

La recherche fondamentale dans le domaine de la paraplégie: nouveaux espoirs?

C. Pot, M. E. Schwab

Les séquelles motrices et sensorielles des lésions de la moelle épinière (LME) sont particulièrement traumatiques et le plus souvent définitives. En Suisse, on compte 160 à 180 nouveaux cas de para/tétraplégies par année. Plus de 50% des patients ont entre 15 et 25 ans. Aux Etats-Unis, environ 10 000 nouveaux cas par année sont dénombrés, dont 40% sont dus à des accidents de voitures, 25% à des actes de violence, 20% à des chutes et 5–10% sont provoqués par des accidents de sport [1].

En 2500 AC, les Egyptiens avaient déjà caractérisé la paraplégie et décrété son incurabilité (fig. 1). Quels seront les traitements de demain? Actuellement, le seul traitement médicamenteux utilisé de routine en clinique est le méthylprednisolone administré en urgence. Les patients sont ensuite pris en charge dans des centres de réhabilitation, où une rééducation personnalisée est mise en place. Ces traitements ont été exposés en détails par le professeur Dietz dans l'édition du 31 juillet 2002 de ce même journal. Dans cet article, nous présenterons les principales découvertes prometteuses, les substances testées sur des modèles de LME animaux ainsi que les traitements envisageables chez l'homme.

Pour commencer, évoquons brièvement les jalons de ces recherches: comme il est établi depuis le 19^e siècle, les nerfs du système nerveux central (SNC: moelle épinière et cerveau) ne se régénèrent pas spontanément après interruption de leurs axones. En revanche, les nerfs du système périphérique sont capables à la suite d'une axotomie (interruption nerveuse) de pousser et de se reconnecter avec les organes cibles. C'est en 1830 que l'anatomiste T. Schwann montre pour la première fois que les fibres nerveuses d'un nerf sciatique de lapin sont capables de repousser après une interruption. Soixante ans plus tard en Espagne, S. Ramon y Cajal analyse plus précisément la repousse des nerfs du SNC; il note alors que les fibres ébauchent un bourgeonnement mais que ce dernier est presque aussitôt supprimé. Depuis les années 1980, les découvertes ont considérablement progressé: A. Aguayo montre que les nerfs du SNC peuvent se régénérer dans une greffe de nerf périphérique. A Zurich, notre laboratoire découvre les effets inhibiteurs associés à la myéline centrale et un anticorps (IN-1) capable de promouvoir la régénération des fibres du SNC et d'améliorer considérablement la motricité de rats paraplégiques. En 1990, J. Silver identifie des molécules de la matrice extracellulaire, les protéoglycans, entravant la croissance axonale. Parallèlement, G. Raisman et A. Ramon-Cueto utilisent pour la première fois des cellules (cellules gliales olfactives encapsulantes) capables de guider des axones dans le SNC. Cette année, aux Etats-Unis, M. Filbin et M. Tessier-Lavigne montrent une régénération axonale favorisée par l'injection d'AMPc dans les neurones. Beaucoup d'espoirs sont également portés sur l'utilisation de cellules souches pour remplacer le tissu lésé. Nous nous proposons de vous présenter ces dernières découvertes et de vous exposer comment il convient:

- d'éviter la mort des neurones,
- de favoriser la repousse des axones,
- de remyéliniser les fibres nerveuses pour qu'elles soient fonctionnelles.

Correspondance:

Pr Martin E. Schwab
Chair of Neurosciences
Dept. of Biology
Swiss federal Institute
of Technology Zurich
Brain Research Institute
University of Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich

schwab@hifo.unizh.ch

Figure 1.

Papyrus égyptien, 2500 AC.
«Si vous examinez un homme avec une dislocation d'une vertèbre de son cou et que vous le trouvez incapable de bouger ses bras et ses jambes. Son pénis est en érection; de l'urine coule de son pénis involontairement. Alors vous devez dire: une maladie incurable.»



Comment éviter la mort des neurones?

Agents neuroprotecteurs

Immédiatement après une LEM, une cascade d'événements néfastes est déclenchée. Ceux-ci provoquent des dommages secondaires importants, entraînant le plus souvent la mort d'un grand nombre de cellules. Des changements biochimiques prennent place: perturbation de l'homéostasie ionique et de la sécrétion des neurotransmetteurs, peroxydation lipidique, déclenchement de programme de mort cellulaire programmée (apoptose). Une partie de la recherche actuelle se focalise sur la découverte d'agents neuroprotecteurs dans l'espoir d'interrompre ces événements et de limiter des dommages souvent irréversibles.

