



FACULTAD DE MEDICINA,  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

# NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO NEUROGENESIS IN THE ADULT BRAIN

**Autor:** Enrique Valdeolivas Urbelz

**Directora:** Noemí Rueda Revilla

Santander, Junio 2016

## ÍNDICE

Resumen/abstract .....	4
1. Introducción .....	5
A Caracterización de la neurogénesis .....	6
2. Células madre neurales y nichos neurogénicos en el cerebro adulto .....	7
A Microglía .....	9
B Astrocitos .....	10
C Vasculatura .....	12
3. Etapas en la neurogénesis adulta: desarrollo morfológico y desarrollo fisiológico .....	12
A Fase de proliferación .....	13
B Fase de supervivencia temprana .....	15
C Fase de maduración post-mitótica .....	16
D Fase de maduración tardía .....	17
4. Regulación de la neurogénesis adulta y factores que influyen en ella ...	18
A Factores internos .....	18
– Genético y moleculares .....	18
– Factores de crecimiento .....	19
– Neurotransmisores .....	20
– Hormonas y relaciones sexuales .....	22
– Edad .....	23
B Factores externos .....	23
– Estrés .....	23
– Ejercicio físico .....	25
– Dieta .....	25
– Entorno e interacciones sociales .....	27
5. El papel de la neurogénesis adulta en la memoria y el aprendizaje .....	31
A Correlación entre la neurogénesis y el aprendizaje y la memoria .....	33
B Separación de patrones .....	34
C Olvido de recuerdos antiguos .....	35
6. Relación entre la neurogénesis adulta y distintas patologías .....	37
A Trastornos del estado de ánimo .....	38
B Accidentes cerebrovasculares .....	39
C Enfermedad de Alzheimer .....	40
D Enfermedad de Parkinson .....	41
E Enfermedad de Huntington .....	41

F	Esclerosis lateral amiotrófica .....	42
G	Esquizofrenia .....	42
7.	Neurogénesis como posible diana terapéutica .....	43
	Conclusiones .....	45
	Bibliografía .....	47

## RESUMEN

La neurogénesis se ha demostrado en el hipocampo y en el bulbo olfatorio de mamíferos adultos. La presente revisión pretende resumir el conocimiento actual sobre este proceso, poniendo el foco de atención sobre el hipocampo. En la primera parte del trabajo se explica el mecanismo por el que se producen la diferenciación y el desarrollo de las nuevas neuronas, así como las características y el linaje de las células madre y precursoras neurales, y el papel fundamental de los nichos neurogénicos. Esta revisión también analiza los diversos factores que regulan la neurogénesis, tanto internos como externos, abarcando desde la perspectiva molecular (genes, factores de crecimiento, neurotransmisores, etc.) hasta las conductas macroscópicas que influyen en ella (ejercicio físico, interacciones sociales, envejecimiento, dieta y estrés). Posteriormente se aborda el importante rol que desempeña la neurogénesis en la memoria y el aprendizaje, y sus posibles implicaciones en diversas patologías neurodegenerativas (como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson), psiquiátricas (depresión y esquizofrenia) y de origen vascular (accidentes cerebrovasculares). Por último, este trabajo revisa las posibles utilidades terapéuticas que pueda tener la neurogénesis adulta, y su importancia en el futuro de la medicina para el manejo de las lesiones y enfermedades del sistema nervioso central.

**Palabras clave:** *neurogénesis, hipocampo, nichos neurogénicos, memoria y aprendizaje, enfermedades neurodegenerativas.*

## ABSTRACT

Neurogenesis has been shown in the hippocampus and olfactory bulb of adult mammals. The present review aims to summarize the current knowledge on this process, putting the spotlight on the hippocampus. The first part of this work explains the mechanism by which differentiation and the development of new neurons occurs, as well as the features and the lineage of stem cells and neural precursors, and the critical role of the neurogenic niche. This review also examines various factors, both internal and external, that regulate neurogenesis, ranging from a molecular perspective (genes, growth factors, neurotransmitters, etc.) to macroscopic behaviors that influence this process (physical exercise, social interactions, aging, diet and stress). Subsequently it is addressed the important role that plays neurogenesis in memory and learning, and its possible implications in various neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease or Parkinson's disease), psychiatric (depression and schizophrenia) and of vascular origin (strokes). Finally, this paper reviews the usefulness of adult neurogenesis as therapeutic tool, and its importance in the future of medicine for the treatment of injuries and diseases of the central nervous system.

**Key words:** *neurogenesis, hippocampus, neurogenic niches, memory and learning, neurodegenerative diseases.*

## 1. INTRODUCCIÓN

El campo de la neurogénesis ha experimentado un gran avance en los últimos años. Hasta el siglo pasado, uno de los dogmas fundamentales mantenido en las neurociencias sostenía que nuevas neuronas no pueden formarse en etapas de la vida adulta. Sin embargo, a partir de las investigaciones de Joseph Altman en la década de los sesenta, utilizando la técnica de autorradiografía con timidina tritiada (timidina-<sup>3</sup>H) para marcar células en división, se demostró la existencia de neurogénesis en algunas áreas del cerebro posnatal y adulto de la rata, específicamente en el bulbo olfatorio y en el hipocampo [1].

Estos trabajos recibieron poca atención durante los años siguientes, por lo que, a pesar de ellos, hasta hace menos de 20 años la apreciación de la comunidad neurocientífica sobre la neurogénesis adulta seguía siendo bastante limitada. La idea de que nuevas neuronas continúan produciéndose y siendo incorporadas al cerebro adulto no fue ampliamente aceptada hasta mediados de los 90. En esta década diversos grupos reforzaron los estudios con los cuales se demostró que la neurogénesis persiste en mamíferos superiores como primates y humanos [2].

Múltiples factores precipitaron que se produjera este cambio en la mentalidad científica. En primer lugar, las técnicas inmunohistológicas para marcar células en división con análogos de nucleótidos [por ejemplo, bromodesoxiuridina (BrdU)] y los marcadores de proteínas específicas de neuronas (como NeuN), junto con la imagen confocal, permitieron la identificación segura de neuronas nacidas en etapa adulta [3]. Secundariamente, estas técnicas marcadoras revelaron que la incorporación de neuronas jóvenes no ocurría simplemente como una tasa baja persistente de desarrollo residual; más bien, se vio que este proceso estaba fuertemente regulado por factores conductuales, tales como estrés, ejercicio, edad y enriquecimiento ambiental. Finalmente, la identificación de neuronas nacidas en edad adulta en el hipocampo humano, incluso en individuos añosos, demostró que este fenómeno era potencialmente relevante para la cognición humana [2].

La neurogénesis ha sido descrita en varias áreas del cerebro de aves, reptiles y peces. En los mamíferos la neurogénesis parece ser considerablemente más limitada, demostrándose únicamente en el **giro dentado (GD)** del hipocampo y en el **bulbo olfatorio (BO)**. Algunos estudios también han observado la formación de nuevas neuronas en otras áreas, como el neocórtex [4] y el hipotálamo [5], aunque el alcance de la neurogénesis en estas áreas sigue siendo controvertido. Puede decirse que la existencia de neurogénesis en el bulbo olfatorio de humanos es discutida, habiéndose presentado en los últimos años diferentes informes sin llegar a una misma conclusión. Sin embargo, la neurogénesis humana en el hipocampo está generalmente aceptada, y parece desempeñar un papel relevante en la cognición, ya que participa en los procesos de aprendizaje y memoria.

Esta revisión tiene como objetivo presentar el conocimiento actual sobre la neurogénesis que acontece en el cerebro adulto de los mamíferos, centrándome principalmente en el **hipocampo**, ya que es la única zona del cerebro humano en la que parece claro que persiste este proceso en la edad adulta, y podría tener una importante relevancia funcional.

## 1. A. Caracterización de la neurogénesis

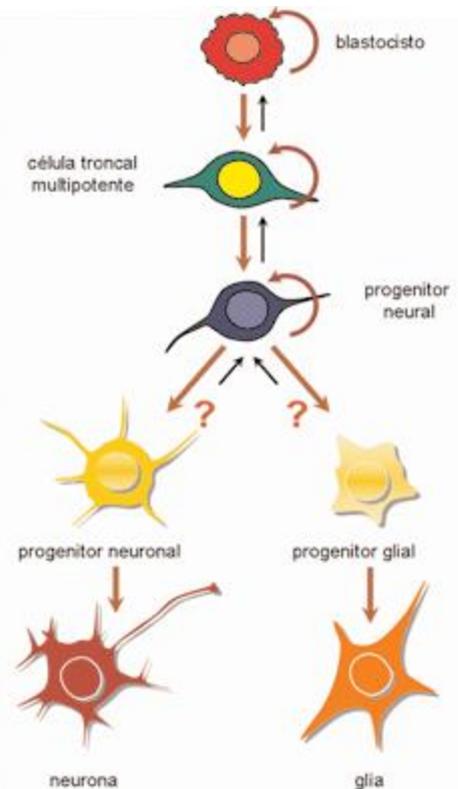
Antes de entrar a explicar cómo es el proceso de formación y desarrollo de nuevas neuronas en la etapa adulta, es importante resumir brevemente los métodos para marcar nuevas neuronas, ya que las técnicas empleadas con frecuencia influyen en la naturaleza e interpretación de los experimentos descritos posteriormente.

El método más comúnmente utilizado para señalar células en división incluye la incorporación de una molécula marcadora en el DNA. Como la síntesis de DNA está generalmente limitada a la mitosis, se emplea para indicar neurogénesis. Los primeros estudios de neurogénesis utilizaban timidina-<sup>3</sup>H, lo que permitía el trazado radiográfico de células que habían nacido en el momento de la inyección. A partir de 1990, otro análogo de timidina, la **BrdU**, fue desarrollado porque esta molécula podía ser detectada mediante técnicas de inmunohistoquímica. Esto supuso un gran avance, ya que los inmunomarcadores podían permitir la identificación destino de células en división a través de señalar también otros marcadores, como el marcador neuronal NeuN o el marcador glial GFAP (*glial fibrillary acidic protein*). La BrdU sigue siendo uno de los marcadores más ampliamente utilizado en el estudio de la neurogénesis, así como sus moléculas hermanas IdU y CldU, debido en gran parte a que puede medir tanto las tasas de proliferación como las de supervivencia. A pesar de su utilidad, no es un marcador ideal por distintas razones, incluyendo su potencial toxicidad, falta de especificidad y limitaciones histológicas.

Otros marcadores inmunohistológicos pueden ser empleados para identificar células en proliferación; para la neurogénesis, **Ki67** es el que más se utiliza. Del mismo modo, hay distintos marcadores para fases específicas de las células madre, como Sox-2 y nestina. Estos marcadores proteicos son específicos y no requieren inyecciones previas, pero, por otro lado, son también transitorios y no muy adecuados para el etiquetado o la cuantificación a largo plazo. Los estudios de rastreo genético, como los sistemas cre-lox en los cuales un promotor activado señala de forma permanente una neurona con un marcador tal como lacZ o GFP (green fluorescent protein), están siendo utilizados cada vez más para la cuantificación a largo plazo. Finalmente, el abordaje más común es la señalización retroviral de células en división mediante un marcador como GFP. Esta técnica es bastante escasa, lo cual limita la cuantificación, pero puede proporcionar información de alta precisión sobre el tiempo de origen, puede mostrar la morfología completa de las neuronas y es adecuada para la formación de imágenes en vivo para los estudios electrofisiológicos [3].

## 2. CÉLULAS MADRE NEURALES Y NICHOS NEUROGÉNICOS EN EL CEREBRO ADULTO

En el cerebro adulto, la continuación de la neurogénesis a lo largo de la vida está bien documentada en sólo dos regiones: la **zona subventricular (ZSV)** de los ventrículos laterales y la **zona subgranular (ZSG)** del giro dentado perteneciente al hipocampo. En ambas áreas, las **células madre neurales (CMNs)** dan lugar a las **células progenitoras neurales (CPNs)**. Las CMNs son aquellas células capaces de generar continuamente nuevas CMNs o CPNs, es decir, son capaces de autorrenovarse, aunque lentamente, y son multipotentes. Por otro lado, las CPNs proliferan rápidamente y pueden diferenciarse en neuronas o glía, pero están limitadas en el número de progenitores que pueden producir (Figura 1).



**Figura 1.** Células madre con potencial capacidad neurogénica. La ilustración muestra, en orden jerárquico, las células troncales que en los mamíferos pueden dar lugar a neuronas. Tomado de *Neurogénesis en el cerebro adulto*, Arias-Carrión, et al.

