FGFR1, que a su vez regula la expresión del FGFR3 [111]. Mutantes para el FGFR2 no han mostrado diferencias significativas en el número de oligodendrocitos, en la mielinización, en la ultraestructura de la mielina o en el nivel de expresión de proteínas de la mielina. Sin embargo, ratones *knock-out* para el FGFR2 y la 2'-3' fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (CNP) presentan hiperactividad debido a una desregulación del sistema dopaminérgico [112], lo que podría indicar una posible implicación de los oligodendrocitos en las enfermedades neuropsiquiátricas.

El papel de otros factores de crecimiento en la migración de los PO es mucho más limitado. Uno de los miembros secretables de la familia de las neurregulinas, el factor de crecimiento glial (GGF-2), desempeña un papel importante en la proliferación y supervivencia de los PO, pero bloquea su diferenciación [113,114] y no parece tener efecto en la migración [103]. Así mismo, el GGF puede interaccionar con el PDGF para mantener el número adecuado de PO en la vecindad de los axones de cara a ultimar la mielinización, pero no parece que ejerza un papel directo en la migración [103]. El factor de crecimiento hepatocítico (HGF), que actúa como una señal motogénica para neuronas [115], se ha demostrado que también promueve un aumento de la migración de los PO *in vitro* [116]. También se han observado cambios correlativos a la migración en el citoesqueleto de estas células. Por último, debemos citar el factor de crecimiento vascular (VEGF-C), que ejerce una acción atrayente vía el receptor VEGFr-2 sobre progenitores neurales posnatales tempranos, algunos de ellos gliales o, más específicamente, precursores restringidos oligodendrogliales. Este efecto depende de la presencia de FGF-2 [117,118].

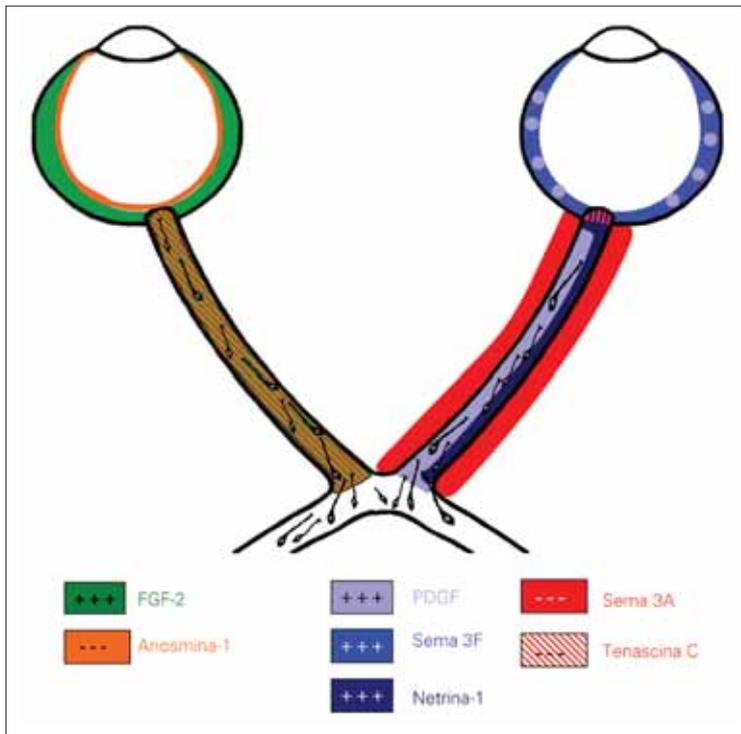
Otro grupo importante de moléculas secretables que participan en la migración de los PO son las moléculas quimiotácticas, muy estudiadas en el proceso de migración de neuronas y en la orientación del crecimiento de sus axones [82,119]. En lo que respecta a los PO, las moléculas quimiotrópicas que más se han estudiado hasta la fecha son las netrinas y las semaforinas secretables de tipo III. La netrina-1 tiene un efecto repelente en la dispersión inicial desde la zona ventricular ventral en la médula espinal [8,94] (Fig. 3). El análisis de los ratones *knock-out* para netrina-1 y uno de sus receptores, el DCC, confirma que está afectada la migración de los PO en la médula espinal desde la zona ventral [120]. Sugimoto et al [92] sugieren que la netrina-1 y la semaforina 3A –Sema 3A– (Fig. 4) son señales quimiorrepelentes en el quiasma óptico, lo que podría explicar la repulsión de los PO que migran hacia el nervio desde esta estructura en ratas recién nacidas. No obstante, la expresión de netrina-1 en el nervio óptico no parece encajar con su efecto repelente [92,121]. Sin embargo, más temprano en el desarrollo (alrededor de E16,5 en el ratón), la netrina-1 parece cambiar su efecto y volverse atrayente, evitando que los PO abandonen el nervio óptico (Fig. 4) [93], mientras que la Sema 3A continúa teniendo un efecto repelente. Por el contrario, otro miembro de la familia de las semaforinas, la Sema 3F, se expresa en la retina y tiene un efecto atrayente sobre los PO que migran a lo largo del nervio óptico (Fig. 4). Los PO también expresan los receptores para estas señales (neuropilina-1, neuropilina-2, DCC y Unc5H3) [67, 93]. El patrón de expresión de los receptores podría explicar por qué la netrina-1 cambia de ser atrayente, cuando los PO expresan DCC, a ser repelente después del nacimiento, cuando los PO comienzan a expresar el receptor Unc5H [93]. Estos datos sugieren que la coexpresión de DCC y Unc5H puede originar un cambio de comportamiento en la migración de los PO, lo que indica cómo, gracias a un cambio de receptor, los PO colonizan todo el nervio óptico sin atravesar la papila, donde se expresa la netrina-1 [121]. Efectos similares de atracción y repulsión se han visto en neuronas que coexpresan Unc5H y DCC [119]. Parece interesante que en el nervio óptico las células de linaje astrogial no responden a las señales quimiotrópicas y no penetren en la retina [92,122]. A este respecto, la tenascina C, que se expresa fuertemente en la papila del nervio [54,55,57,58], podría modular el efecto de estas moléculas quimiotrópicas parando a



**Figura 3.** Señales que determinan la migración de precursores de oligodendrocitos (PO) en la médula espinal. Esquema de la médula espinal (modificado de [11]) donde un gradiente de la quimiocina CXCL1 (en rojo oscuro) inhibe la migración de los PO. Estos, a su vez, son repelidos por la netrina-1 (en rojo), generada por las células de la placa del suelo. La presencia de PDGF (azul claro) favorece la migración de los PO.

los PO que están migrando y evitar así que invadan la retina. La presencia de receptores para semaforinas (neuropilina-1 y neuropilina-2) en PO posnatales y el efecto restrictivo de la Sema 3A para esta migración también lo confirman [67].

