

LA CÉLULA DE SCHWANN

The Schwann Cell

SANDRA PERDOMO^{1,2}, CLARA SPINEL^{1,3}

¹Laboratorio de Biofísica, Centro Internacional de Física, Colombia

²Universidad de la Sabana, Colombia.

³Departamento de Biología, Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Presentado en abril 20 de 2004, aceptado en julio 28 de 2004

RESUMEN

Las neuronas son las células del sistema nervioso y están recubiertas y protegidas por células gliales. En el sistema nervioso periférico las células de Schwann (CS) son la glía de los nervios. Las prolongaciones o neuritas (axón y dendrita) de los cuerpos de las neuronas son recubiertas por las CS y constituyen las fibras nerviosas. La relación íntima entre la CS y la neurita se determina durante el desarrollo embrionario. La CS es esencial en la migración correcta de las neuritas hacia su destino final, pero a su vez las neuritas inducen la maduración de las CS. Esta interacción entre CS y neurita está determinada por factores paracrinos y receptores de membrana de las dos células que interactúan, induciendo la diferenciación de las CS en mielinizadas o no, determinando el número de CS necesarias para cubrir las neuritas, formación adecuada de la vaina de mielina y relación correcta de la CS con la matriz extracelular. De esta manera se forma la fibra nerviosa que culmina inervando o recibiendo estímulos en la periferia del cuerpo. Las CS también son la clave de la regeneración de las neuritas en caso de daño de un nervio periférico.

Palabras clave: célula de Schwann, diferenciación, mielina, factores autocrinos y paracrinos.

ABSTRACT

The neurones are the cells of the nervous system and are surrounded and protected by glial cells. In the peripheral nervous system the Schwann cells (SC) are the glia of the nerves. The prolongations or neurites (axon and dendrite) of the neurones bodies are surrounded by the SC to form nervous fibers. The intimate relationship between the SC and the neurite is determined during embryonic development. The SC is essential for the correct migration of the neurites towards their final destination, but the neurites induce SC maturation as well. This interaction between SC and neurite is determined by paracrine factors and membrane receptors of the two interacting cells, inducing the differentiation of SC in myelinic and non-myelinic, determining the correct number of SC necessary to surround the neurites, the adequate formation of myelin and the correct relationships of the CS with the extracellular matrix. In this way the nervous fiber

innervating or receiving stimuli in peripheral tissues is formed. The SC has also a key role in the regeneration of the neurites after damage of a peripheral nerve.

Key words: Schwann cell, differentiation, myelin, autocrine and paracrine factors.

INTRODUCCIÓN

La asociación de neuronas con sus células gliales forma el tejido nervioso, que de acuerdo a su organización se divide en sistema nervioso central (SNC) constituido por encéfalo y médula espinal y sistema nervioso periférico (SNP). La función esencial del tejido nervioso es la comunicación entre sus células y con las células blanco que inerva, esto a su vez depende de recibir, producir (excitabilidad) y transmitir señales (conductibilidad).

El SNP comprende todo el tejido nervioso situado fuera del SNC y su función básica es mantener a todos los otros tejidos del cuerpo en comunicación con el SNC. De esta manera todas las funciones del organismo se integran siendo controlada la actividad del individuo como un todo. El SNP comprende ganglios, nervios y terminaciones nerviosas que de acuerdo al tipo de estímulos pueden ser voluntarios o involuntarios (sistema nervioso autónomo). Los ganglios están conformados por los cuerpos de las neuronas o pericariones rodeados por las células gliales satélites o capsulares (Fig. 1A). A su vez, el ganglio está recubierto por una cápsula fibrosa que es el equivalente del perineuro y epineuro del nervio. Los ganglios de la raíz dorsal están constituidos por neuronas sensoriales bipolares generalmente, con prolongaciones muy finas llamadas neuritas de lado y lado del pericarión. La neurita axón penetra en la médula espinal y entra en contacto con neuronas motoras de la médula; la otra neurita o dendrita se reúne en el nervio y forma la terminación sensorial que recibe los impulsos periféricos del cuerpo. De la médula espinal salen los axones de las neuronas del SNC que se reúnen también en el nervio (Fig. 1B) y envían la respuesta a los tejidos periféricos formando las terminaciones motoras o efectoras (Bloom y Fawcett, 1975; Sabotta y Hammersen, 1980), existen ganglios de neuronas del sistema voluntario y otros del sistema autónomo.