Le corticostéroïde *méthylprednisolone* (MP) est le seul traitement qui ait montré quelques bénéfices et qui soit utilisé en clinique. On a tout d'abord pensé que son effet était lié à la diminution de l'accumulation des radicaux libres, de la peroxydation lipidique et de la libération de neurotransmetteurs (glutamate) toxiques à haute dose, tous ces différents éléments contribuant à la dégénération neuronale. Le MP diminue aussi l'œdème et l'inflammation induits par la lésion; on pense actuellement que cette diminution contribue principalement à l'effet bénéfique du MP. Finalement, le MP augmente la vascularisation tissulaire au site de la lésion et limite ainsi les dégâts engendrés par l'ischémie tissulaire. Les études multicentriques NASCIS I à III ont montré qu'une dose de 30 mg/kg iv, administrée idéalement dans les 4 heures et au plus tard 8 heures après la lésion, semble un traitement efficace [1]. Il ne faut toutefois pas surestimer les effets bénéfiques du MP car seule une petite amélioration clinique est notée (et encore débattue par certains cliniciens). D'autre part, le délai entre l'accident et l'administration du médicament est crucial: le MP a montré des effets bénéfiques uniquement lors d'une administration précoce. Au détriment du MP apparaît un risque augmenté d'infections non négligeables chez des patients déjà fortement affaiblis.

Lors d'une LEM, une dose importante de neurotransmetteurs, principalement le *glutamate*, est libérée localement. Cette libération exagérée de glutamate est toxique pour les nerfs et contribue probablement à la destruction tissulaire. Le glutamate agit via divers récepteurs, dont les récepteurs AMPA et NMDA. L'utilisation de molécules bloquant sélectivement ces récepteurs diminue la perte tissulaire chez des modèles rongeurs et réduit les déficits fonctionnels [2].

Depuis quelques années, le phénomène d'apoptose a attiré beaucoup d'attention. Quelques jours après une LME, les cellules déclenchent

leur programme d'apoptose et meurent. Des rats paraplégiques traités avec des substances diminuant l'apoptose (par exemple le cycloheximide) montrent une meilleure récupération fonctionnelle que des rats non traités [3]. La mort neuronale peut être réduite par l'utilisation de *bloqueurs spécifiques de l'apoptose*. Une des molécules clés de la cascade de l'apoptose est la caspase 3 [4]. L'inhibition de cette protéinase diminue la perte neuronale lors de lésions cérébrales. Peut-être est-ce un traitement bénéfique pour les LME?

Malheureusement, la plupart des traitements cités ci-dessus visent à diminuer des phénomènes finalement mineurs comparés à l'ischémie induite par la destruction des vaisseaux sanguins conduisant à une nécrose tissulaire irréversible.

Comment favoriser la repousse des nerfs axotomisés?

Une fois la phase aiguë passée, les axones des neurones survivants ne sont pas capables de repousser dans la lésion. Deux stratégies sont possibles pour inciter cette repousse:

- modifier l'environnement hostile du SNC, facteur extrinsèque au neurone, pour le rendre permissif à une croissance neuronale,
- modifier le programme intrinsèque de la cellule neuronale.