Una clara señal de parada para los PO en la médula espinal es la quimiocina CXCL1 [123]. Esta proteína es expresada por los astrocitos de la sustancia blanca durante el período en el que los PO invaden esta estructura [124]. *In vitro*, se ha visto que la CXCL1 inhibe la migración de los PO neonatales al aumentar las interacciones células-sustrato. Aunque la CXCL1 no ejerce efecto alguno en la dirección de la migración, inhibe el efecto quimiotáctico del PDGF y disminuye la velocidad de migración sobre sustratos de laminina [123]. Este efecto es rápido y reversible, y es mediado por su receptor, el CXCR2, que es expresado por el 85% de los PO. La CXCL1 no modifica la morfología bipolar ni la movilidad intrínseca de los PO que migran. Estos resultados *in vitro* se corresponden con los obtenidos *in vivo* en el ratón *knock-out* para CXCR2, donde la migración de PO de ventral a dorsal está interrumpida [123]. Aunque el desarrollo axonal es normal, en la médula espinal de los mutantes para CXCR2 la mielina está presente únicamente en la periferia, lo que refleja una distribución anormal de los PO y apoya el hecho de que el desarrollo de la oligodendroglía y las neuronas son procesos separados. El número de astrocitos es normal en estos mutantes, lo que sugiere que los defectos en la vía de señalización CXCL1/CXCR2 afecta selectivamente a los oligodendrocitos, pero no a otras poblaciones celulares del sistema nervioso. De todas formas, los defectos en la mielinización observados en la cepa CXCR2<sup>-/-</sup> son menos graves que lo que se predijo en estudios *in vitro* [123-125]. Esto puede deberse a la superposición de sus efectos con los de otras moléculas que actúan en proliferación, migración y supervivencia de los PO. Aunque las quimiocinas se describieron inicialmente como quimioatrayentes, se ha visto que realmente su efecto consiste en parar la migración e inmovilizar a las células. Algunos autores sugieren un modelo en el que la expresión uniforme del PDGF, combinada con la expresión transitoria de CXCL1, regula la distribución



**Figura 4.** Mapa molecular de la migración de precusores de oligodendrocitos (PO) en el nervio óptico. Se muestran dos esquemas del nervio óptico (modificado de [11]). A la izquierda se observa que el FGF-2 (en verde), con efectos motogénico y quimioatractivo, favorecería la entrada y posterior avance de los PO a lo largo del nervio. En este proceso, la anosmina-1 (en naranja) modularía los efectos del FGF-2, limitando la migración de los PO. En el esquema de la derecha se representa la Sema 3A (en rojo), que evita que los PO migren fuera del nervio; la Sema 3F (en azul claro) y la netrina-1 (en azul oscuro), sin embargo, actúan como quimioatrayentes. Ambos factores se expresan a lo largo del nervio óptico y en la retina y la papila, respectivamente. La tenascina C (rayas rojas) se expresa fuertemente en la papila y contribuye a evitar que los PO invadan la retina. El PDGF (azul claro) se secreta a lo largo de todo el nervio óptico y favorece la migración de los PO.

espacial de los oligodendrocitos en el SNC. Merece la pena destacar otro miembro de esta familia, el receptor CXCR4, expresado por los PO y cuyo ligando es el factor derivado de células estromales (SDF-1). Este receptor está implicado en la migración de interneuronas durante el desarrollo del neocórtex [126], pero también afecta a la proliferación, diferenciación, migración y capacidad de mielinización de los PO [127,128]. De hecho, la adición del ligando al medio de cultivo inhibe la migración de los PO [128].

Otras citocinas, como la interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o el factor de crecimiento transformante (TGF), tienen un efecto muy débil, casi nulo, en la migración de los PO *in vitro*, aunque la adición de IL-1 $\alpha$  junto con FGF-2 tiene un efecto promigratorio que puede bloquearse al añadir TGF [129]. Además, los efectos de estas citocinas no se correlacionan con la expresión de las moléculas de contacto revisadas con anterioridad, lo que deshabilita su relevancia fisiológica.

#### IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS BASES MOLECULARES DE LA MIGRACIÓN DE LOS PO

Los trabajos revisados en este artículo son importantes tanto en el campo de la neurobiología del desarrollo, como para sus po-

sibles implicaciones patológicas en el campo de las enfermedades desmielinizantes. Se sabe que existen PO endógenos en el SNC del adulto sano; estas células son capaces de proliferar en respuesta a daño desmielinizante, migrar hasta las lesiones y realizar un intento de remielinización/reparación [64,130-134]. La remielinización observada ocurre de manera espontánea y tiene lugar en zonas restringidas alrededor de los lugares de lesión, lo que indica cierta limitación en la movilidad de los PO reclutados [135]. Sin embargo, este tema es controvertido, ya que algunos estudios han encontrado oligodendrocitos, que derivan de la ZSV, en placas de lesión dos semanas después de inducirse ésta [64]. Este hecho apoya la idea de que los PO que aparecen fisiológicamente en los alrededores de la lesión son capaces de migrar desde distintas zonas del cerebro en respuesta a un daño desmielinizante. Se observan resultados similares tras el trasplante de células gliales en modelos murinos de desmielinización; las células trasplantadas también son capaces de migrar hacia los sitios de lesión y producir intentos de remielinización [136-138]. Si se consiguiese promover la migración de los PO, o de otras células del linaje oligodendrogial, hasta las zonas de lesión podría ser posible su uso para la reparación del daño.

Por ello, deben estudiarse los factores implicados en las reacciones inflamatorias en la EM y los factores implicados en la movilidad de los PO (trasplantados o endógenos): interacciones entre estas moléculas abrirían una nueva puerta para el tratamiento de estas enfermedades.

El hecho de que existan diversos de lugares de oligodendrogénesis (dorsales y ventrales) [20] provoca que los PO formen una población heterogénea. Ello podría explicar el que pudiera existir diferente susceptibilidad de las diversas regiones del SNC a la hora de sufrir un daño desmielinizante.

