



AGENCIA NACIONAL  
DE INVESTIGACIÓN  
E INNOVACIÓN

# Informe final publicable de proyecto

## Señalización a través de conexinas en un nicho de células madre: comunicación para la reparación

Código de proyecto ANII: FCE\_3\_2022\_1\_172524

Fecha de cierre de proyecto: 01/04/2025

**FABBIANI CARLOS, María Gabriela** (Responsable Técnico - Científico)

**FALCO PASTORINO, María Victoria** (Investigador)

**REHERMANN DE SAGASTIZABAL, María Ines** (Investigador)

**RUSSO BLANC, Raúl** (Investigador)

**SIMEONE MISOL, Renata** (Investigador)

---

MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS "CLEMENTE ESTABLE" (Institución Proponente) \\  
FUNDACIÓN DE APOYO AL INSTITUTO CLEMENTE ESTABLE

## Resumen del proyecto

Aunque la médula espinal de los mamíferos carece de capacidad para la reparación endógena, algunas células ependimarias (CE) reaccionan a una lesión proliferando y migrando. Las células derivadas del epéndimo limitan la extensión de la lesión y ayudan a la supervivencia de los axones luego del daño inicial. La optimización de la reacción del epéndimo frente al daño es una estrategia prometedora para lograr una reparación endógena satisfactoria que lleve a la recuperación funcional.

En este proyecto abordamos la respuesta de las CE a una lesión de la médula espinal (LME) controlando la expresión de conexinas. Encontramos que la Cx26 es necesaria para la reactivación de la proliferación luego de la LME. La Cx43 tiene un rol indirecto en la proliferación, a través de la expresión de Cx26. La Cx43 forma uniones gap (uniones comunicantes) en respuesta a la lesión, de forma similar a lo que ocurre durante el desarrollo posnatal. Encontramos que el ATP liberado durante la LME es clave para la reactivación de las CE. Al activarse el receptor purinérgico P2X7, produce un aumento de Cx26, de la proliferación y del acoplamiento por Cx43. La ausencia de Cx26 tuvo un efecto negativo en la formación de la cicatriz luego de la LME.

Nuestros resultados indican que las conexinas 26 y 43 son componentes moleculares clave que llevan a la reactivación de las CE, representando un posible blanco para mejorar la contribución del nicho de células madre a la autorreparación.

**Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias (incluye Psicofisiología) / Neurociencia**

**Palabras clave: conexinas / médula espinal / células madre /**

### **Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.**

Optimizar los mecanismos de autorreparación de la médula espinal (ME) es una estrategia potencial para lograr la recuperación funcional luego de una lesión(1). En este sentido, el canal central (CC) de la ME de los mamíferos es un nicho de células madre latente que conserva parte de los programas necesarios para la reparación(2,3). Los diversos tipos celulares presentes en la ME, como los astrocitos, los progenitores de oligodendrocitos y las células ependimarias (CE) reaccionan a la lesión, pero sólo las células ependimarias generan progenie de múltiples linajes(4,5). La mayoría de las células derivadas del epéndimo se diferencian en otros tipos celulares (como astrocitos) que se integran a la cicatriz. El papel central que juega el CC fue elegantemente demostrado por Sabelström y colaboradores(6) quienes encontraron que el bloqueo de la proliferación de estas células aumenta la extensión de la lesión ya que interfiere con la formación de la cicatriz. La manipulación de estos progenitores latentes para optimizar la autorreparación requiere comprender los mecanismos celulares que regulan su proliferación, migración y diferenciación en la ME normal y lesionada.