Modifier l'environnement du SNC

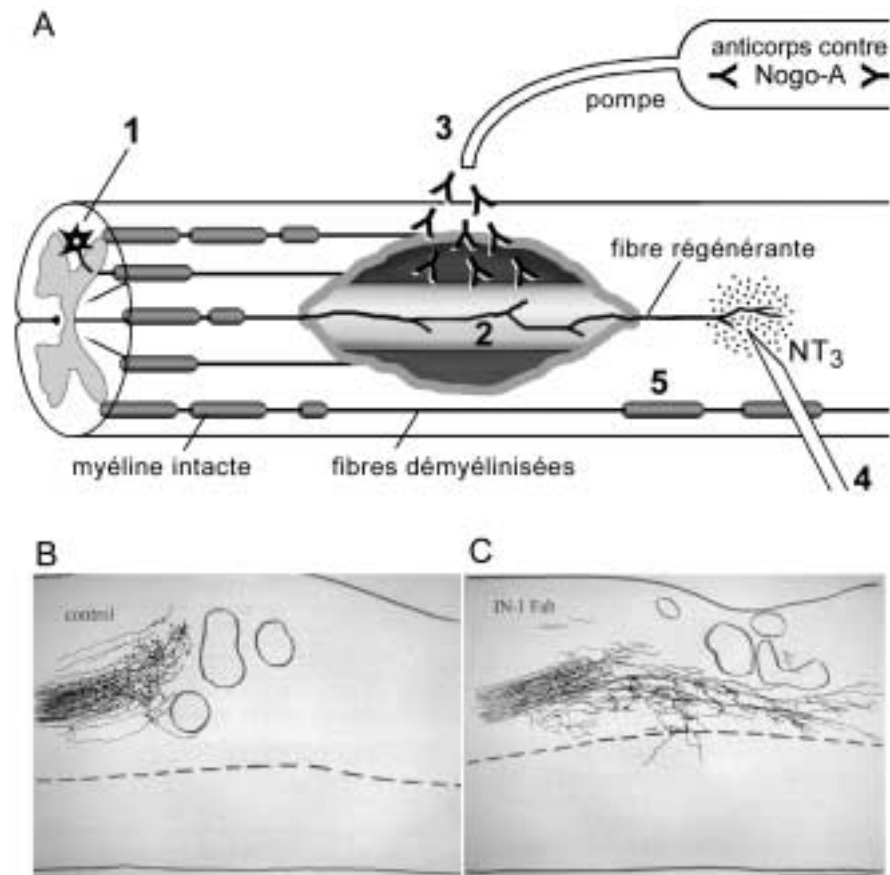
Par l'ajout de ponts favorisant la repousse axonale

Au début des années 1980, A. Aguayo a montré que les nerfs du SNC axotomisés (interruption complète de l'axone) sont capables de repousser dans une greffe de nerf périphérique [5]. Le nerf greffé constitue un support physique et trophique favorable à une nouvelle élongation axonale et cela même en l'absence d'organe cible. Cependant, les axones repoussant dans ces greffes ne sont pas capables de sortir des greffes et de pénétrer le milieu hostile du SNC. Dans les années 1970, quelques patients paraplégiques ont été transplantés avec de telles greffes de nerfs périphériques dans la moelle épinière: ces essais cliniques ont été un échec et ont été arrêtés.

Les *cellules de Schwann* sont les cellules fabriquant la myéline du système nerveux périphérique. Elles jouent un rôle important dans la régénération nerveuse en formant des structures guidant la croissance axonale (bandes de Büngner). Les cellules de Schwann ont été isolées et transplantées au site de lésion de la moelle épinière. Elles favorisent la croissance axonale: les axones montrent des bourgeonnements importants, normalement absents. En revanche, les axones ont de la difficulté, comme

Figure 2.

(A) Schéma des différentes thérapies possibles et leurs applications. Les différentes stratégies envisageables sont: 1) éviter la mort cellulaire; 2) favoriser la croissance axonale en implantant des ponts stimulant la repousse des fibres neuronales; 3) neutraliser les éléments entravant la repousse nerveuse en appliquant des anticorps par exemple contre Nogo-A; 4) injecter des substances comme les Neurotrophines (NT) favorisant la croissance axonale; 5) remyéliniser les fibres encore intactes pour les rendre fonctionnelles. (B-C) Reconstruction de moelle épinière lésée chez deux rats: l'un traité avec un anticorps contrôle, l'autre traité avec IN-1, un anticorps neutralisant Nogo-A. Les fibres nerveuses sont visualisées à l'aide d'un traçage antérograde. L'animal traité avec IN-1 (C) montre des fibres régénérantes passant outre la lésion, tandis que l'animal traité avec un anticorps contrôle ne montre quasiment pas de fibres régénérantes.



pour les greffes de nerfs périphériques, à quitter l'environnement favorable des cellules de Schwann.