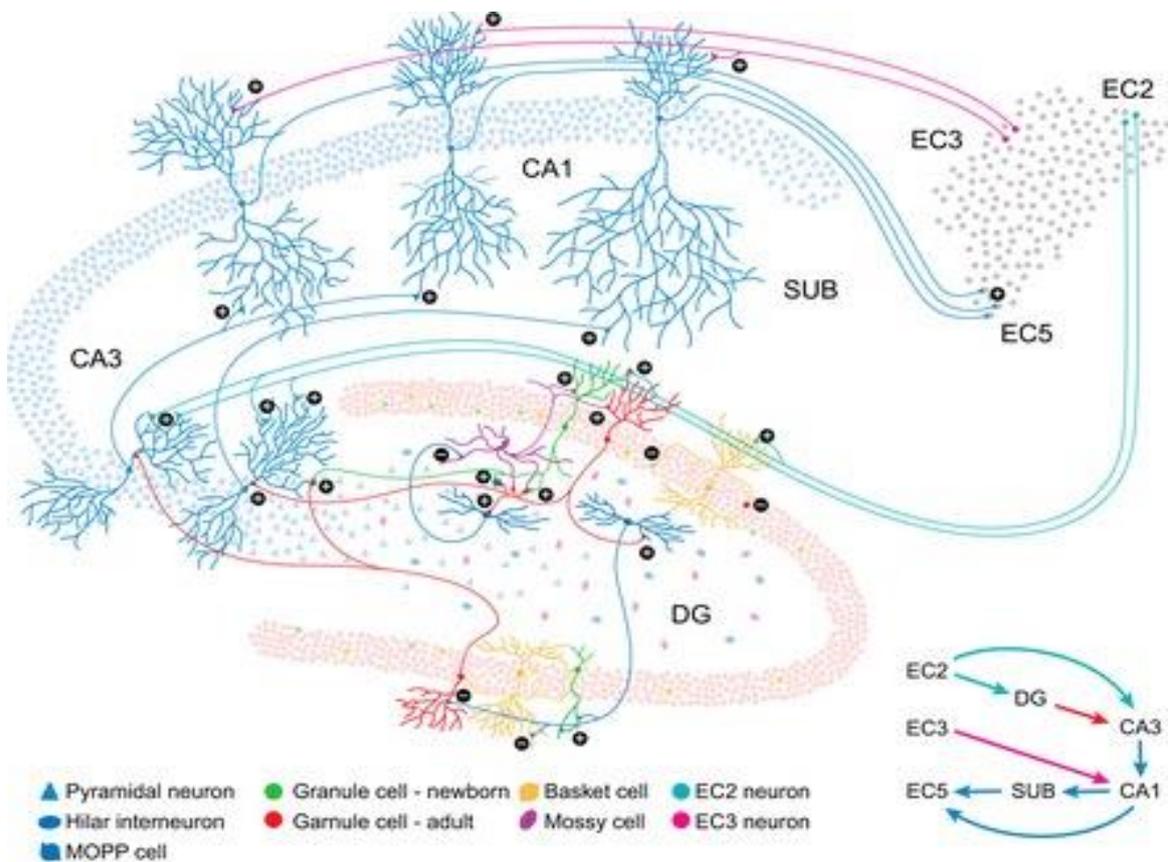
Las CPNs de la ZSV se trasladan a lo largo de la vía rostral migratoria y aportan nuevas neuronas al bulbo olfatorio, mientras que aquellas de la ZSG se desplazan una pequeña distancia hasta la capa de células granulares del giro dentado y después se integran en el circuito existente del hipocampo.

Una de las mayores controversias ha sido determinar la naturaleza de estas células precursoras, estableciéndose un debate respecto a qué población celular dentro de las zonas germinativas del cerebro adulto es la “verdadera” población de CMNs. Se ha demostrado que una población específica de la **glía radial** puede originar precursores neurales, los cuales a su vez originan tanto neuronas como células de la glía [6, 7].

Otro punto de discusión ha sido determinar si las nuevas neuronas formadas en el adulto provienen del mismo tipo de células neuroepiteliales que originan neuronas durante el desarrollo embrionario. Los tipos celulares retenidos dentro del neuroepitelio del sistema nervioso adulto, como las células de la glía radial o las células endociliales, son probablemente los precursores neurales equiparables a las células neuroepiteliales embrionarias, de las cuales se derivan y son las que conservan propiedades que les

permiten responder a los patrones de señales inductoras de neurogénesis en el embrión [6]. Por lo tanto, las neuronas generadas en el adulto pueden tener distintos precursores, siendo algunos de ellos próximos, pero no directamente equivalentes a los del neuroepitelio embrionario.

La neurogénesis en el hipocampo adulto da lugar a un único tipo de neurona: **células granulares (CGs)** en el GD. Hasta el momento, no hay evidencias concluyentes de que otros tipos neuronales puedan ser generados. Las células granulares son las neuronas excitadoras principales del giro dentado. Reciben sinapsis del córtex entorrinal y envían sus proyecciones axonales a lo largo del tracto de fibras musgosas hasta el área Cornu Ammonis 3 (CA3), donde terminan en largas sinapsis e interneuronas, los llamados “botones terminales”. Aquí proporcionan entradas excitadoras a las células piramidales del área CA3. Descargan escasamente y su actividad está modulada por un largo número de interneuronas del giro dentado y el área del hilus (Figura 2). Las células precursoras, de las cuales se origina la neurogénesis adulta, se encuentran en una estrecha banda de tejido entre la capa de células granulares y el hilus, es la conocida como ZSG [8].



**Figura 2. Anatomía del circuito hipocampal en el cual las nuevas neuronas se integran.** La neurogénesis está localizada en el giro dentado (DG), donde las células granulares excitadoras se están continuamente produciendo a lo largo de la vida. El DG tiene un complejo circuito local, tanto con interneuronas inhibitorias y neuronas excitadoras en feedback (células musgosas) participando en la red. Las células granulares del DG proyectan sus axones a la región CA3, que, además de una fuerte conexión recurrente, proyecta a continuación a la región CA1. Entonces, CA1 proyecta de vuelta al córtex entorrinal y al subículo, cerrando el circuito hipocampal (Tomado de *Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition*, Aimone JB et al) [3].

Respecto a la neurogénesis y su **regulación**, suele ser útil dividirla en tres fases principales: proliferación celular, diferenciación neuronal y supervivencia. Cada una de las fases es fundamental para los niveles totales de neurogénesis. La proliferación de las CPNs ocurre en otras regiones del cerebro adulto, pero estas células no se diferencian a neuronas, transformándose en glía en su lugar. Además, se ha visto que el trasplante de CPNs de la ZSV o de la ZSG a otras áreas del cerebro adulta resulta en gliogénesis, convirtiéndose estas CPNs en oligodendrocitos o astrocitos [9]. En contraste, CPNs de regiones no neurogénicas, como la médula espinal, son capaces de diferenciarse a neuronas cuando se transplantan al giro dentado [10]. Estos hallazgos apoyan la idea de la necesidad de un microambiente neurogénico para la diferenciación y desarrollo de las neuronas.

La ZSG y la ZSV representan los **nichos neurogénicos** o microambientes locales que permiten y favorecen la neurogénesis, promoviéndola tanto mediante factores secretados como mediante contacto célula-célula. Estos nichos contienen las células precursoras, sus progenitores inmediatos y neuronas inmaduras, células gliales, endotelio vascular, microglía y una matriz extracelular. Diversos estudios han identificado componentes y factores clave del nicho neurogénico de muchas maneras, incluyendo experimentos de cultivo in vitro, así como manipulaciones in vivo de la neurogénesis. A pesar de que hay bastantes similitudes entre los dos microambientes (ZSG y ZSV), pondré el centro de atención fundamentalmente en los elementos críticos para el nicho neurogénico del hipocampo.

## **A. Microglía**

En el cerebro adulto, la microglía en su estado de reposo examina continuamente el ambiente local mediante procesos dinámicos de interacción con otros tipos celulares, como astrocitos, neuronas y células endoteliales [11]. Las interacciones entre la microglía y las CPNs regulan la neurogénesis a través de la fagocitosis. La mayoría de las nuevas células en el giro dentado adulto no sobreviven más allá de la primera semana, y esto es debido en gran medida a la muerte celular apoptótica, que es mediada por la microglía [12].

El papel de la microglía en el nicho neurogénico parece ser debido en gran parte a la secreción de **citoquinas** y **quimiocinas**. Además, el balance de la señalización pro-inflamatoria y anti-inflamatoria es crítico para establecer si el ambiente apoya o inhibe la neurogénesis. Clásicamente, la microglía activada secreta las principales citoquinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6) que pueden inhibir la diferenciación de las CPNs a neuronas. Sin embargo, dependiendo del ambiente, las mismas citoquinas pueden actuar como proneurogénicas o como antineurogénicas. Un ejemplo de ello es el TGF- $\beta$ , que se sabe que es capaz de activar tanto la vía pro-inflamatoria como la anti-

inflamatoria y su expresión ha mostrado tanto la inducción como inhibición de la neurogénesis [3].

Otros estudios han evaluado la actividad de la microglía manipulando los niveles de neurogénesis. Una manera común de aumentar los niveles de neurogénesis es a través del **ejercicio físico**, ya que la relación entre éste y el incremento de la proliferación celular está bien documentada. Sin embargo, se ha observado que el ejercicio no produce un aumento en el número total de microglía en el GD y que tampoco modula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH-II) o citoquinas, lo que sugiere que el efecto de correr en la neurogénesis no está mediado por la microglía [13]. Sin embargo, parece que el ejercicio influye en la interacción entre la microglía y las CPNs. La microglía aislada de ratones corredores induce mayor formación de neuronas *in vitro* que la microglía aislada de ratones no corredores [14].

También se ha utilizado la **edad** para investigar el rol de la microglía en el nicho neurogénico. Los animales de mayor edad presentan significativamente menor proliferación de CPNs, diferenciación neuronal y supervivencia de las nuevas neuronas comparado con animales más jóvenes. Estos cambios relacionados con la edad también afectan a la microglía, observándose incremento en los niveles de inflamación y estrés oxidativo (ambos procesos inhiben fuertemente la neurogénesis) en los animales más viejos [15]. Además, en los animales de más edad hay mayor microglía activada, así como mayores niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 secretados tras la activación, lo que resulta en un mayor número de citoquinas pro-inflamatorias en el cerebro [16]. Los animales de mayor edad también tienen menores niveles de señalizadores anti-inflamatorios, tal como la quimiocina fractalquina. La administración intracerebroventricular de fractalquina en animales de mayor edad restablece la proliferación celular en el hipocampo, lo que sugiere que la presencia de esta quimiocina ayuda a proporcionar un ambiente anti-inflamatorio que apoya la neurogénesis [17].

Por otro lado, la microglía también juega un papel relevante en la regulación de los niveles de **estrés oxidativo** produciendo el antioxidante glutatión. La microglía perteneciente a ratones de mayor edad tiene menor cantidad de glutatión que la microglía de ratones jóvenes [16].

## **B. Astrocitos**

Los astrocitos son de vital importancia para el nicho neurogénico, ya que se ha visto que, co-cultivando CPNs con ellos, ya sea directamente o sin contacto, se induce diferenciación neuronal de las CPNs. Las CPNs se diferencian a neuronas en mayor tasa cuando son cultivadas con astrocitos sin expresión de GFAP ni vimentina, lo que sugiere que estas proteínas filamentosas intermedias regulan negativamente la neurogénesis *in vitro*. Otras proteínas en los astrocitos del hipocampo, como las ephrinas, también se

han asociado a la regulación de la neurogénesis a través del contacto célula-célula. En concreto, la ephrina-B2 promueve la diferenciación neuronal de las CPNs activando la vía señalizadora de la  $\beta$ -catenina [3].

En distintos estudios se han visto implicados en la neurogénesis adulta múltiples factores relacionados con los astrocitos. Por ejemplo, la IL-1 $\beta$  y la IL-6 secretadas por los astrocitos, en combinación con otros factores como la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y la proteína inducida por interferón 10 (IP-10), aumentan la diferenciación neuronal de las CPNs [18].

Un factor que es continuamente expresado en el hipocampo a lo largo de la edad adulta es el **Wnt3a**, el cual es producido por los astrocitos, estimulando la señalización de  $\beta$ -catenina en las CPNs. Esto indica una posible vía por la cual los astrocitos regulan directamente la actividad de las CPNs. La vía de señalización Wnt3a ha mostrado regular la proliferación y diferenciación de las CPNs en la neurogénesis adulta tanto in vitro como in vivo. Wnt lleva a cabo esta función mediante la estimulación de la expresión de NeuroD1, que es un factor de transcripción esencial en la generación de células granulares. En respuesta al Wnt, las CPNs aumentan la expresión de LINE-1, un retrotransposón que es importante en la supervivencia de las CPNs, lo que demuestra que el Wnt modula múltiples facetas de la neurogénesis adulta en el hipocampo [19, 20].

También parece ser un modulador clave de la neurogénesis hipocampal adulta el metabolismo glial. El **ATP** del metabolismo astrocítico actúa como molécula señalizadora para incrementar la proliferación de CPNs in vitro y en modelos animales con secreción deficitaria de ATP astrocítico. En cuanto a la conducta, animales deficientes en secreción de ATP astrocítico muestran un comportamiento de tipo depresivo, el cual puede ser reversible con la administración de ATP. Estos descubrimientos apoyan la posible relación entre la neurogénesis adulta y la depresión, de lo cual hablaré más adelante [21, 22].

Otras investigaciones sobre el papel de los astrocitos han utilizado la **edad** para ver si existe correlación entre el descenso de la neurogénesis con el tiempo y los cambios relacionados con la edad que se producen en los astrocitos. Los niveles de factores de crecimiento hipocampales que se sabe que promueven la neurogénesis, incluyendo el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), están notablemente disminuidos en ratas de edad avanzada comparado con ratas jóvenes. El número global de astrocitos hipocampales positivos para GFAP se mantiene estable durante toda la edad adulta, pero la densidad de astrocitos que expresan el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FGF-2) decae con la edad en el GD y en otras regiones del hipocampo. Estos estudios sugieren que con la edad el ambiente local progresivamente se va haciendo menos adecuado para el desarrollo de la neurogénesis [23].

### C. Vasculatura

Las células endoteliales secretan factores solubles que estimulan la proliferación de las CPNs, su diferenciación a neuronas, así como su maduración y migración. Entre estos factores, destacan el **VEGF** y el factor neurotrófico derivado del cerebro (**BDNF**). Prueba de la importancia de la vascularización en la neurogénesis es la localización física de las CPNs en relación con los vasos sanguíneos, ya que estas células con frecuencia se encuentran en grupos en estrecha proximidad con la vasculatura.