Nuestro grupo ha demostrado que las células del CC de la tortuga (un reptil con capacidad de autorreparación) y los roedores están organizadas funcionalmente en dominios mediales y laterales con propiedades de membrana distintivas(7,8,9). Una característica filogenéticamente conservada del CC es que las CE se acoplan eléctrica y metabólicamente a través de uniones comunicantes de tipo hendidura o "gap" (7,8). Nuestros estudios en roedores demostraron que la conexina (Cx) 43 y la Cx26 se expresan en las CE que se encuentran acopladas eléctrica y metabólicamente(7,9). Las conexinas (Cxs) desempeñan un papel importante en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación celular durante el desarrollo(10), siendo las Cx43 y Cx26 reguladas en forma diferencial(11,12). De hecho, en la zona ventricular de la corteza en desarrollo el bloqueo de las uniones gap reduce la proliferación de los progenitores dado que es necesaria la señalización vía Cxs para que las células entren en la fase S(13). La importancia de las Cxs como reguladores de la proliferación se mantiene en los nichos neurogénicos adultos, ya que la eliminación de las Cx30 y Cx43 reduce la proliferación de los progenitores en el giro dentado(14). Los progenitores que contactan los aspectos laterales del CC -tanto en tortugas(8) como en roedores neonatos(7)- tienen una tasa de proliferación más alta, lo que sugiere que las Cxs son importantes para el mantenimiento del CC como un nicho activo de células madre. Cómo la señalización por Cxs regula estas funciones es sólo parcialmente entendido. El acoplamiento metabólico de los progenitores podría permitir una eficiente comunicación de moléculas que regulan funciones clave(9). Las uniones gap pueden proporcionar comunicación genética entre las células progenitoras vecinas, ya que permiten el paso de microARN(15). Adicionalmente, las Cxs podrían actuar a través de mecanismos no convencionales, como por ejemplo interacciones moleculares con una variedad de proteínas intracelulares(16). Curiosamente, el papel de las Cxs en la migración neuronal está mediada por la facilitación de la adhesión célula-célula y no por sus funciones como canales(17). Aunque las uniones gap no son necesarias para la migración tangencial

de las interneuronas inhibitorias, la Cx43 desempeña un papel en el cambio de la migración tangencial a la radial a través de su extremo carboxilo-terminal(18). En resumen, el conocimiento actual indica que la comunicación a través de las uniones gap juega un rol clave durante el desarrollo del sistema nervioso y la función de las redes neuronales(19).

Varios estudios sugieren un rol de las Cxs en la lesión espinal. Por ejemplo, el ARNm de la Cx43 aumenta a las 4 h de una sección de la ME de rata y permanece elevado por al menos 4 semanas(20). El rol de la Cx43 en respuesta a una lesión del sistema nervioso es controvertido, ya que algunos reportes sugieren que los niveles elevados son perjudiciales(21,22), mientras que otros afirman que la regulación a la baja provoca

una expansión del tamaño de la lesión(23,24). La interferencia con la Cx43 después de la lesión de la médula espinal (LME) reduce la astrogliosis reactiva, la muerte neuronal(25) y mejora la recuperación funcional(26). En el sistema nervioso, la Cx26 se expresa en algunos tipos celulares en el cerebro adulto, mientras que en las CE es muy escasa(27). De forma similar, recientemente reportamos que en las CE de la médula espinal de ratones adultos, el acople eléctrico y la expresión de Cx26 es muy baja pero aumentan significativamente luego de una LME, en forma paralela al aumento de la proliferación(9). Por otra parte, la Cx26 se ha encontrado unida a proteínas celulares(28). Es importante analizar si la Cx26 expresada de novo en los endimocitos espinales se encuentra asociada o se correlaciona con un aumento de dichas proteínas como se ha descrito en otros tejidos. Tanto la Cx43 como la Cx26 se expresan en la piel y tienen un papel importante en la cicatrización de las heridas(29). En los epitelios, los cambios en la expresión de Cx26 y Cx43 inducidos por una lesión se producen con un perfil espaciotemporal complejo(29,30) y la interferencia con la función de la Cx43 acelera el cierre de la herida(31) probablemente al facilitar la proliferación y transformación de queratinocitos en un fenotipo migratorio(29). Por otra parte, el bloqueo de los hemicanales Cx43 regula la expresión de varios genes asociados a la cicatrización de heridas en fibroblastos gingivales humanos promoviendo una cicatrización más eficiente(32).