Plus récemment, on a découvert des *cellules gliales du nerf olfactif appelées: cellules olfactives encapsulantes* (olfactory ensheathing cells). Ces cellules ont des caractéristiques et des fonctions similaires aux cellules de Schwann. Elles se trouvent normalement dans la muqueuse olfactive et dans le nerf olfactif [6]. Elles accompagnent les axones des neurones jusque dans le SNC où elles favorisent leur croissance: les cellules neurosensorielles de la muqueuse olfactive sont remplacées tout au long de la vie. Leurs axones doivent continuellement pénétrer le bulbe olfactif (SNC) et refaire de nouvelles connections. A. Ramon-Cueto et G. Raisman ont mis à profit ces qualités et ont transplanté, chez des rats, ces cellules olfactives encapsulantes [7] dans la moelle épinière lésée. Ces cellules s'intègrent dans la moelle épinière et peuvent migrer sur de longues distances. Elles permettent aux fibres lésées de prolonger leurs axones dans la lésion et distalement à la lésion. Ces cellules greffées favorisent donc la repousse nerveuse, avec comme avantage par rapport aux cellules de Schwann, de permettre une repousse sur de plus longues distances.

Un inconvénient majeur des greffes de cellules de Schwann et des cellules olfactives encapsu-

lantes est que leur implantation et leur migration invasive peuvent provoquer des dommages tissulaires supplémentaires. Ces inconvénients majeurs rendent actuellement impossibles les essais sur l'être humain.

Par l'inactivation de certains composants inhibiteurs de la myéline

La myéline du SNC entrave la repousse axonale. Notre laboratoire a isolé un des composants responsables de cette inhibition et a créé un anticorps neutralisant ce composant: IN-1 [8]. Une protéine inhibitrice majeure a été baptisée *Nogo-A* [9]. Nogo-A se trouve uniquement dans la myéline du SNC et est absente de la myéline du système nerveux périphérique, pouvant en partie expliquer la différence de capacités régénératives de ces deux systèmes. Récemment, nous avons montré que l'expression artificielle de Nogo-A dans les cellules de Schwann du système nerveux périphérique (souris transgéniques) ralentit considérablement la repousse axonale dans un système qui normalement est permissif à la croissance neuronale [10]. Ces résultats mettent en évidence le rôle inhibiteur important joué par Nogo-A dans le système nerveux central. La neutralisation de Nogo-A dans le système nerveux central, par infusion d'anticorps neutralisants (IN-1 et d'autres anticorps dirigés contre des épitopes spécifiques de

Tableau 1. Récapitulatif des thérapies potentielles.

Substance thérapeutique	mode d'action	stade de développement
Méthylprednisolone	diminue l'œdème et l'inflammation, limite les dégâts secondaires neurotoxiques	essai clinique, traitement établi
Anticorps contre Nogo-A et autres protéines de la myéline (MAG/OMpg)	inactivent les éléments inhibiteurs de la myéline	modèles rongeurs
Facteurs neurotrophiques	stimulent la croissance neuronale	modèles rongeurs
Cellules gliales encapsulantes	forment un pont guidant la croissance axonale à travers la lésion, favorisent la myélinisation	modèles rongeurs
Cellules souches médullaires	remplacent les oligodendrocyte et les neurones	modèles rongeurs
AMPc	bloque l'action des inhibiteurs de croissance	modèles rongeurs
Chondroitinases ABC	diminuent la formation de cicatrice gliale	modèles rongeurs
4-aminopyrimidine	favorise une meilleure conduction nerveuse	essai clinique en cours

Nogo-A) à l'aide de mini-pompes intrathécales, induit un niveau de plasticité, une capacité de régénération et de réparation axonale grandement augmentée lors de LME chez des modèles de rats [11, 12]. Ces rats montrent une récupération fonctionnelle importante.

Récemment, un récepteur pour Nogo-A a été découvert: *NgR* [13]. Une récente étude montre que le blocage de ce récepteur promeut une certaine récupération fonctionnelle chez des rats paraplégiques [14]. D'autres composants de la myéline ont également des propriétés néfastes sur la croissance nerveuse: *MAG* et *OMgp*. Dernièrement, il a été décrit que *MAG* et *OMgp* agissent via le récepteur *NgR* [15, 16]. Le récepteur *NgR* pourrait être une cible médicamenteuse potentielle. Une fois stimulé, ce récepteur induit des changements intracellulaires via les *Rho kinases* (famille des GTPases). Le blocage de ces *Rho kinases* permet de contrer l'inhibition de la croissance axonale et conduit également à une amélioration fonctionnelle après une LME sur des rats [17].

Ces divers traitements ont un grand avantage sur les greffes: leur administration peut être effectuée par pompes intrathécales déjà couramment utilisées en clinique pour l'administration d'autres médicaments.