Existen diversos factores involucrados en la movilidad de los PO frente a lesiones desmielinizantes; algunos de ellos también estaban presentes en el desarrollo, aunque no tienen por qué ejercer el mismo efecto en el SNC adulto y en situaciones patológicas. Los factores que reducen o inhiben el crecimiento axonal pueden ser también los responsables de la reducción de la movilidad y de la migración de los PO. Por ejemplo, los propios oligodendrocitos de la sustancia blanca intacta expresan moléculas que inhiben el crecimiento axonal y también producen el colapso de los procesos de los PO y su subsiguiente falta de movilidad [139]. La presencia de factores de crecimiento (p. ej., FGF-2 y PDGF-A) afecta a la proliferación y también, a la migración de oligodendrocitos trasplantados [140]. En el caso del FGF-2 se ha visto que su presencia limita la capacidad de remielinización de los oligodendrocitos [111] y que su ausencia favorece la repoblación de las lesiones desmielinizantes [141]. El efecto de otro morfógeno temprano, como el Shh, es en cambio beneficioso porque el trasplante de PO en médula espinal contusionada de ratas posnatales tempranas suplementando con Shh favorece la recuperación de la conducción y la proliferación de los precusores trasplantados y endógenos [142]. La orientación de la migración celular por señales secretables (p. ej., netrina-1, semaforinas, quimiocinas, etc.) es una herramienta muy valiosa para conseguir incrementar la migración de

los PO a los lugares de lesión, permitiendo que estas células colonizen y los remielinicen. Un ejemplo son las quimiocinas y sus receptores, que aumentan su expresión frente a una lesión o en modelos de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, quizás el modelo más usado de EM), lo que ayuda al reclutamiento de leucocitos [143]. Si se bloquean estas quimiocinas, aumenta la remielinización al producirse un descenso de la inflamación [144]. Otro método de mejora de lesiones es la administración de citocinas, es decir, miembros de la superfamilia de la IL-6 como el factor neurotrófico ciliar (CNTF) o el factor inhibidor de leucemia (LIF). Ambos favorecen la supervivencia de los oligodendrocitos y disminuyen los efectos de la EAE [145,146]. El potencial terapéutico de otras señales de contacto o secretables revisados en este artículo todavía no se ha explorado.

Existe otro tipo de estrategias en la lucha contra las enfermedades desmielinizantes, como el uso de la terapia celular sustitutiva, en la que podrían usarse diversos tipos celulares como células madre neurales, células madres de la médula ósea y células madre embrionarias. Hasta el momento, los resultados menos alentadores se han obtenido con las células derivadas de la médula ósea [147], ya que no queda claro si las nuevas células detectadas en el SNC provienen del trasplante o se trata de un fenómeno de fusión celular con las células locales. Las células madre neurales, aunque dan lugar principalmente a astrogliá, son capaces de llegar hasta los sitios de lesión y diferenciarse también a oligodendrocitos maduros, sobre todo en modelos de EAE [148]. Por otra parte, existen datos alentadores con las células madre embrionarias, de las que se ha conseguido obtener un número significativo de PO, aunque la mayor limitación reside en su capacidad de formar tumores [149-151]. Por ello, no se plantea el uso de estas células sin preespecificar.

En otras situaciones patológicas, como por ejemplo en los cánceres gliales, el conocimiento de las bases moleculares de la migración de células neurales puede ser de vital importancia, ya que las vías de señalización están alteradas en las células tumorales de los cánceres del SNC [152]. Por ejemplo, recientemente se ha descubierto que las células malignas de un glioma humano expresan varias moléculas de las que nos hemos ocupado aquí, incluidas semaforinas secretables y sus receptores [153,

154]. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado ningún efecto quimiotáctico sobre las células malignas. De igual manera ocurre con algunos factores de crecimiento, como el PDGF y el FGF-2: aunque están involucrados en la proliferación celular en los tumores, y particularmente en la angiogénesis, su papel en las propiedades invasivas de las células cancerígenas todavía no está claro [155-157]. También la molécula de adhesión L1 expresada en células de glioma aumenta la adhesión a otras células o a la propia ME, pero su expresión no parece afectar a la proliferación de las células tumorales ni a sus propiedades invasivas o migratorias [158].

Resulta llamativo que células de glioblastoma sobreexpresen el receptor EphB2 *in vitro* e *in vivo*, y su activación provoca un aumento de las propiedades invasivas, mientras que dicha capacidad de invasión se ve inhibida al bloquear a EphB2 [159]. La relevancia de los componentes de la mielina también se ha demostrado en algunos tipos de cáncer del sistema nervioso. *In vitro*, la mielina inhibe la migración de las células malignas de cánceres de baja agresividad del sistema nervioso, pero no en cánceres altamente agresivos [160].

Por tanto, a la hora de diseñar terapias celulares efectivas en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes, debería contemplarse la necesidad de complementarlas con factores adecuados que puedan subsanar los problemas en la migración, supervivencia y diferenciación de los PO endógenos, o modificar los PO a trasplantar.

## CONCLUSIONES

Como se ha descrito en esta revisión, existen moléculas de diversa naturaleza claramente implicadas en la migración de PO. Algunas podrían participar en la patogenia de las enfermedades desmielinizantes o utilizarse, directa o indirectamente, en la remielinización de las lesiones. Estos datos aportan cierta esperanza ante la posibilidad de que, en futuro no muy lejano, puedan usarse estas moléculas tanto para movilizar los PO endógenos como para complementar trasplantes de estas células hacia los lugares de lesión y, una vez allí, conseguir que se diferencien y poder reparar el daño neurológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Molecular genetic and morphologic integration in malformations of the nervous system for etiologic classification. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9: 335-44.
- Francis F, Meyer G, Fallet-Bianco C, Moreno S, Kappeler C, Socorro AC, et al. Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 877-93.
- Hatten ME. New directions in neuronal migration. *Science* 2002; 297: 1660-3.
- Nadarajah B, Parnavelas JG. Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 423-32.
- Marín O, Rubenstein JL. Cell migration in the forebrain. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 441-83.
- Nadarajah B. Radial glia and somal translocation of radial neurons in the developing cerebral cortex. *Glia* 2003; 43: 33-6.
- Metin C, Baudoin JP, Rakic S, Parnavelas JG. Cell and molecular mechanisms involved in the migration of cortical interneurons. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 894-900.
- Tsai HH, Miller RH. Glial cell migration directed by axon guidance cues. *Trends Neurosci* 2002; 25: 173-5.
- Jarjour AA, Kennedy TE. Oligodendrocyte precursors on the move: mechanisms directing migration. *Neuroscientist* 2004; 10: 99-105.
- Cohen RI. Exploring oligodendrocyte guidance: 'to boldly go where no cell has gone before'. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 505-10.
- de Castro, F, Bribián A. The molecular orchestra of the migration of oligodendrocyte precursors during development. *Brain Res Rev* 2005; 49: 227-41.
- Del Río-Hortega P. Estudios sobre la neuroglía. La glía de escasas radiaciones (oligodendroglía). *Boletín Real Soc Esp Hist Nat* 1921; 21: 63-92.
- Barres BA, Barde Y. Neuronal and glial cell biology. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 642-8.
- Allen NJ, Barres BA. Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity 2005; 15: 542-8.
- Paukert M, Bergles DE. Synaptic communication between neurons and NG2(+) cells. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 515-21.
- Yu WP, Collarini EJ, Pringle NP, Richardson WD. Embryonic expression of myelin genes: evidence for a focal source of oligodendrocyte precursors in the ventricular zone of the neural tube. *Neuron* 1994; 12: 1353-62.
- Miller, R.H. Oligodendrocyte origins. *Trends Neurosci* 1996; 19: 92-6.
- Spassky N, Olivier C, Pérez-Villegas E, Goujet-Zalc C, Martínez S, Thomas JL, et al. Single or multiple oligodendroglial lineages: a controversy. *Glia* 2000; 29: 143-8.
- Qi Y, Stapp D, Qiu M. Origin and molecular specification of oligodendrocytes in the telencephalon. *Trends Neurosci* 2002; 25: 223-5.
- Richardson WD, Kessaris N, Pringle N. Oligodendrocyte wars. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 11-8.
- Orentas DM, Hayes JE, Dyer KL, Miller RH. Sonic hedgehog signal-