Nuestros estudios muestran que en forma similar a los epitelios, el acoplamiento funcional a través de las uniones gap está implicado en la plasticidad inducida por la LME ya que el bloqueo de las Cxs reduce la división celular de las CE(9). La restauración de las funciones perdidas luego de una LME, requiere el remplazo de las neuronas muertas, la regeneración y remielinización de los axones y su navegación en un andamio permisivo para encontrar un blanco adecuado. La manipulación de células madre intrínsecas a la ME es una estrategia potencial para lograr este escenario favorable(1,2). Esto permitiría una reparación endógena sin la necesidad de introducir células externas. Lamentablemente, en los mamíferos adultos la reacción de los progenitores endógenos frente a la LME está lejos de ser apropiada. Sin embargo, algunos vertebrados inferiores son capaces de una recuperación sustancial luego de la sección completa de la ME, la cual es orquestada por células progenitoras que tapizan el CC(33-36). Colectivamente, estos datos sugieren que el componente aportado por el epéndimo a la cicatriz glial es beneficioso y que debería potenciarse para lograr una respuesta endógena más adecuada que permita una recuperación funcional más satisfactoria. Para alcanzar este objetivo, el problema central es comprender los mecanismos celulares y moleculares que regulan la biología de los progenitores en el CC en la médula normal y aquellos implicados en el "despertar" luego de la lesión. ¿Por qué las células endimarias están en un estado quiescente en condiciones normales y son reactivadas luego de la lesión? ¿Cuáles son los mecanismos que regulan la migración de la progenie proveniente del epéndimo? Contestar estas preguntas proporcionará pistas para encontrar posible blancos en el sistema y activar una reparación endógena satisfactoria.

Nuestra hipótesis de trabajo es que las conexas (Cxs) son componentes moleculares críticos que regulan la biología y la reacción de los progenitores neurales.

El objetivo general de este proyecto es comprender el rol de la señalización vía Cxs en este nicho de células madre a través del bloqueo de su expresión y el estudio de sus interacciones con posibles moléculas efectoras. Dado que las funciones de las Cxs pueden ser reguladas por otras proteínas, buscamos la interacción con algunas candidatas con posible rol modulador.

Encontramos que la señalización por ATP liberado durante la lesión de la médula espinal (LME) y la Cx26 son clave para la respuesta de los endimocitos (EC). Las CE expresan el receptor purinérgico P2X7 que al activarse, induce la proliferación y el aumento de Cx26, de forma similar a lo que ocurre luego de la LME. Demostramos que el aumento Cx26 es necesario para reactivar la proliferación en la vía de señalización por ATP.

Estudiamos el rol de la comunicación a través de las conexas Cx26 y Cx43 en el acople eléctrico/metabólico entre los endimocitos.

La eliminación genética de la Cx43 o la Cx26 en las CE nos permitió evaluar específicamente su rol en la comunicación intercelular y en la respuesta frente a la LME.

Realizamos rodajas de médula espinal y mediante la técnica de "patch clamp" pudimos acceder al interior de CE e inyectarles biocitina, una molécula pequeña capaz de atravesar las uniones gap. La difusión de la misma reveló grandes grupos de células acopladas por uniones gap. La eliminación de la Cx26 no cambió significativamente las características de

los grupos de células. Por el contrario, la eliminación de Cx43 reveló células aisladas o grupos pequeños de células acopladas. Nuestros datos sugieren que la Cx43 es el principal contribuyente a la formación de uniones gap entre las CE en ratones adultos lesionados a 5 DPI y ratones neonatos.

Estudiamos el rol de las conexinas Cx26 y Cx43 en la reactivación de la proliferación y migración luego de la LME.

La eliminación de Cx26 impide el aumento de la división celular luego de la LME. Su eliminación por manipulación genética o como consecuencia de la eliminación de Cx43, tuvo un profundo efecto en la formación de la cicatriz. Sorprendentemente, encontramos que la eliminación de Cx43 también afectó la reactivación de las CE. Probablemente el efecto sea indirecto, regulando la expresión de Cx26.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la Cx26 tiene un papel central en la reanudación de la proliferación de las CE después de la lesión y por lo tanto en la contribución de las CE a la cicatriz.

#### **Metodología/Diseño del estudio**

Utilizamos ratones adultos con modificados genéticamente que nos permitieron visualizar las CE y eliminar las conexinas en ellas. Se asignaron animales de ambos sexos a cada condición y se utilizó el mínimo número posible de animales. Estos modelos experimentales se han puesto a punto en el laboratorio. Están avalados por publicaciones anteriores (9) y resultados preliminares obtenidos en el laboratorio. La selección de individuos por genotipado se realizó por PCR de ADN obtenido de biopsias (según protocolo de [www.jax.org](http://www.jax.org)). Luego se realizaron los distintos protocolos experimentales:

Electrofisiología. Registros de "patch-clamp whole-cell" de CE en rodajas de médula espinal.