Los nervios están constituidos por fibras nerviosas que son las neuritas, recubiertas por las células de Schwann (CS) o glía del SNP. Las fibras nerviosas pueden ser mielínicas o amielínicas. La mielina es el repliegamiento continuo de la membrana plasmática de la CS sobre una sola neurita. En las fibras nerviosas amielínicas, la CS no forma mielina y recubre varias neuritas (Fig. 1C). Cada fibra nerviosa (neurita(s) más CS) está rodeada por una membrana basal que entra en relación directa con el tejido conectivo denominado endoneuro, y éste a su vez, reúne a las neuritas formando paquetes de fibras nerviosas. Diferentes paquetes de fibras nerviosas son agrupados por el perineuro (células perineurales) formando los fascículos nerviosos. El perineuro está constituido por células que se agrupan en láminas densas y muy resistentes a la tracción mecánica y que mantienen el equilibrio iónico de los fascículos nerviosos. Varios fascículos son reunidos y recubiertos por tejido conectivo llamado epineuro que

recubre el nervio completamente (Fig. 1B) (Bloom y Fawcett, 1975; Sabotta y Hammersen, 1980). En general los nervios voluntarios están separados de los autónomos, pero a veces las fibras autónomas corren dentro de los fascículos de nervios voluntarios como en el nervio ciático.

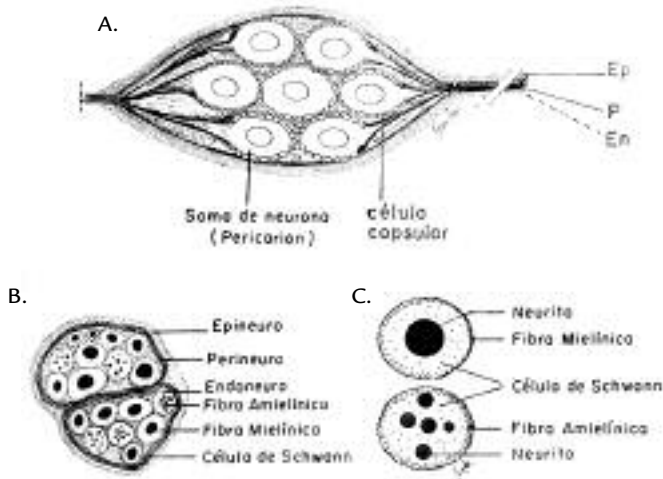


Figura 1. A. Esquema de un corte a través de un ganglio nervioso. B. Esquema de un corte transversal del nervio ciático. Ep: epineuro; P: perineuro; En: endoneuro. C. Esquema de un corte transversal de fibras mielínicas y amielínicas

ORIGEN Y GENERACIÓN DE LAS CÉLULAS DE SCHWANN

Las CS se originan a partir de la cresta neural (Harrison, 1924; Weston, 1963; Webster, 1976; Carpenter y Hollyday, 1992; Marusich y Weston, 1992; Zimmer y Le Dourain, 1993), de donde se derivan también la teloglia de las terminaciones motoras somáticas, las células satélites o capsulares que recubren los cuerpos de las neuronas sensoriales, la glia de los ganglios simpáticos y parasimpáticos y la glia de los plexus del tubo digestivo (Bloom y Fawcett, 1975). Existen, algunas CS de la porción proximal del asta ventral que se derivan del tubo neural ventral (Weston, 1963; Rickmann *et al.*, 1985; Loring y Erickson, 1987; Lunn *et al.*, 1987; Carpenter y Hollyday, 1992; Anderson, 1993). Se han descrito diferentes clases de células intermediarias que están implicadas en la diferenciación de las CS. Las primeras, denominadas células precursoras de CS, fueron identificadas como un tipo diferente de células gliales; se encuentran en nervios periféricos de rata en el día embrionario E14 y E15, y en ratón E12 y E13. La supervivencia y diferenciación de una célula precursora de CS depende de las señales axonales secretadas por las prolongaciones de las neuronas en desarrollo, como la familia de los factores de crecimiento llamados neuregulinas. Las CS inmaduras son la segunda clase, se presentan en los días cercanos al nacimiento, en el día E17 en rata y E15 en ratón. En este momento es cuando las CS inmaduras comienzan a diferenciarse. Los receptores ErbB3 y ErbB2 de estas células modulan la proliferación y la migración de las CS; se cree que estos receptores reciben señales de las neu-