- ing is required during the appearance of spinal cord oligodendrocyte precursors. *Development* 1999; 126: 2419-29.
22. Nery S., Wichterle H., Fishell G. Sonic hedgehog contributes to oligodendrocyte specification in the mammalian forebrain. *Development* 2001; 128: 527-40.
  23. Spassky N, Heydon K, Mangatal A, Jankovski A, Olivier C, Queraud-Lesaux F, et al. Sonic hedgehog-dependent emergence of oligodendrocytes in the telencephalon: evidence for a source of oligodendrocytes in the olfactory bulb that is independent of PDGFRalpha signaling. *Development* 2001; 128: 4993-5004.
  24. Roelink H, Porter JA, Chiang C, Tanabe Y, Chang DT, Beachy PA, et al. Floor plate and motor neuron induction by different concentrations of the amino-terminal cleavage product of sonic hedgehog autoproteolysis. *Cell* 1995; 81: 445-55.
  25. Ericson J, Rashbass P, Schedl A, Brenner-Morton S, Kawakami A, Van Heyningen V, et al. Pax6 controls progenitor cell identity and neuronal fate in response to graded Shh signaling. *Cell* 1997; 90: 169-80.
  26. Sun T, Pringle NP, Hardy AP, Richardson WD, Smith HK. Pax6 influences the time and site of origin of glial precursors in the ventral neural tube. *Mol Cell Neurosci* 1998; 12: 228-39.
  27. Soula C, Danesin C, Kan P, Grob M, Poncet C, Cochard P. Distinct sites of origin of oligodendrocytes and somatic motoneurons in the chick spinal cord: oligodendrocytes arise from Nkx2.2-expressing progenitors by a Shh-dependent mechanism. *Development* 2001; 128: 1369-79.
  28. Olivier C, Cobos I, Pérez-Villegas EM, Spassky N, Zalc B, Martínez S, et al. Monofocal origin of telencephalic oligodendrocytes in the anterior entopeduncular area of the chick embryo. *Development* 2001; 128: 1757-69.
  29. Spassky N, Goujet-Zalc C, Parmantier E, Olivier C, Martínez S, Ivanova A, et al. Multiple restricted origin of oligodendrocytes. *J. Neurosci* 1998; 18: 8331-43.
  30. Mekki-Dauriac S, Agius E, Kan P, Cochard P. Bone morphogenetic proteins negatively control oligodendrocyte precursor specification in the chick spinal cord. *Development* 2002; 129: 5117-30.
  31. Kessaris N, Jamen F, Rubin LL, Richardson WD. Cooperation between sonic hedgehog and fibroblast growth factor/MAPK signalling pathways in neocortical precursors. *Development* 2004; 131: 1289-98.
  32. Shimizu T, Kagawa T, Wada T, Muroyama Y, Takada S, Ikenaka K. Wnt signaling controls the timing of oligodendrocyte development in the spinal cord. *Dev Biol* 2005; 282: 397-410.
  33. Cai J, Qi Y, Hu X, Tan M, Liu Z, Zhang J, et al. Generation of oligodendrocyte precursor cells from mouse dorsal spinal cord independent of Nkx6 regulation and Shh signaling. *Neuron* 2005; 45: 41-53.
  34. Miller RH. Dorsally derived oligodendrocytes come of age. *Neuron* 2005; 45: 1-3.
  35. Vallstedt A, Klos JM, Ericson J. Multiple dorsoventral origins of oligodendrocyte generation in the spinal cord and hindbrain. *Neuron* 2005; 45: 55-67.
  36. Kessaris N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nat Neurosci* 2006; 9: 173-9.
  37. Almázan G, Vela JM, Molina-Holgado E, Guaza C. Re-evaluation of nestin as a marker of oligodendrocyte lineage cells. *Microsc Res Tech* 2001; 52: 753-65.
  38. Rowitch D. Glial specification in the vertebrate neural tube. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 409-19.
  39. Pringle NP, Richardson WD. Singularity of PDGFR alpha-receptor expression in the dorsoventral axis of the neural tube may define the origin of the oligodendrocyte lineage. *Development* 1993; 117: 525-33.
  40. Le Bras B, Chatzopoulou E, Heydon K, Martínez S, Ikenaka K, Prestoz L, et al. Oligodendrocyte development in the embryonic brain: the contribution of the plp lineage. *Int J Dev Biol* 2005; 49: 209-20.
  41. Niehaus A, Stegmüller J, Diers-Fenger M, Trotter J. Cell-surface glycoprotein of oligodendrocyte progenitors involved in migration. *J Neurosci* 1999; 19: 4948-61.
  42. Bjartmar C, Hildebrand C, Loinder K. Morphological heterogeneity of rat oligodendrocytes: electron microscopic studies on serial sections. *Glia* 1994; 11: 235-44.
  43. Weruaga-Prieto E, Egli P, Celio MR. Topographic variations in rat brain oligodendrocyte morphology elucidated by injection of Lucifer Yellow in fixed tissue slices. *J Neurocytol* 1996; 25: 19-31.
  44. Butt AM, Ibrahim M, Berry M. The relationship between developing oligodendrocyte units and maturing axons during myelinogenesis in the anterior medullary velum of neonatal rats. *J Neurocytol* 1997; 26: 327-38.
  45. Kleopa KA, Orthmann JL, Enriquez A, Paul DL, Scherer SS. Unique distributions of the gap junction proteins connexin29, connexin32, and connexin47 in oligodendrocytes. *Glia* 2004; 47: 346-57.