Inmunohistoquímica. Técnica que permite visualizar las moléculas en el tejido de interés mediante anticuerpos comerciales unidos a moléculas fluorescentes. Finalmente los preparados de médula espinal se visualizaron en un microscopio confocal LSM800 Zeiss. Obtuvimos imágenes digitales que nos permitieron analizar la presencia de Cx26, Cx43, otras moléculas de interés, así como visualizar y contar las CE que se encontraban en el proceso de división celular.

#### **Resultados, análisis y discusión**

Nuestro trabajo previo (Fabbiani et al 2020) mostró que la lesión de la médula espinal (LME) reactiva la proliferación y aumenta la presencia de Cx26 en las CE del área cercana, a los 5 días post lesión (5 DPI). Posteriormente en el trabajo publicado en el marco de este proyecto, encontramos que la inyección intramedular in vivo de la molécula análoga BzATP, agonista específica del receptor P2X7 (P2X7r) presente en las CE, de forma similar a lo que ocurre luego de la LME (Falco, Fabbiani et al. 2023). Por lo tanto, el ATP actuando a través de P2X7r es una molécula mensajera clave para la respuesta de las CE a LME. Estudiamos la presencia de moléculas de las vías de señalización por ATP involucradas en los procesos post-lesión. Encontramos beta-catenina, localizada en la membrana en ambas condiciones. Por lo tanto la LME no induce la translocación al núcleo de beta-catenina que pudiera explicar la transcripción de Cx26. Dado que no encontramos diferencias en la fosforilación de Cx43 entre las dos condiciones estudiadas no podemos concluir que la vía ATP/AKT sea la responsable de la activación de las CE post-lesión. Estudiamos las características de vesículas intracelulares de gran tamaño. La colocalización de Cx43 y Cx26 con LAMP-1 indica que se trata de vesículas de la vía endocítica. Un aumento de la tasa de reciclaje de las Cx podría explicar la rápida relocalización de las mismas en la membrana celular para la generación de uniones gap.

Respuesta proliferativa del CC frente a la LME: Anteriormente demostramos que el bloqueo farmacológico de Cxs impidió la reacción proliferativa de las CE a la lesión. Sin embargo, este enfoque tiene limitaciones porque interfiere con diferentes Cxs, en los diversos tipos celulares alrededor del epicentro de la lesión. El uso de ratones con los genes de Cx26 (GJB2) o Cx43 (GJA1) flanqueados por sitios LoxP cruzados con ratones FoxJ1CreER activable por tamoxifeno nos permitió comprender el impacto funcional de cada Cx individualmente en la reacción del epéndimo a la lesión. La eliminación de Cx26 disminuyó significativamente el número de CE que reanudaron la proliferación a los 5 DPI. Basándonos en los procesos involucrados en la cicatrización de heridas en otros tejidos, habíamos planteado la hipótesis de que Cx43 podría ser perjudicial para la respuesta de las CE a la lesión. Para probarlo eliminamos Cx43 antes de una LME. Sorprendentemente, encontramos que la eliminación de Cx43 también afectó la reactivación de las CE a 5 DPI. Nos preguntamos si la Cx26 estaba siendo regulada al alza por la lesión, pero ya no era eficiente para promover la proliferación celular. La inmunohistoquímica para Cx26 en ratones Cx43fl/fl a 5 DPI mostró que en ausencia de Cx43, la lesión no desencadenó la expresión de Cx26 necesaria para despertar las CE. La interpretación más parsimoniosa de estos resultados es que el efecto de Cx43 en la proliferación inducida por lesiones es indirecto, por el bloqueo de la regulación ascendente de Cx26 inducida por la lesión.

Contribución del CC a la cicatriz: La falta de expresión de Cx26 que normalmente ocurre después de la lesión por eliminación genética directa o como consecuencia de la eliminación de Cx43, tuvo un profundo efecto en la formación de la

cicatriz glial. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la Cx26 tiene un papel central en la reanudación de la proliferación de las CE después de la lesión.