regulinas (Carroll, *et al.*, 1997; Dong, 1997; Henion y Weston, 1997). La tercera clase corresponde a la diferenciación de las CS del adulto que se realiza cuando entra en relación con los axones o neuritas. Los axones de diámetro mayor a 1 μm son los primeros que envuelven las CS y sobre los cuales se forma la mielina; mientras que varios axones de diámetro menor a 1 μm son recubiertos por una CS que no formará mielina. Tres etapas de transición se han descrito durante la diferenciación de las CS: la transición de las células de la cresta a precursoras de CS; de precursoras a CS inmaduras, y finalmente, la formación de los dos tipos de CS, etapa axón-dependiente y reversible (Bronner-Fraser, 1993; Jessen y Mirsky, 1997). Cuando las CS pierden su contacto con el axón, ya sea durante el desarrollo embrionario o en el nervio adulto, sufren cambios morfológicos drásticos y en la expresión de sus genes, lo que las conduce a la formación de una única población de CS comparable, pero no idéntica a las CS inmaduras de los nervios en desarrollo embrionario. Estas células CS “inmaduras” crean un ambiente favorable, que conduce a la regeneración de los axones, proceso relacionado con la expresión específica de factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular. Las CS pueden sobrevivir inicialmente en ausencia de contacto axonal por regulación autocrina, siendo la base de la regeneración y de la reparación de los nervios cuando son lesionados. El reestablecimiento del contacto apropiado con el axón lleva a las CS a su rediferenciación y posterior mielinización cuando la fibra es miélica (Wood y Bunge, 1975; McCarthy y Partlow, 1976; DeVries *et al.*, 1982; Pleasure *et al.*, 1985; Jessen y Mirsky, 1991; Jessen y Mirsky, 1997).

CONTROL DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS DE SCHWANN

El desarrollo de las fibras nerviosas miélicas en el SNP depende de múltiples interacciones entre los axones y las CS. Las sustancias tróficas secretadas por los axones promueven el crecimiento y diferenciación de las CS incluyendo la expresión de antígenos específicos (Wood y Bunge, 1975; Salzer *et al.*, 1980; Jessen y Mirsky, 1991); a su vez, las CS sintetizan y secretan varias moléculas que promueven el crecimiento de las neuritas, unas son proteínas de membrana como NCAM y N-caderina, y otras son factores secretados que van a entrar en contacto con el axón. La respuesta de elongación del axón depende de las proteínas específicas que presente la membrana del axón, como la β integrina, receptores para L1, NCAM y N-caderina que median el contacto axón-CS en una regulación espacio-temporal (Grumet y Edelman, 1984; Martini y Schachner, 1986; Hatta *et al.*, 1987; Letourneau *et al.*, 1991).

El cultivo celular o modelos *in vitro*, han permitido estudiar las células bajo condiciones controladas, por esto se han desarrollado muchas técnicas para investigar las interacciones entre los axones y las CS; como también en el desarrollo embrionario de animales de experimentación o modelos *in vivo*. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han permitido identificar moléculas de adhesión célula a célula o células a matriz extracelular (MEC) implicadas en la interacción CS-axón; como las similares a las inmunoglobulinas de la familia CAM y las calcio dependientes caderinas e integrinas. Las integrinas o receptores de la MEC, son las que más se han estudiado en su relación con la MEC, presentan un dominio RDG (arginina-glicina-ácido aspártico) que es la región preferencial de unión a diferentes moléculas de la MEC que además de adhesión envían

mensajes a las CS, papel importante en las interacciones celulares durante el desarrollo del nervio. Jessel y Mirsky (1991 y 1997) enfatizan que las tres familias de proteínas de adhesión de superficie se expresan sobre una sola célula y las diversas interacciones entre las células y entre éstas y la MEC son influenciadas por su presencia o ausencia y sus interacciones espacio-temporales. Al inicio del contacto entre la CS mielínica con su axón, el epítotope L1 y L2/HNK-1 de las CS deja de expresarse cuando ha envuelto aproximadamente la mitad del axón y al mismo tiempo se inicia la expresión génica de la proteína asociada a la mielina MAG en la interfase CS-axón. Las proteínas L1 y NCAM están involucradas en el contacto inicial entre las CS y los axones, entre varias CS, y entre los fascículos nerviosos.