  46. Warrington AE, Barbarese E, Pfeiffer SE. Differential myelinogenic capacity of specific developmental stages of the oligodendrocyte lineage upon transplantation into hypomyelinating hosts. *J Neurosci Res* 1993; 34: 1-13.
  47. Fanarraga ML, Griffiths IR, Zhao M, Duncan ID. Oligodendrocytes are not inherently programmed to myelinate a specific size of axon. *J Comp Neurol* 1998; 399: 94-100.
  48. Schmidt C, Ohlemeyer C, Labrakakis C, Walter T, Kettenmann H, Schnitzer J. Analysis of motile oligodendrocyte precursor cells in vitro and in brain slices. *Glia* 1997; 20: 284-98.
  49. Simpson, PB, Armstrong, R. Intracellular signals and cytoskeletal elements involved in oligodendrocyte progenitor migration. *Glia* 1999; 26: 22-35.
  50. Zhang, H, Vutskits, L, Calaora, V, Durbec, P, Kiss, JZ. A role for the polysialic acid-neural cell adhesion molecule in PDGF-induced chemotaxis of oligodendrocyte precursor cells. *J Cell Sci* 2004; 117: 93-103.
  51. Webb A, Clark P, Skepper J, Compston A, Wood A. Guidance of oligodendrocytes and their progenitors by substratum topography. *J Cell Sci* 1995; 108: 2747-60.
  52. Milner R, Edwards G, Streuli C, Ffrench-Constant C. A role in migration for the alpha V beta 1 integrin expressed on oligodendrocyte precursors. *J Neurosci* 1996; 16: 7240-52.
  53. Frost E, Kiernan BW, Faissner A, Ffrench-Constant C. Regulation of oligodendrocyte precursor migration by extracellular matrix: evidence for substrate-specific inhibition of migration by tenascin-C. *Dev Neurosci* 1996; 18: 266-73.
  54. Kiernan BW, Gotz B, Faissner A, Ffrench-Constant C. Tenascin-C inhibits oligodendrocyte precursor cell migration by both adhesion-dependent and adhesion independent mechanisms. *Mol Cell Neurosci* 1996; 7: 322-35.
  55. Morcos Y, Chan-Ling T. Concentration of astrocytic filaments at the retinal optic nerve junction is coincident with the absence of intra-retinal myelination: comparative and developmental evidence. *J Neurocytol* 2000; 29: 665-78.
  56. Saga Y, Yagi T, Ikawa Y, Sakakura T, Aizawa S. Mice develop normally without tenascin. *Genes Dev* 1992; 6: 1821-31.
  57. Kiernan BW, Garcion E, Ferguson J, Frost EE, Torres EM, Dunnett SB, et al. Myelination and behaviour of tenascin-C null transgenic mice. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 3082-92.
  58. Garcion E, Faissner A, Ffrench-Constant C. Knockout mice reveal a contribution of the extracellular matrix molecule tenascin-C to neural precursor proliferation and migration. *Development* 2001; 128: 2485-96.
  59. Wang C, Rougon G, Kiss JZ. Requirement of polysialic acid for the migration of the O-2A glial progenitor cell from neurohypophyseal explants. *J Neurosci* 1994; 14: 4446-57.
  60. Decker L, Avellana-Adalid V, Nait-Oumesmar B, Durbec P, Baron-Van Evercooren A. Oligodendrocyte precursor migration and differentiation: combined effects of PSA residues, growth factors, and substrates. *Mol Cell Neurosci* 2000; 16: 422-39.
  61. Barral-Morán MJ, Calaora V, Vutskits L, Wang C, Zhang H, Durbec P, et al. Oligodendrocyte progenitor migration in response to injury of glial monolayers requires the polysialic neural cell-adhesion molecule. *J Neurosci Res* 2003; 72: 679-90.
  62. Muller D, Djebbara-Hannas Z, Jourdain P, Vutskits L, Durbec P, Rougon G, et al. Brain-derived neurotrophic factor restores long-term potentiation in polysialic acid-neural cell adhesion molecule-deficient hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4315-20.
  63. Vutskits L, Djebbara-Hannas Z, Zhang H, Paccaud JP, Durbec P, Rougon G, et al. PSA-NCAM modulates BDNF-dependent survival and differentiation of cortical neurons. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1391-402.
  64. Nait-Oumesmar B, Decker L, Lachapelle F, Avellana-Adalid V, Bachelin C, Van Evercooren AB. Progenitor cells of the adult mouse subventricular zone proliferate, migrate and differentiate into oligodendrocytes after demyelination. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 4357-66.
  65. Schnadelbach O, Blaschuk OW, Symonds M, Gour BJ, Doherty P, Fawcett JW. N-cadherin influences migration of oligodendrocytes on astrocyte monolayers. *Mol Cell Neurosci* 2000; 15: 288-302.
  66. Payne HR, Hemperly JJ, Lemmon V. N-cadherin expression and function in cultured oligodendrocytes. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 97: 9-15.
  67. Cohen RI, Rottkamp DM, Maric D, Barker JL, Hudson LD. A role for semaphorins and neuropilins in oligodendrocyte guidance. *J Neurochem* 2003; 85: 1262-78.
  68. Yau HJ, Wang HF, Lai C, Liu FC. Neural development of the neuregulin receptor ErbB4 in the cerebral cortex and the hippocampus: preferential expression by interneurons tangentially migrating from the ganglionic eminences. *Cereb Cortex* 2003; 13: 252-64.
  69. Flames N, Long JE, Garratt AN, Fischer TM, Gassmann M, Birch-