Bases moleculares del acople a través de uniones gap: Utilizando los modelos de delección de Cx26 y Cx43 (sistema Cre-loxP) realizamos registros de patch clamp in vitro en rodajas de médula espinal. En ratones control encontramos células con propiedades pasivas, cuya resistencia de entrada (Rin) aumentó después de bloquear las uniones gap mediante la adición del ácido meclofenámico. La difusión de biocitina reveló grandes grupos de células acopladas. La eliminación de la Cx26 no cambió significativamente el tamaño o la Rin de los grupos de células registradas. Por el contrario, la eliminación de Cx43 provocó un aumento de los valores de Rin y reveló células aisladas o grupos pequeños de células acopladas. Por lo tanto estos datos sugieren que la Cx43 es la principal contribuyente a la formación de uniones gap entre las CE en ratones adultos lesionados a los 5 DPI.

### **Conclusiones y recomendaciones**

En ratones adultos lesionados, la eliminación de la Cx26 resulta en una baja proliferación en el epéndimo que impacta la formación de la cicatriz luego de una lesión de la médula espinal. La eliminación de Cx43 también redujo la proliferación y la expresión de Cx26. Nuestros hallazgos sugieren que la Cx26 es un componente molecular clave que lleva a la reactivación de las CE, representando un posible blanco para mejorar la contribución del nicho de células madre a la autorreparación.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Resumen de conferencia publicado	Role of purinergic and connexin signaling in the awakening of a stem cell niche in the spinal cord	*M. G. FABBIANI CARLOS, M. V. FALCO PASTORINO, C. MACIEL, S. VALDIVIA, N. VITUREIRA, R. E. RUSSO		<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3934">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3934</a>	Finalizado
Resumen de conferencia publicado	The role of connexins in self repair induced by endogenous spinal progenitors	M. V. FALCO PASTORINO, M. G. FABBIANI CARLOS, R. E. RUSSO		<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3935">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3935</a>	Finalizado
Resumen de conferencia publicado	Rol de las conexas en la reparación inducida por progenitores espinales tras una lesión medular	Victoria Falco, Gabriela Fabbiani, Daniel Prieto, Federico Trigo, Maria Ines Rehermann, Raúl Russo.		<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3937">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3937</a>	Finalizado
Resumen de conferencia publicado	Rol de la conexina 26 en un nicho de células madre de la médula espinal	Falco, Maria Victoria; Fabbiani, Maria Gabriela; Trigo, Federico; Benitez, Milagros; Silvera, Maria	CNB2025	<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3951">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3951</a>	Finalizado

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
		Constanza; Prieto, Daniel; Rehermann, Maria Inés; Russo, Raúl.			
Artículo científico	P2X7 receptor activation awakes a dormant stem cell niche in the adult spinal cord	Falco, María Victoria; Fabbiani, María Gabriela; Maciel, Cecilia; Valdivia, Spring; Vitureira, Nathalia; Russo, Raúl E.	10.3389/fncel.2023.1288676	<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3939">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3939</a>	Finalizado
Resumen de conferencia publicado	Rol de las Conexinas 26 y 43 en la proliferación y acople de células ependimarias en ratones neonatos	Silvera, María Constanza; Benítez Verdier, Milagros; Falco, María Victoria; Fabbiani, María Gabriela; Prieto, Daniel; Trigo, Federico; Russo, Raúl E.	SNU 2024	<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3938">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3938</a>	Finalizado
Artículo de divulgación	Innovador hallazgo en neurociencia: El receptor P2X7 y su papel en la	Fabbiani Carlos, María Gabriela Russo, Raúl E. Prieto,		<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/3936">https://hdl.handle.net/20.500.12381/3936</a>	Finalizado

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
	regeneración de la médula espinal.	Daniel			
Artículo científico	Cx26 and Cx43 are essential for the contribution of ependymal cells to self-repair after spinal cord injury	María Victoria Falco, Maria Gabriela Fabbiani, Daniel Prieto, Constanza Silvera, Federico Trigo, Raúl E. Russo			En proceso
Videgrabación	¿Qué son las conexinas? Su posible rol en la reparación de la médula espinal	Maria Gabriela Fabbiani		<a href="https://hdl.handle.net/20.500.12381/4014">https://hdl.handle.net/20.500.12381/4014</a>	Finalizado