Las señales que regulan la diferenciación de las células formadoras de mielina han sido hasta el momento poco entendidas, pero en los últimos años se han desarrollado avances significativos. En el SNP se ha encontrado que p75NTR estimula la transición de CS promielínica a mielínica, mientras que TrkC la inhibe, proporcionando un mecanismo para la acción del factor neurotrófico derivado de cerebro y de NT3 (Chan *et al.*, 2001; Cosgaya *et al.*, 2002). Además, nuevos resultados sobre los factores de la transcripción que regulan esta transición, demostraron que la activación de NF- κ B se requiere para la transición a CS mielínica, en parte, por la activación de Oct6 (Nickols *et al.*, 2003). Como Oct6, otro factor de transcripción POU (Pit-1/ Oct-1/2/Unc-86), Brn-2 se ha identificado que colabora en el control de este importante punto de transición al fenotipo mielínico (Jaegle *et al.*, 2003). Los componentes de la lámina basal de las CS, como la laminina, son necesarias para la correcta mielinización (Patton, 2000). En los últimos años se ha estudiado cómo las moléculas de adhesión regulan la función de la célula glial, en este sentido, las CS poseen varios receptores que interactúan, con laminina, incluyendo las integrinas α 6 β 1, α 7 β 1 y α 6 β 4, como también un peptidoglicán de membrana, el distroglicán que no es receptor de la matriz extracelular o integrina.

CONTROL DEL NÚMERO DE CÉLULAS DE SCHWANN

En los nervios periféricos de mamíferos, la proliferación de las CS se observa durante el desarrollo embrionario o después de una lesión de los nervios. Durante el desarrollo, las CS reconocen y entran en contacto con los axones que a su vez estimulan la proliferación de las CS. De una manera homóloga, durante la regeneración axonal, el crecimiento de las ramas axonales es seguida por una alta proliferación de CS. Se desconoce la regulación de la proliferación celular; probablemente es dirigida por factores secretados como las neuregulinas o factores de crecimiento gliales. En nervios normales, los axones influyen sobre el número total de CS; siendo excepcional encontrar CS sin neuritas. El número preciso de CS en el nervio, depende de la longitud del espacio internodal y del diámetro axonal. La disminución en el número de CS tiene consecuencias dramáticas como son la degeneración axonal y la desmielinización del nervio, que causa patologías como el Síndrome de Guillain-Barré y la esclerosos múltiple (Ezpeleta, 2000). Cuando un nervio es cortado completamente (transección nerviosa o axotomía total) se forman dos muñones, el proximal que queda en contacto con los ganglios, es decir, los axones quedan en contacto con los cuerpos de las neuronas; y el distal, que queda unido al tejido blanco que inerva y pierde contacto con

los ganglios, o sea que la porción distal de los axones pierde el control del cuerpo de la neurona. Como resultado de esto, se inician una serie de procesos que conllevan a la remodelación del muñón para estimular la conexión con el muñón proximal y distal y promover la regeneración del nervio. Este proceso de remodelación se denomina degeneración Walleriana. Inicialmente las CS degradan las neuritas y reabsorben estos desechos, mientras proliferan vigorosamente incrementando su número. La cantidad de CS es reflejo de la distancia internodal original. Fibras nerviosas con internodos largos presentan un mayor número de CS durante la degeneración Walleriana. Las CS se alinean una detrás de otra formando columnas longitudinales recubiertas por una membrana basal o lámina basal, denominadas Bandas de Büngner. Estas bandas de CS proporcionan un ambiente particularmente favorable para el crecimiento de las ramas axonales regenerantes provenientes del muñón proximal. Si no se hace este contacto durante los primeros 100 días de denervación, las bandas Büngner comienzan a atrofiarse, las CS mueren (sufren apoptosis) y sobrevive un número de CS bajo que finalmente muere si no entran en contacto con axones del muñón proximal. O sea que el contacto axonal es necesario a largo plazo para que vivan las CS, recordemos que inicialmente las CS viven y pueden proliferar por estimulación autocrina (Pleasure *et al.*, 1985; Jessen y Mirsky, 1991; Jessen y Mirsky, 1997). El proceso de apoptosis ha sido implicado en el control del número adecuado de CS durante la regeneración de nervios lesionados. Las neuregulinas derivadas del axón del muñón proximal previenen la apoptosis de las Bandas de Büngner, sugiriendo que el número de CS es controlado principalmente por la competencia por un soporte trófico.