- meier C, et al. Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. *Neuron* 2004; 44: 251-61.
70. Flores AI, Mallon BS, Matsui T, Ogawa W, Rosenzweig A, Okamoto T, et al. Akt-mediated survival of oligodendrocytes induced by neuregulins. *J Neurosci* 2000; 20: 7622-30.
  71. Calaora V, Rogister B, Bismuth K, Murray K, Brandt H, Leprince P, et al. Neuregulin signaling regulates neural precursor growth and the generation of oligodendrocytes in vitro. *J Neurosci* 2001; 21: 4740-51.
  72. Kim JY, Sun Q, Oglesbee M, Yoon SO. The role of ErbB2 signaling in the onset of terminal differentiation of oligodendrocytes in vivo. *J Neurosci* 2003; 23: 5561-71.
  73. Carteron C, Ferrer-Montiel A, Cabedo H. Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival. *J Cell Sci* 2006; 119: 898-909.
  74. Gao L, Miller RH. Specification of optic nerve oligodendrocyte precursors by retinal ganglion cell axons. *J Neurosci* 2006; 26: 7619-28.
  75. Lyons DA, Pogoda HM, Voas MG, Woods IG, Diamond B, Nix R, et al. *erb3* and *erb2* are essential for Schwann cell migration and myelination in zebrafish. *Curr Biol* 2005; 15: 513-24.
  76. Meintanis S, Thomaidou D, Jessen KR, Mirsky R, Matsas R. The neuron-glia signal beta-neuregulin promotes Schwann cell motility via the MAPK pathway. *Glia* 2001; 34: 39-51.
  77. Lin XH, Dahlin-Huppe K, Stallcup WB. Interaction of the NG2 proteoglycan with the actin cytoskeleton. *J Cell Biochem* 1996; 63: 463-77.
  78. Tillet E, Gentil B, Garrone R, Stallcup WB. NG2 proteoglycan mediates beta1 integrin-independent cell adhesion and spreading on collagen VI. *J Cell Biochem* 2002; 86: 726-36.
  79. Tiwari-Woodruff SK, Buznikov AG, Vu TQ, Micevych PE, Chen K, Kornblum HI, et al. *OSP/claudin-11* forms a complex with a novel member of the tetraspanin super family and beta1 integrin and regulates proliferation and migration of oligodendrocytes. *J Cell Biol* 2001; 153: 295-305.
  80. Malek-Hedayat S, Rome LH. Expression of a beta 1-related integrin by oligodendroglia in primary culture: evidence for a functional role in myelination. *J Cell Biol* 1994; 124: 1039-46.
  81. Milner R, Frost E, Nishimura S, Delcommenne M, Streuli C, Pytela R, et al. Expression of alpha vbeta3 and alpha vbeta8 integrins during oligodendrocyte precursor differentiation in the presence and absence of axons. *Glia* 1997; 21: 350-60.
  82. Marín O, Rubenstein JL. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 780-90.
  83. Egea J, Nissen UV, Dufour A, Sahin M, Greer P, Kullander K, et al. Regulation of EphA 4 kinase activity is required for a subset of axon guidance decisions suggesting a key role for receptor clustering in Eph function. *Neuron* 2005; 47: 515-28.
  84. Prestoz L, Chatzopoulou E, Lemkine G, Spassky N, Le Bras B, Kagawa T, et al. Control of axonophilic migration of oligodendrocyte precursor cells by Eph-ephrin interaction. *Neuron Glia Biol* 2004; 1: 73-83.
  85. Kakita A, Goldman JE. Patterns and dynamics of SVZ cell migration in the postnatal forebrain: monitoring living progenitors in slice preparations. *Neuron* 1999; 23: 461-72.
  86. Mallon BS, Shick HE, Kidd GJ, Macklin WB. Proteolipid promoter activity distinguishes two populations of NG2-positive cells throughout neonatal cortical development. *J Neurosci* 2002; 22: 876-85.
  87. Hirano M, Goldman JE. Gliogenesis in rat spinal cord: evidence for origin of astrocytes and oligodendrocytes from radial precursors. *J Neurosci Res* 1988; 21: 155-67.
  88. Picard-Riera N, Decker L, Delarasse C, Goude K, Nait-Oumesmar B, Liblau R, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis mobilizes neural progenitors from the subventricular zone to undergo oligodendrogenesis in adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13211-6.
  89. Menn B, García-Verdugo JM, Yaschine C, González-Pérez O, Rowitch D, Álvarez-Buylla A. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci* 2006; 26: 7907-18.
  90. Noll E, Miller RH. Oligodendrocyte precursors originate at the ventral ventricular zone dorsal to the ventral midline region in the embryonic rat spinal cord. *Development* 1993; 118: 563-73.
  91. Ueda H, Levine JM, Miller RH, Trapp BD. Rat optic nerve oligodendrocytes develop in the absence of viable retinal ganglion cell axons. *J Cell Biol* 1999; 146: 1365-74.
  92. Sugimoto M, Taniguchi M, Yagi T, Akagi Y, Nojyo Y, Tamamaki N. Guidance of glial precursor cell migration by secreted cues in the developing optic nerve. *Development* 2001; 128: 3321-30.
  93. Spassky N, de Castro F, Le Bras B, Heydon K, Queraud-LeSaux F, Bloch-Gallego E, et al. Directional guidance of oligodendroglial migration by class 3 semaphorins and netrin-1. *J Neurosci* 2002; 22: 5992-6004.
  94. Tsai HH, Tessier-Lavigne M, Miller RH. Netrin 1 mediates spinal cord oligodendrocyte precursor dispersal. *Development* 2003; 130: 2095-105.