#### Referencias bibliográficas

1. Horner PJ, Gage FH (2000) Regenerating the damaged central nervous system. *Nature* 407: 963-970.
2. Göritz C, Frisé J (2012) Neural stem cells and neurogenesis in the adult. *Cell Stem Cell* 10:657-659.
3. Sabelström H, Stenudd M, Frisé J (2014) Neural stem cells in the adult spinal cord. *Exp Neurol* 260:44-49.
4. Barnabé-Heider F, Göritz C, Sabelström H et al. (2010) Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord. *Cell Stem Cell* 7:470-482.
5. Meletis K, Barnabé-Heider F, Carlén M et al. (2008) Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS Biol* 6:1494-1507.
6. Sabelström H, Stenudd M, Réu P et al. (2013) Resident neural stem cells restrict tissue damage and neuronal loss after spinal cord injury in mice. *Science* 342:637-640.
7. Marichal N, García G, Radmilovich M et al. (2012) Spatial domains of progenitor-like cells and functional complexity of a stem cell niche in the neonatal rat spinal cord. *Stem Cells* 30:2020-2031.
8. Russo RE, Reali C, Radmilovich M et al. (2008) Connexin 43 delimits functional domains of neurogenic precursors in the spinal cord. *J Neurosci* 28:3298-3309.
9. Fabbiani G, Reali C, Valentín-Kahan A, et al. Connexin Signaling Is Involved in the Reactivation of a Latent Stem Cell Niche after Spinal Cord Injury. *J Neurosci*. 2020;40(11):2246-2258. doi:10.1523/JNEUROSCI.2056-19.2020.
10. Bruzzone R, Dermietzel R (2006) Structure and function of gap junctions in the developing brain. *Cell Tissue Res* 326:239-248.
11. Nadarajah B, Jones AM, Evans WH et al (1997) Differential expression of connexins during neocortical development and

neuronal circuit formation. *J Neurosci* 17: 3096-3111.