Esta íntima relación es mucho más evidente en animales con acceso a una rueda para correr. El ejercicio se acompaña de un incremento en el flujo sanguíneo cerebral en el GD, y la superficie cubierta por vasos sanguíneos aumenta significativamente. Se ha visto que este incremento en la densidad de los vasos sanguíneos en los ratones corredores es específico del GD y no sucede en otras áreas del hipocampo. Hay evidencias de angiogénesis en la capa molecular del hipocampo con el correr, ya que nuevas células recién originadas señalizadas con un marcador endotelial se han observado en esta región. Tanto la angiogénesis como la neurogénesis dependen en gran medida de los factores de crecimiento circulatorios y de los nutrientes aportados por la vasculatura [3].

## 3. ETAPAS EN LA NEUROGÉNESIS ADULTA: DESARROLLO MORFOLÓGICO Y DESARROLLO FISIOLÓGICO

Podemos dividir la neurogénesis adulta en cuatro fases: **proliferación, supervivencia temprana, maduración post-mitótica** y **supervivencia tardía**. Partiendo de una célula precursora similar a la glía radial, el proceso progresa a través de tres estados de progenitor identificables asociados con alta actividad proliferativa hasta la fase de maduración post-mitótica, dando como resultado una nueva célula granular (Figura 3). Se estima que el periodo completo de la neurogénesis lleva menos de dos meses (aproximadamente 7 semanas) [8].

Una cuestión abordada en múltiples estudios sobre la neurogénesis adulta en el hipocampo es cuán similar o diferente es ésta respecto a la neurogénesis embrionaria y postnatal en el GD. Las células madre de la ZSG del GD adulto son capaces de generar neuronas con todas las características de las neuronas maduras del sistema nervioso central: son no mitóticas y polarizadas, tienen axones y dendritas, forman sinapsis de modo eficiente, son eléctricamente activas, presentan potenciales de acción en respuesta a estímulos sinápticos tanto inhibitorios como excitadores, y son capaces de liberar los neurotransmisores clásicos en respuesta a potenciales de acción [24]. A pesar de que no se han observado diferencias estructurales ni conductuales significativas entre las nuevas neuronas maduras adultas y las neuronas originadas en etapa perinatal, la velocidad de la maduración

parece ser más lenta en la neurogénesis adulta. Por otro lado, la cantidad y la clase de estímulos extrínsecos y contenidos de la memoria que pasan al GD serán muy distintos entre los periodos neonatal y adulto [3, 8].

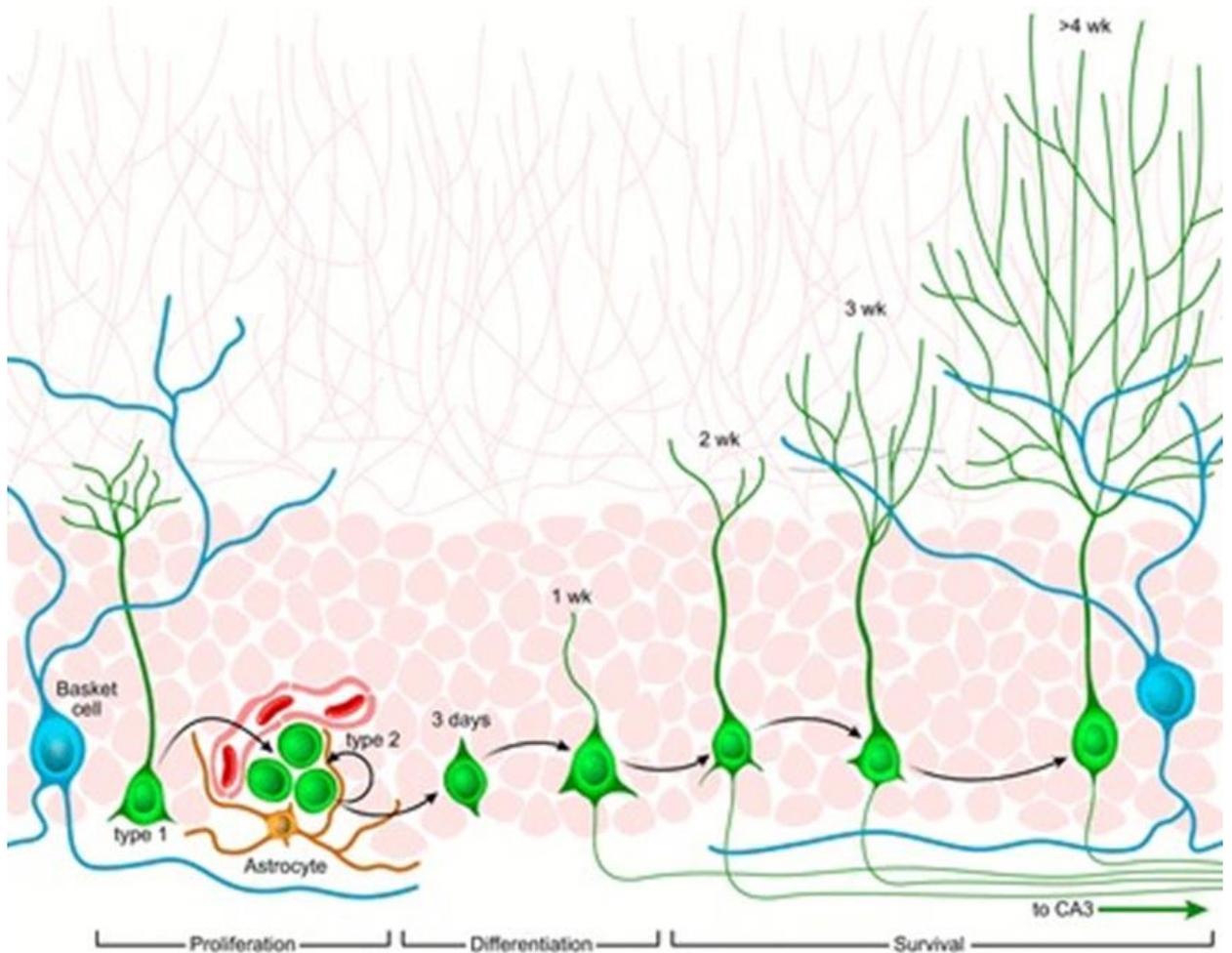


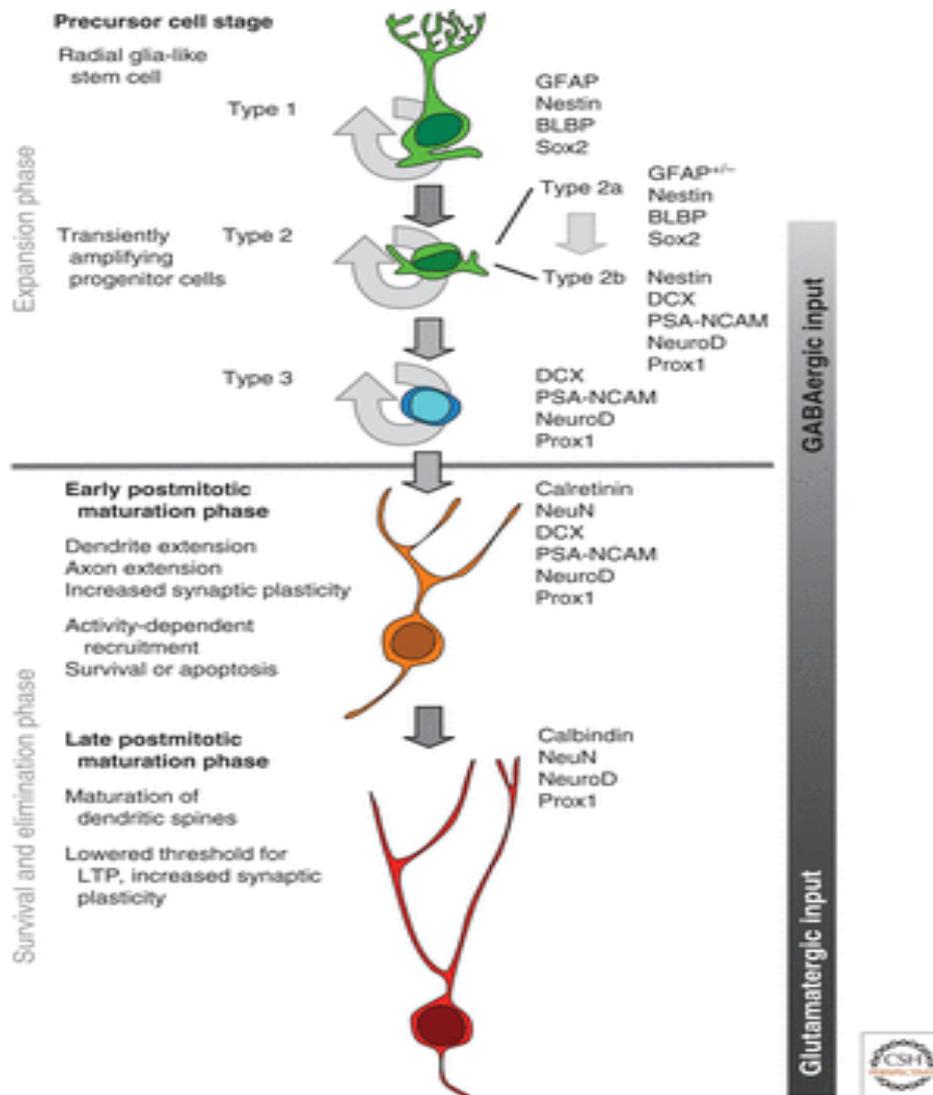
Figura 3. Resumen del desarrollo morfológico de las células granulares en el giro dentado, desde las células madre hasta neuronas completamente maduras. (Tomado de *Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition*, Aimone JB et al) [3].

### A. Fase de proliferación

Esta fase sirve de expansión para la reserva de células que pueden diferenciarse a neuronas. La neurogénesis adulta en el hipocampo se origina de una población de células precursoras con propiedades gliales. Un subconjunto de éstas presenta características morfológicas y antigénicas de la glía radial. Su cuerpo celular se encuentra en la ZSG y el proceso se extiende a la capa molecular. No todos los elementos radiales muestran la misma expresión de marcadores y algunos marcadores de la glía radial durante el desarrollo embrionario están ausentes.

En cultivo, se ha visto que estas células precursoras tienen propiedades de células madre (auto-renovación y multipotencia). Para aquellos que no están de acuerdo en que estas células son verdaderas células madre, se descubrió que, de hecho, el GD de los roedores

contenía células madre en el sentido estricto de su definición [25]. También cabe advertir que las células precursoras en el hipocampo adulto son heterogéneas en sus propiedades incluso en las etapas aparentes en las que pueden ser más o menos fácilmente identificadas.



**Figura 4. Etapas de la neurogénesis adulta en el hipocampo.** GFAP: glial fibrillary acidic protein; BLBP: brain lipid-binding protein; DCX: doublecortin; PSA-NCAM: polysialilated neural-cell-adhesion molecule; LTP: long-term potentiation (Tomado de *Neurogenesis in the adult hippocampus*, Kempermann G et al) [8].

Las **células similares a la glía radial tipo 1** del hipocampo dan lugar a las células progenitoras intermedias, que corresponden a las **células tipo 2**. Un subgrupo de estas células todavía expresa marcadores gliales, pero no presenta la morfología característica de las células radiales (**tipo 2a**). Tanto las células tipo 1 como las de tipo 2a expresan filamentos intermedios de nestina, BLBP y Sox2 (Figura 4). Los primeros marcadores que indican elección de linaje neuronal comprenden, entre otros, los factores de transcripción NeuroD1 y Prox1, que son expresados por el **fenotipo celular 2b**. Prox1 es específico del desarrollo de la célula granular, y se ha visto que su manipulación interrumpe la neurogénesis adulta en esta etapa. Las células tipo 2 también expresan

Tbr2, que parece suprimir Sox2 y es fundamental para la transición de célula madre a célula progenitora intermedia.

Es en la etapa de células tipo 2 cuando las células en desarrollo reciben su primera entrada sináptica, la cual es GABAérgica. Las células radiales representan el compartimiento en gran parte quiescente, y el control de su quiescencia está bajo los estímulos GABA que proceden de las interneuronas locales. Por tanto, durante su desarrollo, las nuevas células primero responden al GABA ambiental, siendo esta respuesta fundamentalmente a entradas sinápticas excitadoras GABAérgicas.

El DCX se encuentra entre los primeros marcadores de linaje neuronal en la etapa de célula tipo 2b. Se expresa en la fase proliferativa, incluso después de que la nestina se haya inhibido (**células tipo 3**). Normalmente, las células tipo 3 mantienen únicamente una pequeña actividad proliferativa. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, como convulsiones experimentales, pueden presentar un incremento desproporcional en la división celular. La expresión de DCX tiene lugar desde la fase de proliferación, a lo largo del ciclo celular, hasta el periodo de maduración post-mitótica. Otro marcador conocido como PSA-NCAM se comporta de forma muy similar al DCX [8].

## **B. Fase de supervivencia temprana**

El inicio de la conocida como fase temprana de supervivencia supone la salida del ciclo celular, tras lo cual, las nuevas neuronas expresan marcadores post-mitóticos, como **NeuN** y **calretinina**. La mayor cantidad de nuevas neuronas positivas para NeuN se da en puntos muy tempranos y desciende dramáticamente en unos pocos días. Por tanto, la mayoría de células son eliminadas antes de que hayan establecido conexiones con el área CA3 o recibido estímulos dendríticos del córtex entorrinal. El BDNF parece constituir uno de los factores de supervivencia principales.