  95. Bribián A, Barallobre MJ, Soussi-Yanicostas N, de Castro F. Anosmin-1 modulates the FGF-2-dependent migration of oligodendrocyte precursors in the developing optic nerve. *Mol Cell Neurosci* 2006; 33: 2-14.
  96. McKinnon RD, Smith C, Behar T, Smith T, Dubois-Dalcq M. Distinct effects of bFGF and PDGF on oligodendrocyte progenitor cells. *Glia* 1993; 7: 245-54.
  97. Bongarzone ER, Byravan S, Givogri MI, Schonmann V, Campagnoni AT. Platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor regulate cell proliferation and the expression of notch-1 receptor in a new oligodendrocyte cell line. *J Neurosci Res* 2000; 62: 319-28.
  98. Fricker-Gates RA, Winkler C, Kirik D, Rosenblad C, Carpenter MK, Bjorklund A. EGF infusion stimulates the proliferation and migration of embryonic progenitor cells transplanted in the adult rat striatum. *Exp Neurol* 2000; 165: 237-47.
  99. Fortin D, Rom E, Sun H, Yayon A, Bansal R. Distinct fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor signaling pairs initiate diverse cellular responses in the oligodendrocyte lineage. *J Neurosci* 2005; 25: 7470-9.
  100. Calver AR, Hall AC, Yu WP, Walsh FS, Heath JK, Betsholtz C, et al. Oligodendrocyte population dynamics and the role of PDGF in vivo. *Neuron* 1998; 20: 869-82.
  101. Fruttiger M, Karlsson L, Hall AC, Abramsson A, Calver AR, Bostrom H, et al. Defective oligodendrocyte development and severe hypomyelination in PDGF-A knockout mice. *Development* 1999; 126: 457-67.
  102. Armstrong R, Friedrich VL Jr, Holmes KV, Dubois-Dalcq M. In vitro analysis of the oligodendrocyte lineage in mice during demyelination and remyelination. *J Cell Biol* 1990; 111: 1183-95.
  103. Milner R, Anderson, HJ, Rippon, RF, McKay, JS, Franklin, RJ, Marchionni, MA, et al. Contrasting effects of mitogenic growth factors on oligodendrocyte precursor cell migration. *Glia* 1997; 19: 85-90.
  104. Rogister B, Ben-Hur T, Dubois-Dalcq M. From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes. *Mol Cell Neurosci* 1999; 14: 287-300.
  105. Osterhout DJ, Ebner J, Xu J, Ornitz DM, Zazanis RD, McKinnon RD. Transplanted oligodendrocyte progenitor cells expressing a dominant-negative FGF receptor transgene fail to migrate in vivo. *J Neurosci* 1997; 17: 9122-32.
  106. Bansal R, Kumar M, Murray K, Morrison RS, Pfeiffer SE. Regulation of FGF receptors in the oligodendrocyte lineage. *Mol Cell Neurosci* 1996; 7: 263-75.
  107. Bansal R, Lakhina V, Remedios R, Tole S. Expression of FGF receptors 1, 2, 3 in the embryonic and postnatal mouse brain compared with PDGFR-alpha, *Olig2* and *Plp/dm20*: implications for oligodendrocyte development. *Dev Neurosci* 2003; 25: 83-95.
  108. Oh LY, Denninger A, Colvin JS, Vyas A, Tole S, Ornitz DM, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 signaling regulates the onset of oligodendrocyte terminal differentiation. *J Neurosci* 2003; 23: 883-94.
  109. Vaccarino FM, Schwartz ML, Raballo R, Rhee J, Lyn-Cook R. Fibroblast growth factor signalling regulates growth and morphogenesis at multiple steps during brain development. *Curr Top Dev Biol* 1999; 46: 179-200.
  110. Murtie, JC, Zhou YX, Le TQ, Armstrong RC. In vivo analysis of oligodendrocyte lineage development in postnatal FGF2 null mice. *Glia* 2005; 49: 542-54.
  111. Zhou YX, Flint NC, Murtie JC, Le TQ, Armstrong RC. Retroviral lineage analysis of fibroblast growth factor receptor signaling in FGF2 inhibition of oligodendrocyte progenitor differentiation. *Glia* 2006; 54: 578-90.
  112. Kaga Y, Shoemaker WJ, Furusho M, Bryant M, Rosenbluth J, Pfeiffer SE, et al. Mice with conditional inactivation of fibroblast growth factor receptor-2 signaling in oligodendrocytes have normal myelin but display dramatic hyperactivity when combined with *Cnpl* inactivation. *J Neurosci* 2006; 26: 12339-50.
  113. Canoll PD, Musacchio JM, Hardy R, Reynolds R, Marchionni MA, Salzer JL. GGF/neuregulin is a neuronal signal that promotes the proliferation and survival and inhibits the differentiation of oligodendrocyte progenitors. *Neuron* 1996; 17: 229-43.
  114. Canoll PD, Kraemer R, Teng KK, Marchionni MA, Salzer JL. GGF/neuregulin induces a phenotypic reversion of oligodendrocytes. *Mol Cell Neurosci* 1999; 13: 79-94.
  115. Powell EM, Mars WM, Levitt P. Hepatocyte growth factor/scatter factor is a motogen for interneurons migrating from the ventral to dorsal telencephalon. *Neuron* 2001; 30: 79-89.
  116. Yan H, Rivkees SA. Hepatocyte growth factor stimulates the proliferation and migration of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci Res* 2002; 69: 597-606.
  117. Zhang H, Vutskits L, Pepper MS, Kiss JZ. VEGF is a chemoattractant for FGF-2-stimulated neural progenitors. *J Cell Biol* 2003; 163: 1375-84.
  118. Le Bras B, Barallobre MJ, Homman-Ludiyé J, Ny A, Wyns S, Tammela T, et al. VEGF-C is a trophic factor for neural progenitors in the vertebrate embryonic brain. *Nat Neurosci* 2006; 9: 340-8.