REGULACIÓN AXONAL DE LOS FENOTIPOS DE CÉLULAS DE SCHWANN

Las CS se clasifican como mielínicas o amielínicas, si presentan o no mielina. Las CS de fibras motoras amielínicas envuelven varios axones y las CS de fibras mielínicas envuelven un solo axón. Hay pocas excepciones de esta relación 1:1 como en el ratón distrófico, donde más de una vaina de mielina puede ser mantenida por una sola célula de Schwann; o paquetes de axones pequeños pueden ser encontrados envueltos por una CS en algunos nervios murinos normales. Existen otros fenotipos de CS diferentes a la formación o no de mielina. Las células gliales de los plexus del intestino comparten muchas propiedades con otras CS de los nervios periféricos, pero envuelven axones y pericariones como lo hacen los astrocitos del SNC. Las células satélite que se encuentran en los ganglios sensoriales y autónomos, y las CS del nervio del olfato son fenotípicamente distintas a otras CS del SNP (Raisman, 2004). En el nervio olfativo, las CS envuelven paquetes de axones con un solo replegamiento, similar al patrón del inicio de la mielinización observado durante el desarrollo. La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) de los filamentos intermedios del citoesqueleto se expresa en CS amielínicas y en células gliales entéricas. Otras moléculas solo se expresan en CS amielínicas como el receptor del factor de crecimiento nervioso (NGF) y L1. Estas moléculas que se expresan específicamente en las células, se emplean como marcadores para distinguir las células por métodos inmunocitoquímicos. Durante la denervación las CS mielínicas expresan NGF, L1 y GFAP, marcadores característicos de fibras. El contacto o no con el axón es la señal más importante para orientar el fenotipo de las CS, pero los mecanismos moleculares por los cuales el axón influencia el fenotipo de las CS incluyendo

la formación de la mielina es desconocido, recordemos que el diámetro del axón es determinante en esta diferenciación fenotípica. La longitud del axón se cree que es otro factor que determina el espesor de la mielina, porque en los axones largos se encuentran las vainas de mielina más gruesas. Sin embargo, estas relaciones dependen a su vez de los factores secretados por las células y los receptores de las membranas a moléculas de la matriz extracelular o a células vecinas que conforman el nervio, más allá del calibre axonal por sí solo. Se ha encontrado que durante el desarrollo de la formación de la mielina, la expresión de la neuroregulina 1 tipo III (Nrg1-III) en la membrana del axón determina el grosor de la capa de mielina, vía el receptor ErbB (receptor tirosina quinasa específico) de la CS por estimulación paracrina, la sobreexpresión de Nrg1-III induce la formación de una capa de mielina más ancha que la normal, la expresión disminuida de Nrg1-III induce una disminución notoria de la capa de mielina (Ffrench-Constant *et al.*, 2004; Michailov *et al.*, 2004). Adicionalmente, se conoce que el aumento de mielina en la región del internodo es influenciado por la relación de proteínas del axón y de las CS a este nivel, que a su vez determina la expresión de las proteínas de la matriz extracelular y de los receptores por éstas proteínas en la CS y la expresión y acumulación específica de los canales de sodio sobre la membrana del axón (Scherer y Arroyo, 2002).