El **comienzo del desarrollo dendrítico** tras la salida del ciclo celular es bastante variable. Sin embargo, una vez que se ha iniciado parece seguir un curso temporal bastante fijo. En el hipocampo adulto, aproximadamente después de una semana de la diferenciación, pueden verse las nuevas neuronas extendiendo sus dendritas apicales a la capa molecular. Estas nuevas células envían sus axones al área CA3, donde establecen sinapsis adecuadas. Los axones de las nuevas neuronas forman parte del tracto de fibras musgosas, cuyo alto nivel de plasticidad se conoce hace mucho, pero no había sido relacionado con la neurogénesis adulta. Sin embargo, ahora se sabe que la plasticidad neuronal que caracteriza al tracto de fibras musgosas depende de las nuevas neuronas.

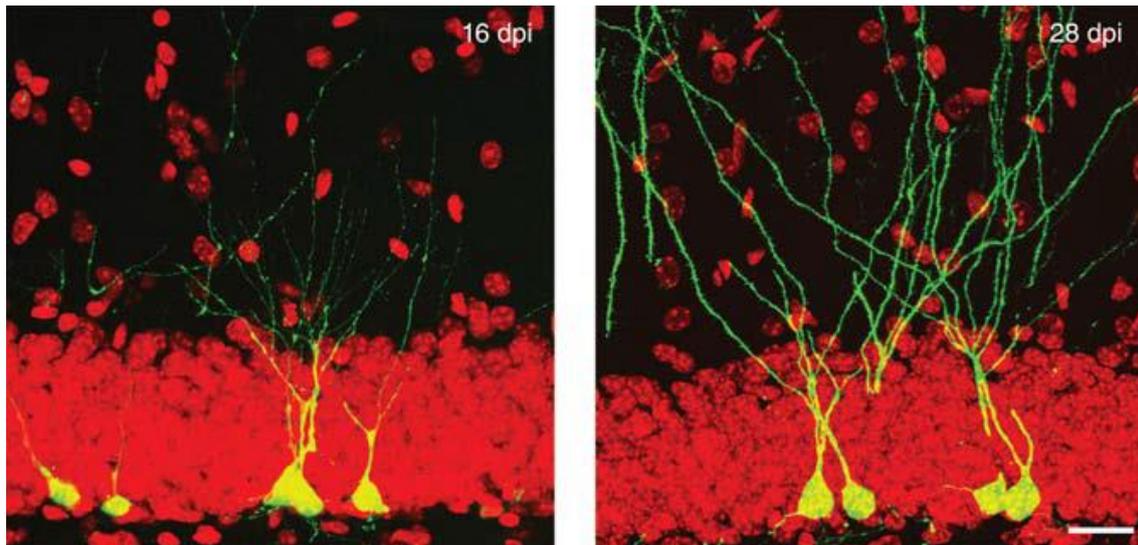
La principal entrada sináptica para las nuevas células en esta etapa es todavía GABAérgica, y se mantiene en su forma excitadora. Según distintos estudios, la acción del **GABA** dirige la maduración neuronal y la integración sináptica de estas células. El GABA cambia a su función inhibitoria sólo cuando se haya establecido el suficiente contacto glutamatérgico y las células hayan comenzado a desarrollar su propio fenotipo neurotransmisor de glutamato [3, 8].

Cuantitativamente, la mayor parte de la regulación ocurre en esta etapa. Esto se sabe porque la proliferación celular genera un superávit de nuevas neuronas, y solamente una muy pequeña proporción de ellas sobrevive tras la fase de supervivencia temprana. Además, al parecer, los estímulos que controlan la fase de expansión son bastante menos específicos que los que regulan la fase de supervivencia, la cual se ve afectada por factores más relacionados con la función del hipocampo. Las investigaciones apuntan a que las células que han sobrevivido las dos primeras semanas permanecerán estables y persistentemente integradas en la red del GD durante mucho tiempo. Tras superar este punto, únicamente ocurrirán pequeños cambios en el número de células. De esta observación se deriva la consecuencia de que la neurogénesis adulta contribuye al crecimiento del GD y no reemplaza células viejas. Un estudio basado en el rastreo del linaje genético sugirió que, en ratones, aproximadamente el 30% de las células granulares se generaban tras el nacimiento y durante la edad adulta [26]. Esta cifra está cerca de la fracción de recambio estimada en el hipocampo humano [27].

### C. Fase de maduración post-mitótica

Esta fase está asociada con el establecimiento de conexiones funcionales, el crecimiento de axones, dendritas y espinas dendríticas, así como con la formación de sinapsis. Ya sabemos que las corrientes de despolarización GABA son necesarias para permitir la formación de sinapsis glutamatérgicas. El tiempo exacto de maduración depende de la actividad de los circuitos locales.

Los detalles del **desarrollo morfológico** han sido ampliamente investigados marcando una célula proliferante con un retrovirus que expresa GFP (*green fluorescent protein*) (Figura 5). Gracias a estos experimentos, sabemos que la elongación axonal precede a la formación de las espinas dendríticas y ambas están orquestadas de una manera precisa y compleja. Aunque el contacto axonal con la región CA3 se produce aproximadamente días después del marcaje de las células proliferativas, las primeras espinas no aparecen hasta casi una semana después. Para contactar con las células diana de la CA3, los axones de las nuevas neuronas compiten con las sinapsis ya existentes en los “botones” de fibras musgosas [8, 28].



**Figura 5. Desarrollo dendrítico de las nuevas neuronas en el giro dentado.** Las células precursoras proliferantes de la ZSG fueron marcadas con un retrovirus que expresa GFP y analizadas en puntos de tiempo posteriores. En esta imagen, las nuevas células granulares positivas a GFP son vistas aproximadamente a las dos semanas (16 días tras la inyección, izquierda) y a las 4 semanas (28 días tras la inyección, derecha). Durante la fase de maduración post-mitótica temprana, las células alcanzan la morfología completa de las células granulares hipocámpales. Hay que destacar que las células pueden mostrar un ritmo ligeramente diferente de maduración. Tras 4 semanas, muchas células han extendido su árbol dendrítico a lo largo de la capa molecular. Pueden apreciarse ya las primeras espinas dendríticas. Barra de escala: 15  $\mu$ m (Tomado de *Neurogenesis in the adult hippocampus*, Kempermann et al) [8]

Funcionalmente, las células progresan de una etapa caracterizada por alta resistencia a las entradas sinápticas hasta alcanzar las propiedades normales de membrana de las células granulares maduras.

#### D. Fase de maduración tardía

El conocimiento actual sobre los cambios adaptativos que ocurren en el desarrollo neuronal tardío de la neurogénesis adulta es escaso. Se trata de una etapa de puesta a punto. El periodo de expresión de calretinina dura entre tres y cuatro semanas, coincidiendo aproximadamente con el patrón temporal de la maduración dendrítica. Presumiblemente, tras la integración estructural completa en la red existente, las nuevas células transforman su proteína de unión a calcio de calretinina a **calbindina** [30]. Aun así, las nuevas neuronas todavía tardarán varias semanas más en convertirse indistinguibles electrofisiológicamente de sus vecinas más antiguas.

Una vez que las sinapsis glutamatérgicas han sido establecidas, las nuevas neuronas pasan por una fase de aumento de la **plasticidad sináptica**. El límite para inducir potenciación a largo plazo en las neuronas inmaduras es más bajo que en las células granulares maduras. Este período dura entre mes y mes y medio desde que las células fueron generadas. Algunas teorías sobre la función potencial de las nuevas células granulares se basan en este hecho, argumentando que estas propiedades plásticas diferentes ayudan al GD a codificar la información temporal en recuerdos para ser almacenados. Alternativamente, la plasticidad aumentada puede que sirva para facilitar la integración de las nuevas células para alcanzar cambios a largo plazo en la red.

Posiblemente ambas ideas sean correctas, y una función específica transitoria prepara el terreno para una función específica a largo plazo [8].

## 4. REGULACIÓN DE LA NEUROGÉNESIS ADULTA Y FACTORES QUE INFLUYEN EN ELLA

Al parecer, los mecanismos que regulan la neurogénesis, tanto en la ZSG del GD como en la ZSV del bulbo olfatorio, son similares a los del desarrollo. Las investigaciones indican que el microambiente que regula la neurogénesis durante el desarrollo embrionario y postnatal se conserva en el cerebro adulto.

Cuantitativamente, la regulación de la neurogénesis adulta en el hipocampo ocurre principalmente en la fase de supervivencia de las nuevas células. En un estudio que empleó 30 cepas puras de ratones, se vio que la fase de supervivencia explicaba el 85% de la variedad encontrada en toda la neurogénesis [31]

La neurogénesis adulta hipocampal es un **proceso actividad-dependiente**, durante el cual el comportamiento macroscópico del individuo se traduce en cambios a nivel de redes y sistemas microscópicos, que a su vez afectan al circuito local y humoral y a otros sistemas señalizadores que controlan la neurogénesis adulta. La complejidad de esta plasticidad celular es enorme y apenas comprendida hasta la fecha. Las funciones de las nuevas neuronas, hasta donde resultan en cualquier cambio significativo en la conducta o en la actividad, no pueden separarse de la regulación y viceversa.

En el cerebro adulto, la neurogénesis está regulada de manera positiva o negativa por diversos mecanismos. En dicha regulación participan factores internos y externos. Entre los internos se encuentran la expresión de genes, moléculas, factores de crecimientos, neurotransmisores y hormonas; así como la edad, que se ha visto muy relacionada con la formación de nuevas neuronas. Entre los factores externos podemos mencionar el ejercicio, el entorno y las interacciones sociales, el estrés, la dieta, etc.

### A. Factores internos

#### – Genéticos y moleculares

Conocemos algunos factores genéticos que inducen neurogénesis y morfogénesis embrionaria, como la expresión de los genes *Notch*, *BMP*, *Eph/ephrins* y *Shh*. Estos genes se expresan en diferente grado en las regiones germinativas del cerebro adulto como respuesta a estímulos o lesiones en dicha zona. Así, para que se lleve a cabo la neurogénesis en el cerebro adulto, al igual que en un cerebro en desarrollo, se requieren

diversos factores celulares como son los genes proneurales, las proteínas con homodominios y otras señales aún no del todo conocidas [32].

La red del GD es capaz de regular la neurogénesis a través de los astrocitos locales. Como ya comenté anteriormente, la vía de señalización Wnt juega un papel crucial en la diferenciación neuronal de las células madre neurales. A través de esta vía, la  $\beta$ -catenina actúa como un activador de los factores de transcripción TCF/LEF, que a su vez regulan la expresión de los genes diana de Wnt, que son los factores de transcripción NeuroD1 y Prox1.

NeuroD1 regula la supervivencia y la maduración de las células granulares inmaduras mientras se convierten en neuronas granulares maduras. Mientras que NeuroD1 es expresado tanto en la ZSG como en la ZSV, la expresión de Prox1 está restringida al GD. Prox1 es un factor requerido para la diferenciación neuronal de las nuevas células, pero no es necesario para el mantenimiento y la supervivencia de las neuronas una vez han alcanzado la madurez [3].

#### – Factores de crecimiento

La expresión de diversos factores de crecimiento (como BDNF, IGF-I, FGF-2, EGF, VEGF) implicados en la regulación del destino celular puede determinar el tamaño de la población neuronal o glial, tanto en cerebros en desarrollo como en el cerebro adulto. Estos factores se sobreexpresan en distintos modelos neurodegenerativos en donde participan como factores protectores del daño neuronal o como factores inductores durante la generación y diferenciación de nuevas células que reemplacen a las células lesionadas [33].

La administración intracerebroventricular de **BDNF** ha demostrado aumentar la neurogénesis en el bulbo olfatorio. Además, se sabe que este factor es necesario para mantener la tasa de neurogénesis en el hipocampo de ratones adultos. Por otro lado, la infusión por vía periférica del factor de crecimiento tipo insulínico (**IGF-I**) incrementa la neurogénesis en el hipocampo de ratas adultas. También se ha visto que el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) tienen efectos específicos sobre las CPN *in vivo*. La infusión intracerebroventricular de **FGF-2** incrementa el número de nuevas neuronas en el bulbo olfatorio, mientras que la infusión de **EGF** reduce el número de neuronas que llegan al bulbo olfatorio, pero incrementa el número de astrocitos en éste. Otras observaciones indican que hay un incremento en la neurogénesis de la ZSV y la ZSG tras la administración intracerebroventricular de **VEGF** [32].

Por tanto, se puede concluir que estos factores de crecimiento estimulan la neurogénesis en el cerebro adulto.

## – Neurotransmisores

El neurotransmisor de mayor importancia en el desarrollo de las nuevas neuronas en las etapas adultas de la vida parecer ser el **GABA** (Figura 6). En la fase de célula precursora de la neurogénesis adulta hipocampal, el GABA del ambiente local es liberado por unas interneuronas que expresan parvalbúmina (PV). Este GABA promueve la quiescencia de las células tipo glía radial del GD (células tipo 1) activando la subunidad  $\gamma 2$  de los receptores GABA<sub>A</sub>. Las células tipo 2 expresan receptores funcionales GABA<sub>A</sub> y reciben entradas sinápticas GABAérgicas de las interneuronas hipocampales. La activación de la señalización sináptica GABAérgica parece estar involucrada en la diferenciación de las células tipo 2 en neuronas y en la promoción de la supervivencia temprana [34]. También ha sido bien caracterizado el papel del GABA en el desarrollo neuronal en la ZSV, donde es esencial para regular la proliferación de los precursores [3].