Par diminution de la formation de cicatrices

Les lésions du SNC sont accompagnées par la formation d'une cicatrice gliale et plus tard par la formation d'une cavité qui entravent la régénération axonale. Ces cicatrices contiennent des protéines de la matrice extracellulaire dont les principales molécules inhibitrices sont les protéoglycans à chondroïtine sulphate. La production de ces protéoglycans est augmentée lors de LME. L'administration d'enzymes détruisant ces protéines, les *chondroitinases ABC*, facilite la régénération nerveuse après une LEM chez les rats [18].

Augmenter la capacité intrinsèque de régénération des nerfs

Bien que l'environnement du SNC soit hostile à la croissance axonale, la capacité intrinsèque de régénération des neurones est aussi responsable de cette «non-repousse» axonale. Les capacités régénératrices des nerfs diminuent à l'âge adulte. Les neurones embryonnaires montrent beaucoup plus de capacités régénératrices que les neurones adultes, ceci indépendamment de leur environnement. Des neurones embryonnaires transplantés dans la moelle adulte sont capables de faire pousser leurs axones [19].

Par administration de facteurs de croissance

Dans le SNC, des facteurs de croissance favorisant la croissance neuronale sont sécrétés. Ces substances sont abondantes pendant le développement du SNC. Une famille de ces facteurs de croissance, les neurotrophines (NT), a été isolée. La moelle épinière semble particulièrement sensible à la *NT3*. Des fibroblastes génétiquement modifiés pour exprimer *NT3* ont été greffés dans les cavités formées secondairement à une LEM chez des rats [20]. Ces rats montrent une meilleure récupération fonctionnelle que les rats témoins. L'association de *NT3* avec *IN1* est bénéfique chez des modèles rongeurs [21].

Par modulation du taux d'AMPc

Les caractéristiques intrinsèques des nerfs du SNC peuvent influencer leur réponse au milieu inhibiteur et aux facteurs neurotrophiques. On peut ainsi «conditionner» les neurones à repousser en modifiant les concentrations intracellulaires de nucléotides cycliques cytosoliques, principalement l'*AMPc*. Récemment, deux groupes indépendants ont montré une régénération axonale augmentée chez des rats lésés à la suite d'une élévation artificielle de l'*AMPc* [22, 23]. L'activation des voies de

l'AMPC permet de surmonter l'action des inhibiteurs de la myéline (Nogo-A, MAG) et de favoriser la régénération axonale après une LME.

Comment favoriser la remyélinisation?

Les lésions de la moelle épinière cliniquement complètes sont fréquemment anatomiquement incomplètes. Au site de la lésion de la moelle épinière, les faisceaux nerveux éventuellement encore intacts ont le plus souvent une myéline endommagée. Tous les nerfs conduisant rapidement les impulsions électriques sont enveloppés d'une gaine de myéline et en absence de cette myéline, l'impulsion électrique ne peut pas arriver correctement à sa cible. Les faisceaux démyélinisés, mais encore intacts, pourraient donc être utilisés à condition d'être remyélinisés.