Las señales involucradas en la supervivencia de las CS, en la mielinización y en el mantenimiento de la mielina están siendo activamente estudiadas. El fenómeno de la mielinización o no en el SNP, proporciona un sistema particular para estudiar el papel de la influencia axonal sobre las CS y viceversa; al igual que las interacciones entre las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) y las neuronas del SNC, están siendo activamente estudiados en diferentes modelos *in vivo* e *in vitro*. Actualmente, las CS son muy importantes en los estudios de regeneración nerviosa, pues desde hace dos décadas se han empleado en la regeneración del SNP y SNC en sistemas *in vivo* e *in vitro* (Mirsky y Jessen, 1999; Raisman, 2004), para entender las patologías que implican la pérdida de la mielina o tener modelos para restaurar la mielinización perdida en accidentes. Este es otro capítulo muy interesante en el estudio y entendimiento de la importancia de las CS en el área de la neurobiología.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó gracias al apoyo financiero de la oficina de Investigación (DIB, proyecto código No. 803648), del Departamento de Biología, Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá; de la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de la República de Colombia, proyecto código No. 1239; del Centro Internacional de Física y del Bioterio del Instituto Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

ANDERSON D.J. 1993. Cell and Molecular Biology of Neural Crest Cell Lineage Diversification. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3: 8-13.

-
- BLOOM W., D.W. FAWCETT. 1975. A Text Book of Histology. 10th Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- BRONNER-FRASER M. 1993. Segregation of Cell Lineage in the Neural Crest. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 3: 641-647.
- CARPENTER E.M., M. HOLLYDAY. 1992. The Location and Distribution of Neural Crest-Derived Schwann Cells in Developing Peripheral Nerves in the Chick Forelimb. *Dev. Biol.* 150: 144-159.
- CARROLL S. T., M.L. MILLAR, P.W. FROHNERT, S.S. KIM, J.A. CORBET. 1997. Expression of Neuregulins and their Putative Receptors. *erbB2* and *erbB3*, is Induced During Wallerian Degeneration. *J. Neurosci.* 17: 1.642-1.652.
- CHAN J.R., J.M. COSGAYA, Y.J. WU, E.M. SHOOTER. 2001. Neurotrophins are Key Mediators of the Myelination Program in the Peripheral Nervous System. *Proc Natl Acad Sci USA.* 98: 14.661-14.668.
- COSGAYA J.M., J.R. CHAN, E.M. SHOOTER. 2002. The Neurotrophin Receptor p75NTR as a Positive Modulator of Myelination. *Science.* 298: 1.245-1.248.
- DeVRIES G.H., J.L. SALZER, R.P. BUNGE. 1982. Axolemma-Enriched Fractions Isolated from PNS and CNS are Mitogenic for Schwann Cells. *Dev. Brain Res.* 3: 295-299.
- DONG Z. 1997. Response of Schwann Cells to Mitogens *in vitro* is Determined by Pre-Exposure to Serum, Time *in vitro*, and Developmental Age. *Glia.* 20: 219-230.
- EZPELETA D. 2000. Apuntes de Neurobiología.
www.infodoctor.org/neuro/presenta.htm
- FFRENCH-CONSTANT C., H. COLOGNATO, R.J.M. FRANKLIN. 2004. The Mysteries of Myelin Unwrapped. *Nature.* 304 (5671): 688-689.
- GRUMET M., G.M. EDELMAN. 1984. Heterotypic Binding Between Neuronal Membrane Vesicles and Glial Cells is Mediated by a Specific Cell Adhesion Molecule. *J. Cell Biol.* 98: 1.746-1.756.
- HARRISON R. 1924. Neuroblast versus Sheath Cell in the Development of Peripheral Nerves. *J. Comp. Neurol.* 37: 123-205.
- HATTA K., S. TAKAGI, H. FUJISAWA, M. TAKEICHI. 1987. Spatial and Temporal Expression Pattern of N-cadherin Cell Adhesion Molecules Correlated with Morphogenetic Processes of Chicken Embryos. *Dev. Biol.* 120: 215-227.
- HENION P.D., J.A. WESTON. 1997. Timing and Pattern of Cell Fate Restrictions in the Neural Crest Lineage. *Development.* 124: 4.351-4.359.
- JAEGLE M., M. GHAZVINI, W. MANDEMAKERS, M. PIIRSOO, S. DRIEGEN, F. LEVAVASSEUR, S. RAGHOENATH, F. GROSVELD, D. MEIJER. 2003. The POU Proteins Brn-2 and Oct-6 Share Important Functions in Schwann Cell Development. *Genes Dev.* 17: 1.380-1.391.
- JESSEN K.R., R. MIRSKY. 1991. Schwann Cell Precursors and their Development. *Glia.* 4: 185-194.
- _____. 1997. Schwann Cells: Early Lineage, Regulation of Proliferation and Control of Myelin Formation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: 575-581.
- LETOURNEAU P.C., F.K. ROCHE, T.A. SHATTUCK, V. LEMMON, M. TAKEICHI. 1991. Interactions of Schwann Cells with Neurites and with other Schwann