La ausencia de receptores funcionales tipo NMDA por eliminación de genes reduce la supervivencia de las nuevas neuronas a las tres semanas tras su origen. Este descubrimiento muestra el papel del **glutamato** a través de estos receptores en la fase de supervivencia tardía. Así, tanto el GABA como el glutamato son necesarios para la supervivencia celular en la neurogénesis adulta.

Las entradas sinápticas glutamatérgicas a través de los receptores NMDA no afectan a la formación de dendritas de las nuevas neuronas en el GD, pero se ha visto que incrementan la plasticidad sináptica de las nuevas células granulares. Sin embargo, el GABA sí que parece desempeñar un rol importante en el desarrollo del árbol dendrítico [34].

Además del GABA y del glutamato, otros de los sistemas neuromoduladores que tienen efectos en las funciones del hipocampo han demostrado influir en la proliferación y diferenciación de las CMNs y de las CPNs, así como en la maduración de las nuevas neuronas adultas (Figura 6). Entre ellos, el **sistema serotoninérgico (5-HT)** ha sido el más estudiado, en gran parte debido a su relación con la depresión y el estrés. En un estudio se observó que los antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) podrían inducir directamente niveles aumentados de proliferación de las CMNs [35]. En investigaciones posteriores se observó que este efecto se produce principalmente a través del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

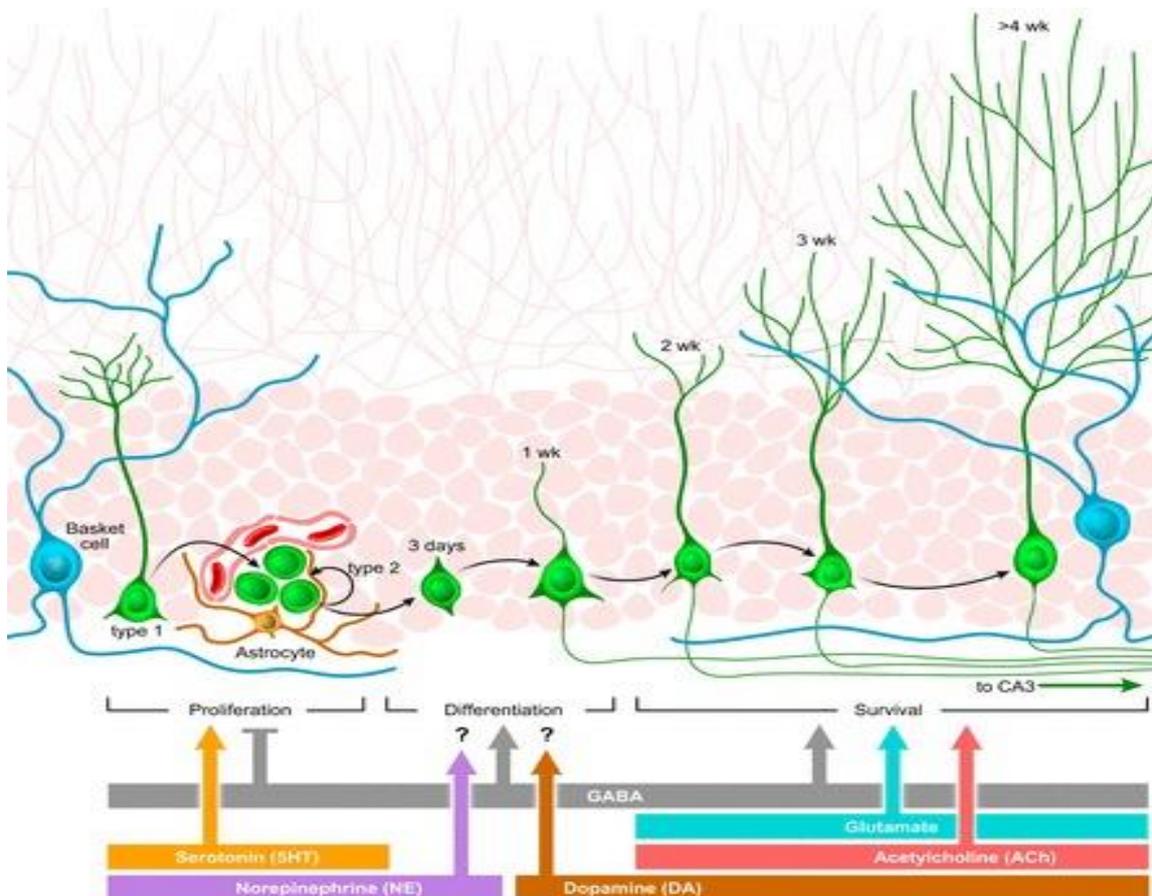
Las fibras serotoninérgicas proyectan al GD desde dos regiones distintas: el núcleo medial del rafe (MR) y el núcleo dorsal del rafe (DR). Las proyecciones del MR proporcionan entradas sinápticas a las distintas interneuronas del hilus y a lo largo de todo el hipocampo. Por otro lado, las proyecciones del DR al GD terminan preferentemente de forma directa en la ZSG. Como consecuencia de ello, parece que la proyección DR está mejor localizada para actuar directamente sobre el proceso de la neurogénesis, mientras que el MR regulará la actividad del circuito local a través de un efecto indirecto mediante interneuronas.

Los efectos de los otros sistemas neurotransmisores en la neurogénesis son menos conocidos hasta la fecha. La **acetilcolina (ACh)** es uno de los mayores candidatos para

una potencial relación, ya que los sistemas colinérgicos tienen una importante relación con el hipocampo y, en particular, con el GD. Depleciones de Ach llevan a una reducción en la neurogénesis; sin embargo, también se ha visto que altas dosis de nicotina auto-administrada también disminuyen la neurogénesis. El receptor  $\alpha 7$ -nAChR ha mostrado ser esencial para la correcta maduración de las nuevas células granulares adultas.

La **norepinefrina (NE)** tiene un impacto importante en el GD, y los escasos estudios sobre su relación con la neurogénesis sugieren que este neurotransmisor es requerido para la neurogénesis normal. Lesiones selectivas en las fibras que proyectan NE disminuyen la neurogénesis considerablemente y aumentos en la NE dan lugar a incremento en la proliferación y supervivencia.

Por último, el **sistema dopaminérgico** también parece tener efectos en la neurogénesis. Según algunos estudios, los receptores D2 están envueltos en la neurogénesis *in vivo* en el GD. Además, se ha observado que la dopamina (DA) puede influir en la potenciación a largo plazo de las neuronas en proceso de maduración, así que es razonable pensar que la DA pudiera afectar al proceso de maduración de las nuevas neuronas también [3].



**Figura 6. Regulación de la neurogénesis por los distintos neurotransmisores.** Cada una de las etapas de la neurogénesis (proliferación, diferenciación y supervivencia) es diana de regulación por los factores locales. El GABA ambiental, que es el primer neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, suprime la proliferación mientras que induce la diferenciación y la supervivencia. El glutamato, el primer neurotransmisor excitador, es necesario también para la supervivencia. Los neurotransmisores moduladores parecen regular diferentes partes del proceso; así, la serotonina induce proliferación, mientras que la acetilcolina es necesaria para la correcta maduración y supervivencia (Tomado de *Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition*, Aimone JB et al) [3].

– Hormonas y relaciones sexuales

Las experiencias sexuales han demostrado incrementar la tasa de neurogénesis adulta en el hipocampo de ratones macho adultos, así como el número de espinas dendríticas en las células granulares del GD de dichos ratones. Hasta la fecha, no ha habido estudios que examinen los efectos de la experiencia sexual en la neurogénesis adulta en ratones hembra, pero hay evidencias de que la exposición a feromonas masculinas estimula la neurogénesis adulta en el GD, así como en el bulbo olfatorio de ratones hembra. Aunque los mecanismos exactos que explican estos efectos se desconocen, muchas líneas de evidencia sugieren la participación de señales hormonales.

Tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* se ha observado una relación entre la experiencia sexual, los niveles de estrógenos y la formación de nuevas neuronas. De las tres formas principales de estrógenos, el **estradiol (E<sub>2</sub>)** es el más potente. E<sub>2</sub> presenta efectos neurotróficos y neuroprotectores dosis-dependientes en todo el cerebro, incluyendo el hipocampo, pero sus efectos en la neurogénesis adulta en esta región varían en función de la especie, el sexo del animal y la duración del tratamiento. Estos efectos pueden influir en uno o en múltiples aspectos de la neurogénesis, alterando la proliferación celular, la diferenciación y/o la maduración de estas nuevas células. En las hembras de muchas especies, el ciclo estral es un modulador potente del comportamiento sexual a través de fluctuaciones periódicas en los niveles de las hormonas reproductivas. Se ha demostrado que las ratas hembra tienen una tasa mayor de proliferación celular en el hipocampo que los machos, pero solo cuando dichas ratas hembra se encuentran en la fase proestro. Por otro lado, se ha visto que la administración exógena de E<sub>2</sub> a ratas hembra incrementa la supervivencia celular, mientras que las inyecciones crónicas de E<sub>2</sub> suprimen la neurogénesis adulta en las mismas.

A diferencia de las hembras, los roedores machos típicamente presentan niveles relativamente estables de hormonas gonadales. Como consecuencia, la experiencia sexual probablemente interacciona con estos niveles para afectar a la neurogénesis adulta de un modo más específico. Los aumentos en la formación de nuevas neuronas en las ratas macho tras las prácticas sexuales seguramente se deban al efecto de los **andrógenos**, incluyendo la testosterona y su metabolito la dihidro-testosterona (DHT).

Parece que estos efectos no influyen en la proliferación, y solamente aumentan la supervivencia celular. En distintos estudios, se ha observado que la castración de ratas macho reduce la supervivencia celular, y que las inyecciones de testosterona y DHT pueden aumentar la supervivencia de las nuevas neuronas en estas ratas adultas castradas en el laboratorio. Estas manipulaciones no indujeron cambios en la proliferación celular. Por otro lado, se ha visto que la exposición repetida a hembras sexualmente receptivas no produce continuamente elevación de los niveles de testosterona; en vez de ello, la testosterona alcanza su pico tras el primer contacto sexual y vuelve a su nivel basal después. Es difícil investigar la necesidad de testosterona en el incremento de la neurogénesis adulta inducida por la práctica sexual, dada la necesidad de la hormona para la propia conducta sexual. Sin embargo, la evidencia disponible indica la posibilidad de que la testosterona no solamente conduzca al

comportamiento sexual, sino que por sí misma también influya en el efecto de estas relaciones sobre la neurogénesis adulta [36].

Otras hormonas sexuales también se han puesto en relación con la neurogénesis. Se ha visto que la **progesterona** induce un aumento de la neurogénesis adulta en ratas macho, mientras que parece disminuirla en las hembras. Por otro lado, las investigaciones muestran que la infusión exógena de **oxitocina** incrementa la proliferación celular en la ZSG, pero no en la ZSV; mientras que la administración tanto de **prolactina** como de **hormona luteinizante (LH)** aumentan la neurogénesis en ambas regiones [36]. Un estudio en ratas mostró que la tasa de neurogénesis se incrementa un 65% durante el embarazo y alcanza su pico máximo justo antes del parto, el cual coincide con los niveles de prolactina [37].

#### – Edad

La edad es seguramente el factor regulador negativo de la neurogénesis más relevante y mejor estudiado. El **envejecimiento** se acompaña de reducciones significativas tanto en la proliferación celular, como en la diferenciación y supervivencia celular. El número de células BrdU<sup>+</sup> disminuye en el GD conforme las ratas y los primates envejecen [38]. Así, con el uso de este marcador para señalar células en división, la proliferación en el GD se vio significativamente reducida en ratas viejas (21 meses) comparado con ratas de mediana edad (6 meses). El número total de nuevas neuronas disminuyó entre ocho y nueve veces desde las ratas de mediana edad hasta las viejas. Además, el descenso en la diferenciación neuronal se compensa con un aumento en la diferenciación glial [39].

También se sabe que el nicho neurogénico cambia con la edad. La microglía y los astrocitos pasan de presentar un predominio de las vías anti-inflamatorias y anti-oxidativas a las vías de señalización pro-inflamatorias.

Las interacciones entre el enriquecimiento ambiental y el ejercicio con el envejecimiento han sido ampliamente estudiadas. Posteriormente explicaré en mayor profundidad la relación entre el ejercicio y la neurogénesis, pero incluso en etapas avanzadas de la vida, cuando la reducción en la neurogénesis y el deterioro cognitivo son más severos, el ejercicio voluntario ha mostrado mitigar muchos de estos déficits [3].

## **B. Factores externos**

### - Estrés

Estamos acostumbrados a hacer frente en nuestro día a día a momentos transitorios de estrés que luego desaparecen. Estos episodios agudos de estrés son con frecuencia positivos y preparan nuestro organismo para sobrellevar los desafíos de la vida diaria. Sin embargo, cuando la respuesta al estrés es inadecuada, excesiva, y/o prolongada, puede dar lugar a condiciones patológicas, como depresión o trastornos de estrés post-

traumático. El estrés excesivo supone un problema importante de salud en la sociedad moderna, en parte debido a su asociación con el deterioro cognitivo y las enfermedades mentales, y se considera un regulador negativo de la reserva cognitiva debido a su capacidad para reducir la plasticidad y el funcionamiento cerebral [40].