119. de Castro F. Chemotropic molecules: guides for axonal pathfinding and cell migration during CNS development. *News Physiol Sci* 2003; 18: 130-6.
120. Jarjour AA, Manitt C, Moore SW, Thompson KM, Yuh SJ, Kennedy TE. Netrin-1 is a chemorepellent for oligodendrocyte precursor cells in the embryonic spinal cord. *J Neurosci* 2003; 23: 3735-44.
121. Deiner MS, Kennedy TE, Fazeli A, Serafini T, Tessier-Lavigne M, Sretavan DW. Netrin-1 and DCC mediate axon guidance locally at the optic disc: loss of function leads to optic nerve hypoplasia. *Neuron* 1997; 19: 575-89.
122. Watanabe T, Raff MC. Retinal astrocytes are immigrants from the optic nerve. *Nature* 1988; 332: 834-7.
123. Tsai HH, Frost E, To V, Robinson S, Ffrench-Constant C, Geertman R, et al. The chemokine receptor CXCR2 controls positioning of oligodendrocyte precursors in developing spinal cord by arresting their migration. *Cell* 2002; 110: 373-83.
124. Robinson S, Tani M, Strieter RM, Ransohoff RM, Miller RH. The chemokine growth-regulated oncogene-alpha promotes spinal cord oligodendrocyte precursor proliferation. *J Neurosci* 1998; 18: 10457-63.
125. Padovani-Claudio DA, Liu L, Ransohoff RM, Miller RH. Alterations in the oligodendrocyte lineage, myelin, and white matter in adult mice lacking the chemokine receptor CXCR2. *Glia* 2006; 54: 471-83.
126. Stumm RK, Zhou C, Ara T, Lazarini F, Dubois-Dalcq M, Nagasawa T, et al. CXCR4 regulates interneuron migration in the developing neocortex. *J Neurosci* 2003; 23: 5123-30.
127. Kadi L, Selvaraju R, De Lys P, Proudfoot AE, Wells TN, Boschert U. Differential effects of chemokines on oligodendrocyte precursor proliferation and myelin formation in vitro. *J Neuroimmunol* 2006; 174: 133-46.
128. Maysami S, Nguyen D, Zobel F, Pitz C, Heine S, Hopfner M, et al. Modulation of rat oligodendrocyte precursor cells by the chemokine CXCL12. *Neuroreport* 2006; 17: 1187-90.
129. Fok-Seang J, DiProspero NA, Meiners S, Muir E, Fawcett JW. Cytokine-induced changes in the ability of astrocytes to support migration of oligodendrocyte precursors and axon growth. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2400-15.
130. Carroll WM, Jennings AR. Early recruitment of oligodendrocyte precursors in CNS demyelination. *Brain* 1994; 117: 563-78.
131. Gensert JM, Goldman JE. Endogenous progenitors remyelinate demyelinated axons in the adult CNS. *Neuron* 1997; 19: 197-203.
132. Di Bello IC, Dawson MR, Levine JM, Reynolds R. Generation of oligodendroglial progenitors in acute inflammatory demyelinating lesions of the rat brain stem is associated with demyelination rather than inflammation. *J Neurocytol* 1999; 28: 365-81.
133. Levine JM, Reynolds R. Activation and proliferation of endogenous oligodendrocyte precursor cells during ethidium bromide-induced demyelination. *Exp Neurol* 1999; 160: 333-47.
134. Wilson HC, Scolding NJ, Raine CS. Co-expression of PDGF alpha receptor and NG2 by oligodendrocyte precursors in human CNS and multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol* 2006; 176: 162-73.
135. Franklin RJ, Blakemore WF. To what extent is oligodendrocyte progenitor migration a limiting factor in the remyelination of multiple sclerosis lesions? *Mult Scler* 1997; 3: 84-7.
136. Vignais L, Nait-Oumesmar B, Mellouk F, Gout O, Labourdette G, Baron-Van Evercooren A, et al. Transplantation of oligodendrocyte precursors in the adult demyelinated spinal cord: migration and remyelination. *Int J Dev Neurosci* 1993; 11: 603-12.
137. Zhang SC, Ge B, Duncan ID. Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 4089-94.
138. Blakemore WF, Gilson JM, Crang AJ. Transplanted glial cells migrate over a greater distance and remyelinate demyelinated lesions more rapidly than endogenous remyelinating cells. *J Neurosci Res* 2000; 61: 288-94.
139. Jefferson S, Jacques T, Kiernan BW, Scott-Drew S, Milner R, Ffrench-Constant C. Inhibition of oligodendrocyte precursor motility by oligodendrocyte processes: implications for transplantation-based approaches to multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 162-7.
140. Milward EA, Zhang SC, Zhao M, Lundberg C, Ge B, Goetz BD, et al. Enhanced proliferation and directed migration of oligodendroglial progenitors co-grafted with growth factor-secreting cells. *Glia* 2000; 32: 264-70.
141. Armstrong RC, Le TQ, Frost EE, Borke RC, Vana AC. Absence of fibroblast growth factor 2 promotes oligodendroglial repopulation of demyelinated white matter. *J Neurosci* 2002; 22: 8574-85.
142. Bambakidis NC, Miller RH. Transplantation of oligodendrocyte precursors and sonic hedgehog results in improved function and white matter sparing in the spinal cords of adult rats after contusion. *Spine J* 2004; 4: 16-26.
143. Glabinski AR, Tani M, Strieter RM, Tuohy VK, Ransohoff RM. Synchronous synthesis of alpha- and beta-chemokines by cells of diverse lineage in the central nervous system of mice with relapses of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol* 1997; 150: 617-30.
144. Liu MT, Keirstead HS, Lane TE. Neutralization of the chemokine CXCL10 reduces inflammatory cell invasion and demyelination and improves neurological function in a viral model of multiple sclerosis. *J Immunol* 2001; 167: 4091-7.
145. Butzkueven H, Zhang JG, Soilu-Hanninen M, Hochrein H, Chionh F, Shipham KA, et al. LIF receptor signaling limits immune-mediated demyelination by enhancing oligodendrocyte survival. *Nat Med* 2002; 8: 613-9.
146. Linker RA, Maurer M, Gaupp S, Martini R, Holtmann B, Giess R, et al. CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: a neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation. *Nat Med* 2002; 8: 620-4.
147. Akiyama Y, Radtke C, Honmou O, Kocsis JD. Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia* 2002; 39: 229-36.
148. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003; 422: 688-94.
149. Keirstead HS. Stem cells for the treatment of myelin loss. *Trends Neurosci* 2005; 28: 677-83.
150. Nistor GI, Totoiu MO, Haque N, Carpenter MK, Keirstead HS. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia* 2005; 49: 385-96.
151. Pérez-Bouza A, Glaser T, Brustle O. ES cell-derived glial precursors contribute to remyelination in acutely demyelinated spinal cord lesions. *Brain Pathol* 2005; 15: 208-16.
152. Dirks PB. Glioma migration: clues from the biology of neural progenitor cells and embryonic CNS cell migration. *J Neurooncol* 2001; 53: 203-12.
153. Mariani L, Beaudry C, McDonough WS, Hoelzinger DB, Demuth T, Ross KR, et al. Glioma cell motility is associated with reduced transcription of proapoptotic and proliferation genes: a cDNA microarray analysis. *J Neurooncol* 2001; 53: 161-76.
154. Rieger J, Wick W, Weller M. Human malignant glioma cells express semaphorins and their receptors, neuropilins and plexins. *Glia* 2003; 42: 379-89.
155. Morrison RS, Yamaguchi F, Bruner JM, Tang M, McKeehan W, Berger MS. Fibroblast growth factor receptor gene expression and immunoreactivity are elevated in human glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 1994; 54: 2794-9.
156. Dunn IF, Heese O, Black PM. Growth factors in glioma angiogenesis: FGFs, PDGF, EGF, and TGFs. *J Neurooncol* 2000; 50: 121-37.
157. Kapoor GS, O'Rourke DM. Mitogenic signaling cascades in glial tumors. *Neurosurgery* 2003; 52: 142514-34.
158. Senner V, Kismann E, Puttmann S, Hoess N, Baur I, Paulus W. L1 expressed by glioma cells promotes adhesion but not migration. *Glia* 2002; 38: 146-54.
159. Nakada M, Niska JA, Miyamori H, McDonough WS, Wu J, Sato H, et al. The phosphorylation of EphB2 receptor regulates migration and invasion of human glioma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 3179-85.
160. Amberger VR, Hensel T, Ogata N, Schwab ME. Spreading and migration of human glioma and rat C6 cells on central nervous system myelin in vitro is correlated with tumor malignancy and involves a metalloproteolytic activity. *Cancer Res* 1998; 58: 149-58.

*OLIGODENDROCYTES: THEIR EMBRYONIC ORIGIN, MIGRATION AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS*

**Summary.** Introduction. *Oligodendrocyte precursor cells are generated within specific domains in the neural tube, and from there they migrate to their final destination. Once this is reached, they will differentiate into adult oligodendrocytes, which are the cells responsible for myelination in the central nervous system. The oligodendrocyte precursors conserve a certain capacity to proliferate and have an important capacity to migrate in response to specific signals. A number of different signals are involved in the migration of these cells, although they can be divided fundamentally into two groups: adhesion molecules and secretable molecules.* Development. *Data concerning the known effects of different molecules involved in the migration of oligodendrocyte precursor cells were collected. It is also suggested that these molecules could be useful for developing new therapies to treat demyelinating diseases such as multiple sclerosis.* Conclusions. *Knowledge of the signals that guide the migration of oligodendrocyte precursors during the development is a tool that would make it possible to direct the migration of oligodendrocyte precursor cells to demyelinating lesions and, once they are there, to get them to proliferate and myelinate the lesion. [REV NEUROL 2007; 45: 535-46]*

**Key words.** *Demyelinating diseases. Development. Migration. Multiple sclerosis. Myelin. Oligodendrocytes.*