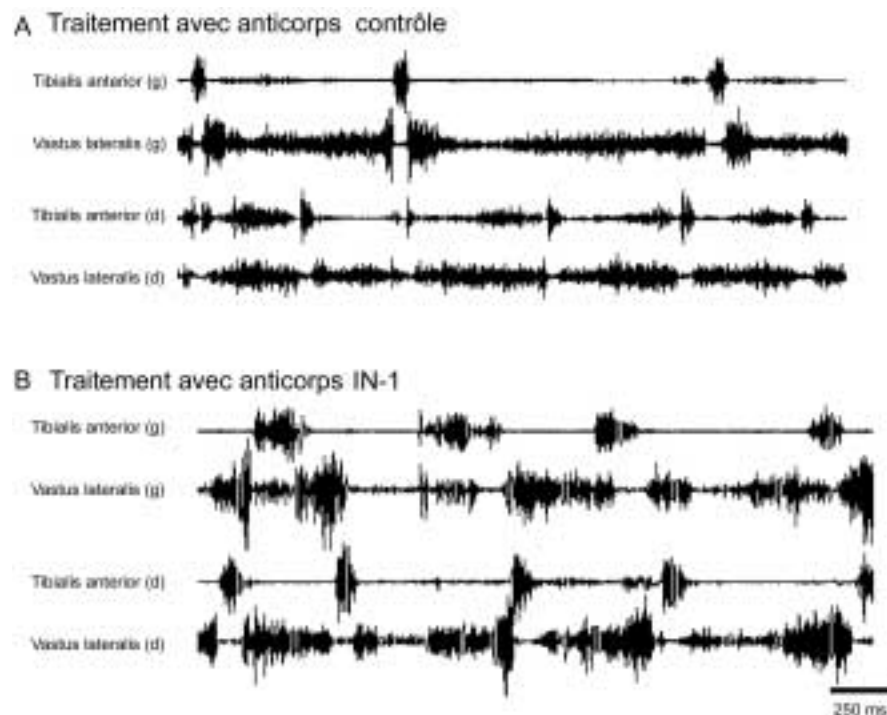
La perte de la myéline provoque une exposition accrue des canaux potassiques de la région internodale des axones endommagés. Cette situation provoque un efflux de potassium intracellulaire, empêchant la bonne propagation du potentiel d'action. Une substance, le *4-aminopyridine*, bloque spécifiquement ces canaux potassiques [24]. Cette substance permet une meilleure conduction électrique et améliore modestement les fonctions motrices et sensorielles chez des modèles rongeurs. Elle est actuellement testée en clinique en phase II [25]. Comment pourrait-on remyéliniser les axones? Les *cellules de Schwann* sont les cellules fabri-

quant la myéline du SNC mais elles sont capables de myéliniser un nerf du SNC. Ces cellules ont été implantées au site de lésion de la moelle épinière et il y a été montré qu'elles myélinisent in vivo les nerfs du SNC. Les *cellules olfactives encapsulantes* sont également capables de myéliniser les axones du SNC [26]. Des *cellules souches* isolées de cerveaux d'animaux (au stade embryonnaire, nouveau-né ou adulte), sont capables de se différencier, in vitro, en oligodendrocytes (cellules fabriquant la myéline du SNC). Ces oligodendrocytes peuvent alors être implantés dans la lésion et promouvoir la production de myéline. Une myélinisation a été ainsi obtenue chez des rats adultes [27]. L'utilisation des cellules souches embryonnaires a soulevé ces dernières années de grandes questions éthiques. Un groupe américain (Yale University) a montré que des cellules souches prélevées directement de la moelle hématopoïétique de souris adultes pouvaient se différencier en oligodendrocytes et myéliniser les axones in vivo [28]. Cette dernière découverte est encourageante: on pourrait prélever chez un patient ses propres cellules et les transplanter dans la lésion, évitant ainsi toute controverse éthique et tout problème de rejet.

Conclusion

Au début du siècle dernier, Cajal a décrété que lorsque «le développement est terminé, les capacités de croissance et de régénération des axones et dendrites s'éteignent irrévoca-

Figure 3. Electromyogramme de rats traités ou non avec IN-1. Tracés électromyographiques des muscles de la patte arrière de rats après une lésion de la moelle épinière, traité avec un anticorps contrôle (A) ou avec IN-1 (B). Le tracé du rat traité avec IN-1 montre des contractions plus fortes et plus régulières avec une alternance normale des muscles responsables de l'extension et de la flexion de la patte. Le rat traité avec IN-1 montre donc une meilleure récupération fonctionnelle comparé au rat contrôle.



blement. Dans les centres nerveux adultes, les voies neuronales sont comme fixées, terminées et immuables. Tout peut mourir, rien ne peut régénérer. C'est à la Science de demain de changer, si possible, cette assertion difficile.» Aujourd'hui, nous commençons à décrypter quelques secrets de la «non-régénération» du SNC. Les nerfs ne sont pas immuables et figés. Ils peuvent repousser, régénérer, faire de nouvelles connections.

Sur des modèles rongeurs de LEM, certaines substances permettent de récupérer partiellement une fonction motrice et sensorielle et on

peut voir les neurones repousser. En revanche, «la molécule miracle» n'a pas encore été découverte. Seule une combinaison de différents traitements semblerait être suffisamment efficace, mais ces traitements ne supprimeraient pas pour autant les étapes difficiles de la rééducation.

Finalement, la plupart de ces études ont été menées chez des rongeurs. Quels seront les effets chez les humains? Nous l'ignorons encore mais nous sommes peut-être sur la bonne voie sans pouvoir pour autant crier victoire.