El estrés es uno de los factores relacionados con el estilo de vida que con mayor fuerza suprimen la neurogénesis adulta en el hipocampo. En el laboratorio, se pueden emplear varios tipos de factores estresantes para observar los efectos del estrés en la neurogénesis. El estrés agudo se estudia utilizando un único evento estresante (físico, social, dolor, etc.), mientras que en el estrés crónico se emplean múltiples eventos estresantes durante un período de tiempo. A pesar de la variedad en la aplicación de los estímulos estresantes, la consecuencia general es que tanto el estrés agudo como el crónico han demostrado disminuir la neurogénesis adulta, reduciendo la proliferación de los neuroprogenitores y la supervivencia de las nuevas células en el GD. Sin embargo, algunas formas de estrés transitorio, tales como las respuestas a la actividad sexual o un estresante predecible, no afectan a la formación de nuevas neuronas o incluso la aumentan.

La acción del estrés en la neurogénesis adulta se ha relacionado con deterioro de la función cognitiva. Además, se ha observado asociación entre el estrés, la depresión y la reducción de la neurogénesis adulta. El estrés crónico puede llevar a la depresión y la mayoría de modelos animales expuestos a estrés crónico acaban manifestando una conducta similar a la depresión. Así, se ha propuesto que la reducción de la neurogénesis adulta está detrás de la depresión. Numerosas evidencias indican que los efectos sostenidos del estrés en la neurogénesis adulta subyacen a las patologías asociadas con el estrés, y que promover la neurogénesis adulta puede servir para superar estas enfermedades [41].

Los efectos perjudiciales del estrés en la neurogénesis son mediados por los elevados niveles de **glucocorticoides** que se liberan a la sangre durante el estrés por las glándulas adrenales. En distintos estudios, se ha visto que las ratas que recibieron inyecciones subcutáneas de corticosterona mostraron una reducción significativa en el número de células proliferantes en el GD. En estos animales, la adrenalectomía llevó a un aumento importante en el número de células proliferantes [3]. Tanto las CMNs, como las CPNs y los neuroblastos son susceptibles de afectarse por los glucocorticoides, ya que todas estas células expresan el receptor glucocorticoide. Además, la microglía expresa también este receptor y se ha observado que el estrés induce cambios en la densidad y morfología de la microglía (Figura 7), así como en los niveles de citoquinas en el hipocampo [41].

### - Ejercicio físico

El mantenimiento de una vida físicamente activa mejora la calidad de vida, ya que promueve un envejecimiento saludable, mejora la función cognitiva y disminuye las probabilidades de padecer demencia. Es más, se ha visto que realizar ejercicio aeróbico moderado durante un año incrementa el volumen del hipocampo y mejora la función de la memoria espacial en población anciana no demente [41, 42].

El ejercicio físico tiene un **claro impacto positivo** en la producción de nuevas neuronas y mejora la memoria en roedores. Los ratones alojados en jaulas con acceso libre a una rueda para correr muestran mayor producción de nuevas neuronas, principalmente debido al aumento de la proliferación de las CPNs al disminuir la duración de su ciclo celular. Además, el ejercicio físico voluntario también incrementa la supervivencia de las nuevas células generadas y promueve la diferenciación neuronal. Sin embargo, la actividad física es también un factor estresante. El ejercicio físico intenso y forzado no tiene efectos en la producción de nuevas neuronas en el hipocampo, seguramente debido al efecto perjudicial del estrés asociado que contrarresta el efecto beneficioso de la actividad física. No obstante, la carrera regular forzada incrementa la neurogénesis adulta y la memoria, a pesar de aumentar los niveles de corticosterona en sangre en ratones. Por tanto, en esta relación entre el estrés y el ejercicio, los efectos beneficiosos del ejercicio normalmente superan a los efectos perjudiciales del estrés y los glucocorticoides. Además, se sabe que el ejercicio simultáneamente incrementa la neurogénesis adulta en el hipocampo y mejora la memoria, lo que sugiere que la neurogénesis adulta, además de otros mecanismos como el aumento de la plasticidad sináptica y la angiogénesis, está detrás de los efectos beneficiosos del ejercicio en la cognición.

El ejercicio físico puede actuar directamente sobre las células de la cascada neurogénica, o indirectamente a través de la microglía (Figura 7). El ejercicio físico incrementa los niveles plasmáticos de  $\beta$ -endorfina, la cual es liberada fundamentalmente por la hipófisis. Hay evidencias de que la actividad física ejerce un efecto directo en la proliferación de los neuroprogenitores hipocampales a través del aumento de los niveles de endorfinas. Por otro lado, los efectos de correr en la neurogénesis están también mediado por cambios en los sistemas glutamatérgicos, en los factores de crecimiento o en la vasculatura. Además, los efectos en la neurogénesis adulta mediados por la actividad física pueden estar relacionados con el **efecto anti-inflamatorio** global del ejercicio en el organismo, que también afecta al SNC [41].

### - Dieta

Los hábitos dietéticos tienen un impacto bien conocido en la longevidad y en el envejecimiento del cerebro en muchas especies, incluidos los humanos. La ingesta calórica es una de las características generales de la dieta que más claramente afecta a las funciones cognitivas. De hecho, la **restricción calórica (RC)** tiene un efecto positivo

en la cognición y protege del deterioro del funcionamiento cerebral relacionado con el envejecimiento, mientras que las **dietas ricas en grasas (DRG)** tienen el efecto contrario. Además, algunos componentes específicos de la dieta influyen también de forma importante en la reserva cognitiva, como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, que son esenciales para la correcta función neuronal y presentan un efecto anti-inflamatorio. En general, las dietas basadas en un alto consumo de frutas, vegetales, pescado, nueces y legumbres, y una ingesta baja en carne, grasas y dulces, proporcionan una gran protección frente al deterioro cognitivo.

La dieta afecta a la neurogénesis adulta en el hipocampo y a la memoria. La RC potencia la producción de nuevas neuronas en el hipocampo, mientras que la DRG reduce la neurogénesis adulta. El mecanismo exacto por el que actúan es todavía desconocido, se ha visto que la RC aumenta o no tiene efecto sobre la proliferación celular e incrementa la supervivencia celular en el GD. Por su parte, la DRG disminuye o no tiene efecto sobre la proliferación celular, aumenta la apoptosis y disminuye la supervivencia celular en el GD.

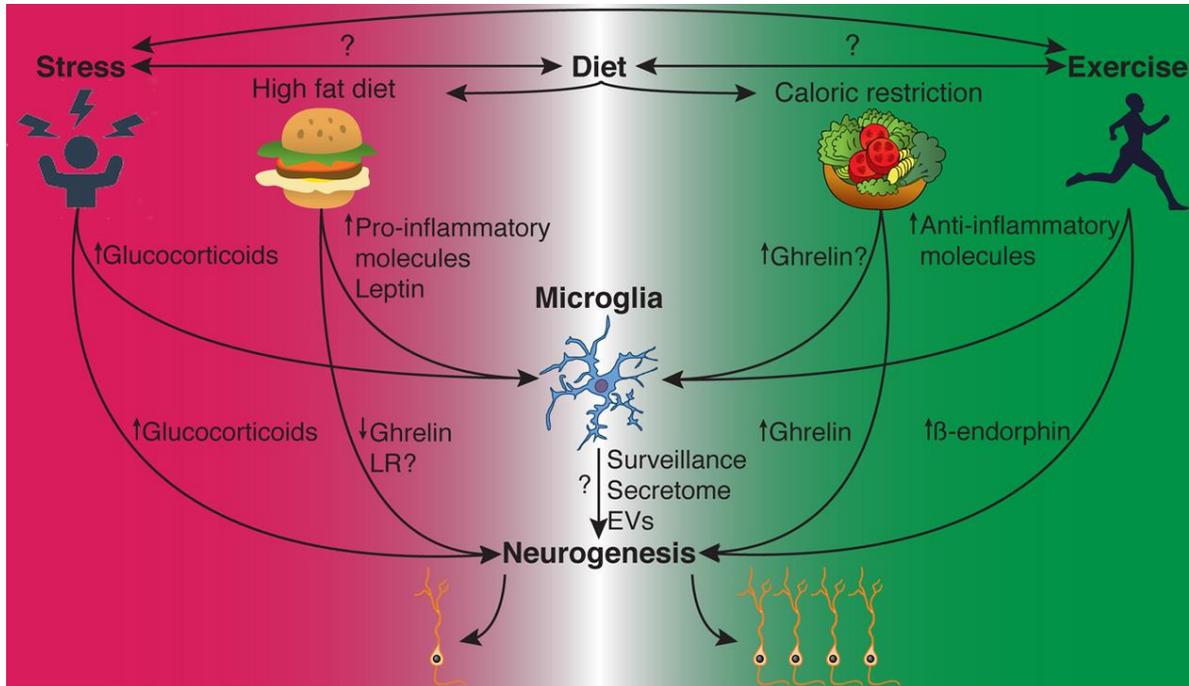
El contenido de la dieta también influye en la neurogénesis. Los roedores alimentados mediante dietas ricas en **ácidos grasos omega-3** mostraron aumento de la proliferación y de la supervivencia de las nuevas células generadas. Además, los **polifenoles**, como los flavonoides del té verde, la curcumina del curry, o el resveratrol presente en las uvas rojas, potencian la neurogénesis adulta.

Los cambios inducidos en la neurogénesis adulta tanto por la RC como por la DRG parecen incrementar y reducir la memoria, respectivamente, lo que sugiere que la dieta regula la función cognitiva al menos parcialmente a través de sus efectos en la neurogénesis adulta. La dieta modula la neurogénesis directamente mediante liberación de factores solubles vía local o sistémica, e indirectamente a través de la microglía.

Una molécula importante en la regulación de la neurogénesis por la dieta es la **Ghrelina**, la llamada “hormona del hambre”. Esta hormona estimula el apetito y también se sabe que media en el efecto beneficioso de la restricción calórica sobre la neurogénesis. La Ghrelina es liberada por el estómago vacío, lo que lleva a fluctuaciones diarias en sus niveles plasmáticos: aumentando antes y disminuyendo después de las comidas. Se secreta a la circulación y cruza la barrera hemato-encefálica, pero también se sintetiza en algunas regiones del cerebro. La Ghrelina puede ejercer un efecto directo sobre las células del nicho neurogénico, las cuales expresan el receptor de Ghrelina, o un efecto indirecto en la neurogénesis mediante el incremento de los niveles de IGF-1. Otra molécula que parece importante es la **leptina**, la cual es secretada por los adipocitos y las células de la mucosa gástrica al torrente sanguíneo, actuando a nivel del hipotálamo para inducir saciedad. Esta hormona aumenta con la DRG y disminuye tras periodos prolongados de RC.

La dieta también influye en la función de la microglía (Figura 7), lo que conduce a cambios en las interacciones que ocurren en el nicho neurogénico. La DRG induce un incremento en la densidad tanto de microglía como de células apoptóticas en el GD, lo

que indica un efecto perjudicial sobre la supervivencia de las nuevas células. Por otro lado, un complemento dietético rico en polifenoles combinando arándanos, extracto de té verde, carnosina y vitamina D3, reduce el número de células microgliales que expresan el CMH-II, mientras que también aumenta la neurogénesis adulta hipocampal y mejora la memoria en el GD de ratas viejas [41].



**Figura 7. Efectos de los estilos de vida (estrés, dieta y ejercicio) en la microglía y en la neurogénesis.** Los estilos de vida afectan a la neurogénesis adulta en el hipocampo: el estrés y las dietas ricas en grasas son perjudiciales (fondo rojo), mientras que la restricción calórica y el ejercicio físico resultan beneficiosos (fondo verde). Estos efectos están mediados directa o indirectamente por glucocorticoides, grelina, leptina y resistencia a la leptina (LR), y  $\beta$ -endorfina. El estrés, la dieta y el ejercicio también afectan a la función de la microglía, la cual puede a su vez alterar la neurogénesis. (Tomado de *Lifestyle shapes the dialogue between environment, microglia and adult neurogenesis*; Valero J., Paris I., Sierra A.) [41].

### - Entorno e interacciones sociales

El **enriquecimiento ambiental** (EA) se puede definir como aquel entorno que proporciona estimulación sensorial, social y motora. Para los ratones, podemos simular este ambiente mediante un amplio recinto con túneles, cobertizos, juguetes, ruedas para correr y otros animales para interactuar (Figura 8).

Uno de los primeros estudios en demostrar el impacto del EA en la neurogénesis adulta en el hipocampo marcaba a las nuevas células con BrdU en ratones que vivían en un entorno enriquecido (EE) durante 40 días. Los investigadores descubrieron que había un pequeño pero significativo aumento en el número de células BrdU que sobrevivían cuando mataban a los animales 4 semanas más tarde. En un esfuerzo para determinar los efectos a largo plazo del EE, ratones de 10 meses de edad fueron emplazados en un EE durante aproximadamente la mitad de sus vidas (10 meses). El número de células proliferantes aumentó, así como la diferenciación neuronal de las nuevas células. Las

células marcadas 4 semanas antes de morir presentaban una tendencia a diferenciarse en neuronas 5 veces mayor en ratones que habitaban en un EE comparado con aquellos ratones que vivían en una jaula normal.

En otros estudios, se ha visto también este efecto beneficioso del EA sobre la neurogénesis adulta en el hipocampo, y, en general, parece que el EA tiene una mayor influencia sobre la diferenciación y supervivencia neuronal que sobre la proliferación celular. Se sabe que vivir en un EE durante 4 semanas está asociado con incrementos en el nivel de neurotrofinas y factores de crecimiento, incluidos el VEGF y el BDNF, en el hipocampo de roedores [3].