12. Bittman KS, LoTurco JJ (1999) Differential regulation of connexin 26 and 43 in murine neocortical precursors. *Cereb Cortex* 9:188-195.
13. Bittman K, Owens DF, Kriegstein AR et al. (1997) Cell coupling and uncoupling in the ventricular zone of developing neocortex. *J Neurosci* 17:7037-7044.
14. Kunze A, Congreso MR, Hartmann C et al. (2009) Connexin expression by radial glia-like cells is required for neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:11336-11341.
15. Zong L, Zhu Y, Liang R et al. (2016) Gap junction mediated miRNA intercellular transfer and gene regulation: A novel mechanism for intercellular genetic communication. *Sci Rep*;6:19884. doi: 10.1038/srep19884.
16. Kardami E, Dang X, Iacobas DA et al. (2007) The role of connexins in controlling cell growth and gene expression. *Prog Biophys Mol Biol* 94:245-264.
17. Elias LA, Wang DD, Kriegstein AR (2007) Gap junction adhesion is necessary for radial migration in the neocortex. *Nature* 448:901-907.
18. Elias LA, Turmaine M, Parnavelas JG et al. (2010) Connexin 43 mediates the tangential to radial migratory switch in ventrally derived cortical interneurons. *J Neurosci*. 30:7072-7077.
19. Elias LA, Kriegstein AR (2008) Gap junctions: multifaceted regulators of embryonic cortical development. *Trends Neurosci* 31: 243-250.
20. Lee IH, Lindqvist E, Kiehn O et al. (2005) Glial and neuronal connexin expression patterns in the rat spinal cord during development and following injury. *J Comp Neurol* 489: 1-10.
21. Frantseva MV, Kokarotseva L, Naus CG et al. (2002) Specific gap junctions enhance the neuronal vulnerability to brain traumatic injury. *J Neurosci* 22: 644-653.
22. Frantseva MV, Kokarotseva L, Perez Velazquez JL (2002) Ischemia-induced brain damage depends on specific gap-junctional coupling. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 453-62.
23. Nakase T, Söhl G, Theis M et al. (2004) Increased apoptosis and inflammation after focal brain ischemia in mice lacking connexin43 in astrocytes. *Am J Pathol* 164: 2067-2075.
24. Siushansian R, Bechberger JF, Cechetto DF et al. (2001) Connexin43 null mutation increases infarct size after stroke. *J Comp Neurol* 440: 387-394.
25. O'Carroll SJ, Alkadhi M, Nicholson LF et al. (2008) Connexin 43 mimetic peptides reduce swelling, astrogliosis, and neuronal cell death after spinal cord injury. *Cell Commun Adhes* 15: 27-42.
26. Cronin M, Anderson PN, Cook JE et al. (2008) Blocking connexin43 expression reduces inflammation and improves functional recovery after spinal cord injury. *Mol Cell Neurosci* 39: 152-160.
27. Mercier F, Hatton GI. Connexin 26 and basic fibroblast growth factor are expressed primarily in the subpial and subependymal layers in adult brain parenchyma: roles in stem cell proliferation and morphological plasticity?. *J Comp Neurol*. 2001;431(1):88-104. doi:10.1002/1096-9861(20010226)431:1<88::aid-cne1057>3.0.co;2-d.
28. Batissoco AC, Salazar-Silva R, Oiticica J, Bento RF, Mingroni-Netto RC, Haddad LA. A Cell Junctional Protein Network Associated with Connexin-26. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2535. Published 2018 Aug 27. doi:10.3390/ijms19092535.
29. Wong P, Tan T, Chan C, et al. (2016) The Role of Connexins in Wound Healing and Repair: Novel Therapeutic Approaches. *Front. Physiol.* 7:596. doi: 10.3389/fphys.2016.00596.
30. Coutinho P, Qiu C, Frank S et al. (2005) Limiting burn extension by transient inhibition of Connexin43 expression at the site of injury. *Br J Plast Surg* 58:658-667.
31. Kretz M, Euwens C, Hombach S et al. (2003) Altered connexin expression and wound healing in the epidermis of connexin-deficient mice. *J Cell Sci* 116:3443-3452.
32. Tarzeman R, Jiang G, Jiang JX et al. (2018) Connexin 43 regulates the expression of wound healing-related genes in human gingival and skin fibroblasts. *Exp Cell Res*367:150-161.
33. Rehermann MI, Marichal N, Russo RE et al. (2009) Neural reconnection in the transected spinal cord of the freshwater turtle *Trachemys dorbignyi*. *J Comp Neurol*.515:197
34. Rehermann MI, Santiñaque FF, López-Carro B et al. (2011) Cell proliferation and cytoarchitectural remodeling during spinal cord reconnection in the fresh-water turtle *Trachemys dorbignyi*. *Cell Tissue Res*.344:415
35. García G, Libisch G, Trujillo-Cenóz O et al. (2012) Modulation of gene expression during early stages of reconnection of the turtle spinal cord. *J Neurochem*.121:996.
36. Valentin-Kahan A, García-Tejedor GB, Robello C et al. (2017) Gene expression profiling in the Injured spinal cord of *Trachemys scripta elegans*: an amniote with self-repair capabilities. *Front Mol Neurosci*. 2017 Feb 7;10:17.
37. Russo RE, Fernández A, Reali C et al. (2004) Functional and molecular clues reveal precursor-like cells and immature

neurones in the turtle spinal cord. *J Physiol (Lond.)*.3:831-838.

38. Reali C, Fernández A, Radmilovich M et al. (2011) GABAergic signalling in a neurogenic niche of the turtle spinal cord. *J Physiol (London)*.589:5633.

39. Marichal N, García G, Radmilovich M et al. (2009) Enigmatic central canal contacting cells: immature neurons in "standby mode"? *J Neurosci*.29:10010.

40. Sorgen PL, Trease AJ, Spagnol G, Delmar M, Nielsen MS. (2018) Protein Protein Interactions with Connexin 43: Regulation and Function. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1428.

41. Dunn CA, Lampe PD. (2014) Injury-triggered Akt phosphorylation of Cx43: a ZO-1-driven molecular switch that regulates gap junction size. *J Cell Sci*. 2014;127 (Pt2):455-464.

#### **Licenciamiento**

Reconocimiento 4.0 Internacional. (CC BY)