- Cells Involve the Calcium-Dependent Adhesion Molecule N-cadherin. *J. Neurobiol.* 22: 707-720.
- LORING J.F., C.A. ERICKSON. 1987. Neural Crest Pathways in the Trunk of the Chick Embryo. *Dev. Biol.* 121: 220-236.
- LUNN E.R., J. SCOURFIELD, R.J. KEYNES, C.D. STERN. 1987. The Neural Tube Origin of Ventral Root Sheath Cells in the Chick Embryo. *Development.* 101: 247-254.
- MARTINI R., M. SCHACHNER. 1986. Immunoelectron Microscopic Localization of Neural Cell Adhesion Molecules (L1, N-CAM, and MAG) and their Shared Carbohydrate Epitope and Myelin Basic Protein in Developing Sciatic Nerve. *J. Cell Biol.* 103: 2.439-2.448.
- MARUSICH M.F., J.A. WESTON. 1992. Development of the Neural Crest. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1: 221-229.
- MICHAILOV G.V., M.W. SEREDA, B.G. BRINKMANN, T.M. FISCHER, B. HAUG, C. BIRCHHMEIER, L. ROLE, C. LAI, M.K. SCHWAB, K-A. NAVE. 2004. Axonal Neuregulin-1 Regulates Myelin Sheath Thickness. *Nature.* 304 (5671): 700-703.
- MIRSKY R., K.R. JESSEN. 1999. The Neurobiology of Schwann Cells. *Brain Pathol.* 9: 293-311.
- MCCARTHY K.D., L.M. PARTLOW. 1976. Neuronal Stimulation of [³H]Thymidine Incorporation by Primary Cultures of Highly Purified Nonneuronal Cells. *Brain Res.* 114: 415-426.
- NICKOLS J.C., W. VALENTINE, S. KANWAL, B.D. CARTER. 2003. Activation of the Transcription Factor NF-kappaB in Schwann Cells is Required for Peripheral Myelin Formation. *Nat. Neurosci.* 6: 161-167.
- PATTON B.L. 2000. Laminins of the Neuromuscular System. *Microsc. Res. Tech.* 51: 247-261.
- PLEASURE D., B. KRIEDER, S. SHUMAN, G. SOBUE. 1985. Tissue Studies of Schwann Cell Proliferation and Differentiation. *Dev. Neurosci.* 7: 364-373.
- RAISMAN G. 2004. Olfactory Ensheathing Cells-Another Miracle Cure for Spinal Cord Injury. *Nature Review, Neuroscience.* 2: 369-374.
- RICKMANN M., J.W. FAWCETT, R.J. KEYNES. 1985. The Migration of Neural Crest Cells and the Growth of Motor Axons Through the Rostral Half of the Chick Somite. *J. Embryol. Exp. Morph.* 90: 437-455.
- SABOTTA F., N. HAMMERSEN. 1980. *Histology.* 2th Edition. Urban & Schwarzenverg, Baltimore.
- SALZER J.L., R.P. BUNGE, L. GLASER. 1980. Studies of Schwann Cell Proliferation: III. Evidence for the Surface Localization of the Neurite Mitogen. *J. Cell Biol.* 84: 767-778.
- SCHERER S.S., E.J. ARROYO. 2002. Bunge Memorial Lecture. Recent Progress on the Molecular Organization.
- WEBSTER H. de F. 1976. Development of Peripheral Myelinated and Unmyelinated Nerve Fibers. In: *Peripheral Neuropathy.* Dyck P. y Thomas P.W. B Saunders Company, Filadelfia.
- WESTON J.A. 1963. A Radioautographic Analysis of the Migration and Localization of Trunk Neural Crest Cells in the Chick. *Dev. Biol.* 6: 279-310.

WOOD P.M., R.P. BUNGE. 1975. Evidence that Sensory Axons are Mitogenic for Schwann Cells. *Nature*. 256: 662-664.

ZIMMER C., N. Le DOURAIN. 1993. Neural Crest Lineaje. In *Peripheral Neuropathy*. Dyck P.J., Thomas P.K., New York.