**Figura 8. Enriquecimiento ambiental.** Esta imagen nos sirve para hacernos una idea de cómo se proporciona a los ratones el enriquecimiento ambiental en un laboratorio (Foto tomada en el laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, cortesía de Noemí Rueda Revilla)

La **experiencia sexual** incrementa la neurogénesis (Figura 9), a pesar de que también da lugar a un aumento en los niveles plasmáticos de glucocorticoides. Los aspectos gratificantes de la actividad sexual pueden explicar el mecanismo por el cual el sexo afecta a la neurogénesis adulta. La liberación de opiodes, oxitocina, dopamina y serotonina suele acompañar a las actividades gratificantes. Tanto la dopamina como la serotonina han demostrado presentar efectos positivos sobre la neurogénesis adulta. Por otro lado, la oxitocina puede contrarrestar los efectos de los glucocorticoides a través de la regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) [36].

La **competición por los recursos y el territorio** puede dar lugar a conductas agonistas en dos tipos diferentes de animales. Una rata macho establecerá su territorio cuando se le

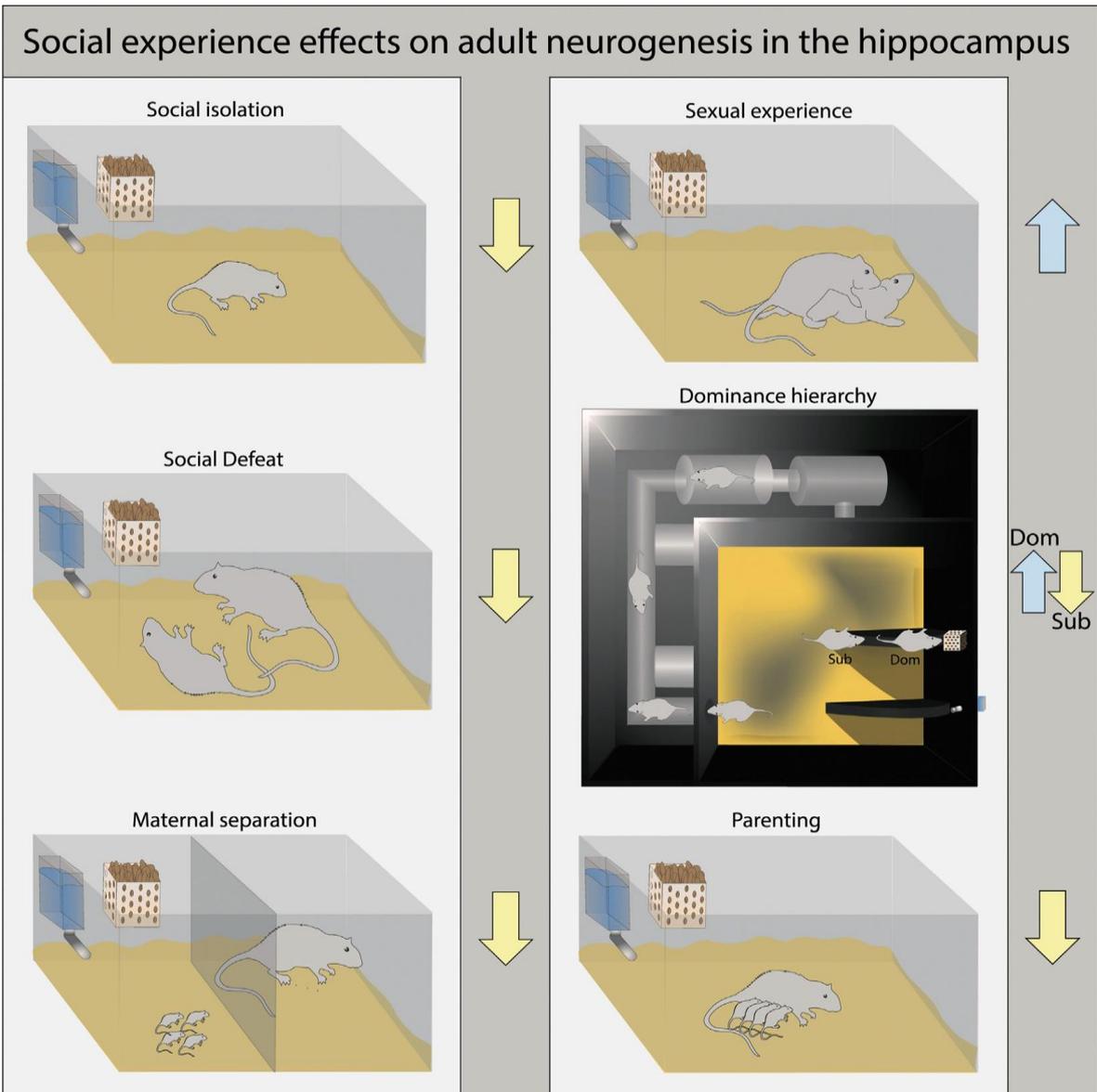
da suficiente espacio para vivir, sobre todo en presencia de olores femeninos y tras la experiencia sexual. Esto puede ser reproducido en el laboratorio a través del modelo residente-intruso, en el cual un animal desconocido se introduce en la jaula de un residente territorial y es atacado posteriormente. Se ha visto que el estrés inducido por la derrota social tiene efectos negativos en la proliferación celular y en la neurogénesis en el GD de musarañas, roedores (Figura 9) y monos machos. Cuando una musaraña subordinada es derrotada por su congénere dominante en una relación establecida de dominancia-subordinación, el subordinado no sólo experimenta estrés psicológico, sino también estrés psicosocial de forma persistente, lo que induce que se encuentre en un constante estado de excitación en presencia del macho dominante. Este modelo residente-intruso ha mostrado incrementar los niveles de glucocorticoides circulantes a través de la activación del eje HHA. En general, las distintas investigaciones sugieren que las experiencias agresivas y amenazantes entre congéneres inhiben la proliferación celular en el GD de los mamíferos [36].

Otro tipo de estrés ambiental que se sabe que inhibe la producción de nuevas neuronas es el **aislamiento social** (Figura 9), en el que los animales se sacan del grupo y se alojan individualmente. En ratas adolescentes, entre cuatro y ocho semanas de aislamiento social durante el periodo del destete reducen significativamente la proliferación celular y la supervivencia de las nuevas neuronas comparado con sus homólogas alojadas en grupo durante esta misma etapa. Sin embargo, se observó que el descenso en la proliferación celular tras las cuatro semanas de aislamiento social se recuperaba viviendo en grupo durante las cuatro semanas siguientes. En ratas adultas, el aislamiento social ha mostrado contrarrestar el incremento en la producción de nuevas neuronas consecuencia de los reguladores positivos de la neurogénesis, como el ejercicio físico. Mientras que para la mayoría de especies el aislamiento social es un acontecimiento relativamente raro, en humanos puede tener importantes implicaciones para aquellas personas que están en prisión o confinadas de forma solitaria.

Al igual que el aislamiento social, los modelos de **separación materna** nos permiten investigar tanto los efectos inmediatos como a largo plazo del estrés de privación social en la proliferación celular y en la neurogénesis adulta. Las ratas sujetas a separación materna durante 24 horas en el tercer día postnatal mostraron niveles reducidos de proliferación, supervivencia celular y diferenciación neuronal en el GD semanas más tarde (Figura 9). Además, en las ratas adultas se vio una disminución en las nuevas células en el GD tras experimentar tres horas de separación materna diaria comenzando en el primer día postnatal, comparado a sus homólogas que experimentaron sólo 15 minutos diarios de separación materna durante el mismo periodo de tiempo. Aunque estas ratas presentaron supresión persistente de la proliferación celular en la edad adulta, no se observaron cambios en los niveles basales de corticosterona. Esta información nos lleva a la idea de que los traumas en la vida temprana pueden ser suficientes para inducir consecuencias a largo plazo en la capacidad del cerebro adulto para generar nuevas neuronas.

Las **jerarquías sociales** también parecen influir en la neurogénesis (Figura 9). Se ha visto que las ratas subordinadas tienen niveles más altos de corticosterona que las dominantes. Las ratas subordinadas muestran una disminución en la actividad global y sexual y en las conductas sociales, y un aumento en las respuestas defensivas al macho dominante. Además, las subordinadas presentan un incremento en el tamaño relativo de las glándulas adrenales y el bazo, y una reducción en el tamaño del timo y de los testículos en comparación con las dominantes. En otro estudio, no se observaron diferencias en la neurogénesis adulta entre las ratas subordinadas y las ratas de las jaulas control. Esto indica que lo que marca la diferencia entre la posición social dominante y subordinada es el incremento de la neurogénesis en las ratas dominantes más que la supuesta reducción en las subordinadas. En ausencia de estrés agudo, la conducta defensiva en las subordinadas no es suficiente para suprimir la neurogénesis adulta. Finalmente, esta relación puede explicarse mediante los aspectos gratificantes asociados a la dominancia social, la cual pone en marcha los mismos sistemas gratificantes que la actividad sexual y el ejercicio voluntario, tales como la liberación de opioides, oxitocina, dopamina y serotonina.

La **maternidad** representa una conducta social muy compleja que se acompaña de importantes cambios hormonales. En ratas hembra se ha visto que la etapa postparto inhibe la neurogénesis adulta tanto en primerizas como en multíparas (Figura 9). Estos efectos negativos del cuidado maternal en la formación de nuevas neuronas parecen ser debidos a los incrementos en los niveles de corticosterona inducidos por el lactato [43]. Estos descubrimientos son particularmente intrigantes, ya que otros estudios han visto que el cuidado maternal tiene una acción promotora del crecimiento en la densidad de espinas dendríticas en el hipocampo, así como en la corteza prefrontal medial. También parece que los efectos inhibitorios de la maternidad sobre la neurogénesis adulta pueden ser reflejo del incremento en las demandas energéticas necesarias para el comportamiento del cuidador, independientemente del papel del lactato. Las evidencias sugieren que, en las fases tempranas tras el parto, las funciones cognitivas dependientes del hipocampo se reducen, mientras que en fases más tardías el rendimiento en las tareas relacionadas con el hipocampo incluso mejora o al menos no disminuye con respecto a los controles [36].

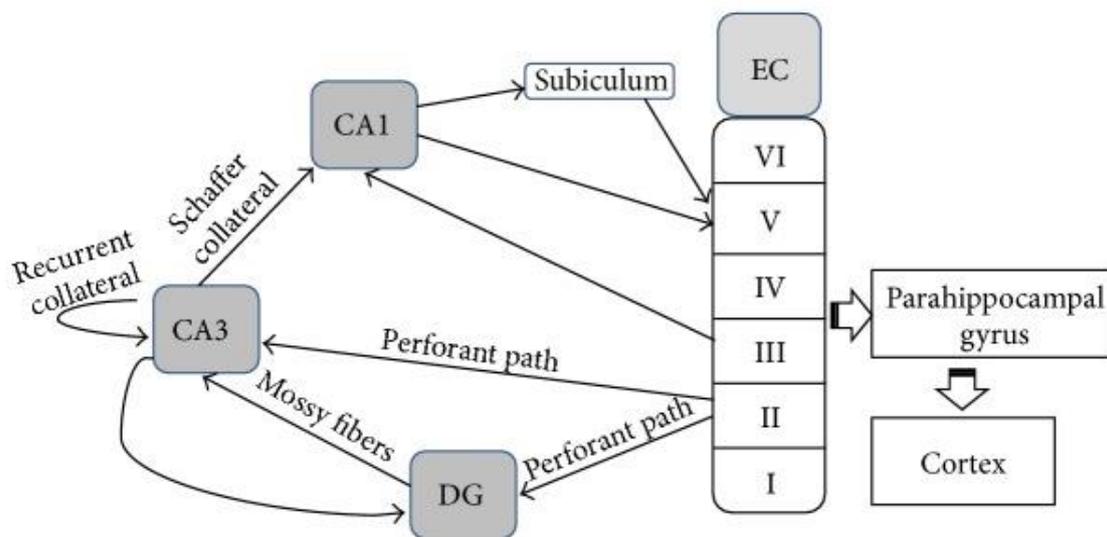


**Figura 9.** Efectos de las interacciones sociales típicas en la neurogénesis adulta en el hipocampo de roedores. Las interacciones con un componente hedónico, como la experiencia sexual y el vivir como un dominante dentro de la jerarquía social, estimulan la neurogénesis adulta. Por otro lado, una variedad de estresantes sociales, incluyendo el aislamiento social, la derrota social y la separación materna, inhiben la neurogénesis adulta. Esto sugiere que la activación de vías gratificantes es responsable de los incrementos en la proliferación celular y en la supervivencia. Sin embargo, una excepción importante a este supuesto puede observarse con la maternidad, la cual tiene un fuerte componente hedónico, pero se asocia con supresión de la neurogénesis adulta (Tomado de *Opendak M, Briones BA, Gould E. Social behavior, hormones and adult neurogenesis*) [36].