Références

- McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet* 2002;359:417-25.
- Wrathall JR, Choiniere D, Teng YD. Dose-dependent reduction of tissue loss and functional impairment after spinal cord trauma with the AMPA/kainate antagonist NBQX. *J Neurosci* 1994;14:6598-607.
- Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SX, McDonald JW, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci* 1997;17:5395-406.
- Springer JE, Azbill RD, Knapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med* 1999;5:943-6.
- David S and Aguayo AJ. Axonal regeneration after crush injury of rat central nervous system fibres innervating peripheral nerve grafts. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;14:1-12.
- Raisman G. Olfactory ensheathing cells - another miracle cure for spinal cord injury? *Nat rev Neurosci* 2001;2:369-75.
- Li Y, Field PM, Raisman G. Regeneration of adult rat corticospinal axons induced by transplanted olfactory ensheathing cells. *J Neurosci* 1998;18:10514-24.
- Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes non-permissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988;1:85-96.
- Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, Christ F, Schwab ME. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 2000;403:434-9.
- Pot C, Simonen M, Weinmann O, Schnell L, Christ F, Stoockle S, Berger P, Rütlicke T, Suter U, Schwab ME. Nogo-A expressed in Schwann cells impairs axonal regeneration after peripheral nerve injury. *J Cell Biol* 2002;159:29-35.
- Merkler D, Metz GA, Raineteau O, Dietz V, Schwab ME, Fouad K. Locomotor recovery in spinal cord-injured rats treated with an antibody neutralizing the myelin-associated neurite growth inhibitor Nogo-A. *J Neurosci* 2001;21:3665-73.
- Thallmair M, Metz G, WJ ZW, Raineteau O, Kartje G, Schwab ME. Neurite growth inhibitors restrict plasticity and functional recovery following corticospinal tract lesions. *Nat Neurosci* 1998;1:124-31.
- Fournier AE, GrandPre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. *Nature* 2001;409:341-6.
- GrandPre T, Li S, Strittmatter SM. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration. *Nature* 2002;417:547-51.
- Wang KC, Koprivica V, Kim JA, Sivasankaran R, Guo Y, Neve RL, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature* 2002;417:941-4.
- Domeniconi M, Cao Z, Spencer T, Sivasankaran R, Wang K, Nikulina E, et al. Myelin-associated glycoprotein interacts with the nogo66 receptor to inhibit neurite outgrowth. *Neuron* 2002;35:283.
- Dergham P, Ellezam B, Essagian C, Avedissian H, Lubell WD, McKerracher L. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 2002;22:6570-7.
- Bradbury EJ, Moon ED, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 2002;416:636-40.
- Li Y, Raisman G. Long axon growth from embryonic neurons transplanted into myelinated tracts of the adult rat spinal cord. *Brain res* 1993;629:115-27.
- Grill R, Murai K, Blesch A, Gage FH, Tuszynski MH. Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 1997;17:5560-72.
- Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature* 1994;367:170-3.
- Neumann S, Bradke F, Tessier-Lavigne M, Basbaum AI. Regeneration of Sensory Axons within the Injured Spinal Cord Induced by Intraganglionic cAMP Elevation. *Neuron* 2002;34:885-93.
- Qiu J, Cai D, Dai H, McAtee M, Hoffman PN, Bregman BS, Filbin MT. Spinal Axon Regeneration Induced by Elevation of Cyclic AMP. *Neuron* 2002;34:895-903.
- Bowman WC, Savage AO. Pharmacological actions of aminopyridines and related compounds. *Rev Pure Appl Pharmacol Sci* 1981;2:317-71.
- Acorda Therapeutics. <http://www.acorda.com/ct.htm>.
- Barnett SC, Alexander CL, Iwashita Y, Gilson JM, Crowther J, Clark L, Dunn LT, Papanastassiou V, Kennedy PG, Franklin RJ. Identification of a human olfactory ensheathing cell that can affect transplant-mediated remyelination of demyelinated CNS axons. *Brain* 2000;123:1581-8.
- Liu S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakraborty S, Holekamp TF, McDonald JW. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *J Neurosci* 2000;97:6126-31.
- Sasaki M, Honmou O, Akiyama Y, Uede T, Hashi K, Kocsis JK. Transplantation of an acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. *J Neurosci* 2001;35:26-34.