## 5. EL PAPEL DE LA NEUROGÉNESIS ADULTA EN LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE

El hipocampo es imprescindible para la adquisición y consolidación de la memoria, así como para la orientación espacial. Se compone de cuatro regiones morfológicamente diferentes: GD, Cornu Ammonis (CA), presubiculum y subiculum. A su vez, el área CA se puede subdividir en otras dos regiones: CA1 y CA3. Distinguimos dos **circuitos sinápticos** clásicos dentro del **hipocampo**, que se conocen como los circuitos trisináptico y

monosináptico (Figura 10). Los axones densos procedentes de las capas II y III del córtex entorrinal (CE) forman la vía perforante, que establece sinapsis glutamatérgicas en las dendritas de las células granulares. Posteriormente, los axones de las células granulares del GD forman el tracto de fibras musgosas, que se proyecta a las células piramidales del área CA3, cuyos axones a su vez constituyen la vía colateral Schaffer que, finalmente, proyecta de nuevo al subiculum y al CE. Siguiendo este circuito principal, la entrada sensorial sináptica inicialmente recibida de otras áreas del cerebro es procesada y consolidada por el hipocampo y devuelta al CE para influir sobre la actividad de todo el cerebro. En cuanto al circuito monosináptico, los axones dispersos del CE se proyectan directamente sobre las regiones CA1 o CA3 [44].



**Figura 10. Anatomía de la red hipocampal.** La imagen muestra las vías monosinápticas y trisinápticas en el hipocampo. La vía monosináptica consiste en proyecciones directas desde el EC hasta el CA1 o CA3, mientras que la vía trisináptica consiste en proyecciones secuenciales desde el EC hasta el DG, y entonces al CA1. EC: entorrinal cortex; DG: dentate gyrus; CA: cornu ammonis. (Tomado de *Involvement of adult hippocampal neurogenesis in learning and forgetting*, Yau Sy, Li A, So KF) [44].

Sabemos que el hipocampo desempeña un papel fundamental en convertir los recuerdos a corto plazo en recuerdos a largo plazo mediante el procesamiento de los nuevos recuerdos y su almacenamiento temporal antes del almacenado permanente en el córtex. En una prueba conductual que mide memoria y aprendizaje espacial, el *Morris water maze (MWM) task*, se ha visto que la vía GD-CA3 interviene en la adquisición y consolidación de este tipo de memoria. Los estudios en animales con lesiones en el GD han demostrado el rol crucial de esta región en la formación de la memoria asociativa y en la discriminación de patrones similares.

Las nuevas neuronas formadas en la edad adulta e integradas en el hipocampo pueden influir en la función global del cerebro, a través de su capacidad para codificar información, así como su capacidad para influir en la conducta de las neuronas maduras sincronizando su activación y la oscilación de los circuitos neuronales. Estas nuevas

neuronas presentan una serie de características que explican su potencial para modificar el circuito hipocampal existente. En primer lugar, las nuevas neuronas son activadas preferentemente por estímulos tales como el aprendizaje espacial. Esto puede ser debido al hecho de que las nuevas neuronas inmaduras presentan un umbral más bajo para la inducción de la potenciación a largo plazo. En segundo lugar, hay una magnificación eficiente de las entradas sinápticas inhibitorias desde las nuevas neuronas originadas en la edad adulta hasta el circuito neuronal local a través de la conexión entre las fibras musgosas y las neuronas piramidales del CA, donde cada nueva neurona puede contactar con entre 11 y 15 neuronas piramidales a través de las fibras musgosas. Además, una nueva neurona es capaz de inervar decenas de interneuronas, las cuales a su vez inhibirán cientos de células granulares maduras del DG. La inervación de las células musgosas en el hilus del hipocampo permite a las nuevas células granulares estimular contralateralmente muchas células granulares maduras. En tercer lugar, las nuevas células granulares pueden competir por el contacto sináptico con sus células diana y formar sinapsis con los botones existentes. En resumen, una pequeña población de nuevas neuronas puede afectar a la función global del hipocampo y, por tanto, tener efectos importantes en la memoria y el aprendizaje [44].

### **A. Correlación entre la neurogénesis hipocampal y el aprendizaje y la memoria**

La estrategia inicial adoptada para revelar la potencial relación entre la neurogénesis adulta en el hipocampo y la memoria fue el análisis de sus coincidencias, ya sea manipulando la neurogénesis adulta para detectar cambios en la conducta o mediante la realización de tareas de comportamiento para evaluar los cambios en la neurogénesis. La mayoría de las investigaciones han favorecido la idea de que la promoción o supresión de la neurogénesis hipocampal se corresponde con mejoras o deterioros en el rendimiento de la memoria y el aprendizaje, respectivamente.

En distintos estudios, estimulando la neurogénesis hipocampal, ya sea mediante el ejercicio físico, el entorno enriquecido u otros factores reguladores positivos, se ha visto que los incrementos en la neurogénesis en ratas y ratones están fuertemente asociados con mejoras en la memoria y el aprendizaje en tareas que incluyen el condicionamiento del miedo, la evitación pasiva asociativa y el MWM.

Por su parte, una amplia variedad de factores reguladores negativos de la neurogénesis deteriora la memoria y el aprendizaje. Como un ejemplo, la lesión quirúrgica de la vía colinérgica septo-hipocampal reduce la neurogénesis adulta en el hipocampo y disminuye significativamente el aprendizaje espacial en un modelo de memoria referencial. La exposición de ratas a estrés postnatal da lugar a reducción de la neurogénesis acompañada de empeoramiento de la memoria de referencia en el MWM. Además, la disminución de los niveles de corticosterona mediante adrenalectomía tiene el efecto contrario en ratas adultas.

La exploración del entorno podría activar predominantemente a las nuevas neuronas adultas en comparación con las neuronas maduras. Esto implica que estas nuevas neuronas están involucradas preferentemente en el procesamiento de la nueva información [44].

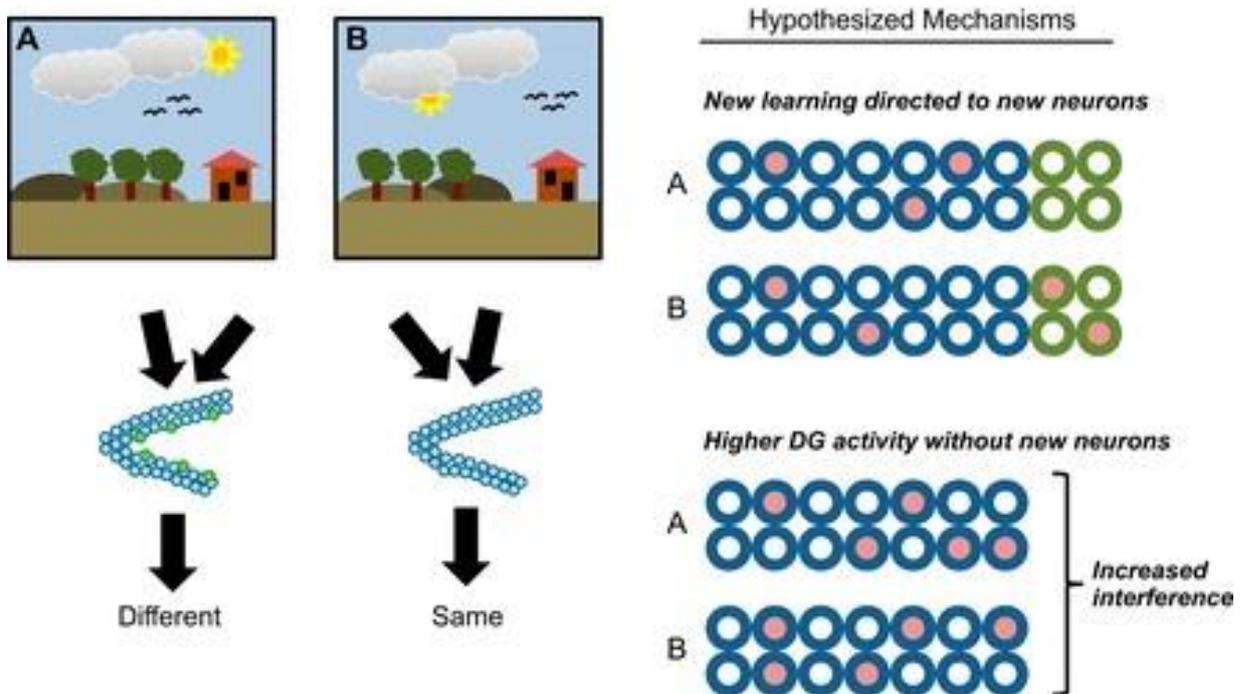
Con el objetivo de obtener mayor evidencia del rol de la neurogénesis en el aprendizaje y la memoria, se han empleado tres estrategias diferentes con el mismo objetivo de eliminar específicamente las CPNs: aplicación de agentes anti-mitóticos, irradiación X y manipulaciones genéticas. Las conclusiones obtenidas por los distintos grupos difieren en ocasiones. Por ejemplo, el compromiso en el condicionamiento del miedo contextual tras suprimir la neurogénesis adulta en el hipocampo es observado por algunos, pero no por otros investigadores. Por otro lado, algunos investigadores sugieren que el aprendizaje espacial y la memoria se ven perjudicados, pero otros no. Estas discrepancias probablemente se deben a las diferencias en las especies de animales, cargas genéticas, test de comportamiento, así como a la duración, intensidad y eficiencia de los métodos empleados para bloquear la neurogénesis [45].

## **B. Separación de patrones**

Como una puerta para la entrada de información al hipocampo donde los recuerdos son retenidos en redes asociativas, el GD parece ser la estructura central que permite la separación de patrones. Esta es la función que ha sido más asociada con la neurogénesis adulta. En general, podemos describir la separación de patrones como un proceso que ocurre en un circuito neuronal, cuyas salidas son menos similares, o se solapan menos, que sus estímulos de entrada. En el GD, la separación de patrones ocurre cuando estímulos altamente similares son procesados como recuerdos diferentes en la red hipocampal. El GD comprende entre cinco y diez veces más neuronas en comparación con el CE, lo que permite que la información se proyecte a estructuras de orden superior y, por lo tanto, esto intensifica la discriminación del aprendizaje. Además, las células granulares dentadas están con frecuencia inactivas durante los test de conducta, posiblemente debido a la inhibición en feed-back del circuito neuronal realizada por las interneuronas locales. Este patrón de codificación dispersa permite al GD separar las entradas superpuestas y producir una representación diferente de menos neuronas en respuesta a entradas que se asemejan [3, 44].

Esta función de separación de patrones de las nuevas neuronas hipocampales originadas en la edad adulta ha emergido como la base neurobiológica que media la influencia de la neurogénesis adulta hipocampal en el aprendizaje y la memoria. Las antiguas neuronas granulares se necesitan para discriminar contextos relativamente diferentes, mientras que las nuevas neuronas se requieren para la discriminación fina de contextos similares en ratones. Se ha propuesto un cambio funcional de la separación de patrones a ayudar a la finalización de patrones con la edad de las neuronas [46]. Así, la continuación de la neurogénesis en la edad adulta se necesita para distinguir eventos similares y evitar la interferencia en la memoria cuando se forman nuevos recuerdos.

De acuerdo con esta teoría, estudios recientes han demostrado que al abolir la neurogénesis a través de la irradiación se perjudica el rendimiento de los ratones en las tareas conductuales de separación espacial, incluyendo distinguir objetivos contiguos, pero no muy separados [44]. En estos modelos, la neurogénesis reduce la interferencia procesando directamente los nuevos aprendizajes hacia nuevas neuronas (Figura 11), asegurándose así que los nuevos y los viejos recuerdos se codifiquen de forma diferente [3].



**Figura 11. Teoría de la separación de patrones para el GD neurogénico.** *Izquierda:* ilustración del fenómeno cognitivo de la separación de patrones. Dos eventos, caracterizados por objetos y configuraciones altamente similares, pueden ser almacenados como diferentes si la neurogénesis está presente en el GD, mientras que sin neurogénesis los recuerdos serán iguales. *Derecha:* mecanismos potenciales para explicar cómo la neurogénesis puede mejorar la separación de patrones. *Arriba a la derecha:* tener nuevas neuronas disponibles permite que el segundo evento utilice nuevas neuronas en vez de las mismas neuronas antiguas para codificar las diferencias en los contextos. *Abajo a la derecha:* al reducir la neurogénesis se incrementa la actividad base de las células granulares maduras, lo que lleva a mayor interferencia y solapamiento entre las representaciones (Tomado de *Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition*, Aimone JB et al) [3].

### C. Olvido de recuerdos antiguos

Estudios recientes han revelado un nuevo papel de la neurogénesis adulta, promoviendo el olvido de viejos recuerdos. En el proceso de la memoria, los animales pueden necesitar desaprender o inhibir la tarea aprendida modificando el rastro de memoria existente, de forma que los nuevos recuerdos puedan aprenderse y almacenarse más fácilmente. La producción de nuevas neuronas puede modular el circuito hipocampal para formar y almacenar nuevos recuerdos, lo cual requiere la limpieza de los recuerdos antiguos con el objetivo de optimizar el proceso de la memoria y el aprendizaje.

Algunos autores han postulado que defectos en la neurogénesis adulta en el hipocampo pueden prevenir el borrado de los rastros de memoria contextual, lo que consecuentemente resulta en mejoría en la recuperación de la memoria [44]. Ya que la retención de la memoria y la revocación del aprendizaje requieren el recuerdo de la información previamente adquirida, algunos autores han propuesto que el descenso en la neurogénesis puede ayudar a prevenir interferencias entre los recuerdos formados previamente y los nuevos. Por tanto, inhibir la neurogénesis podría potencialmente optimizar la recuperación de la memoria. De hecho, Saxe y sus colegas han observado que demasiada neurogénesis podría ser perjudicial para la memoria de trabajo dependiente del hipocampo, la cual es una forma de memoria a corto plazo que incluye tanto al hipocampo como al córtex prefrontal. Tras la ablación de la neurogénesis mediante bajas dosis de rayos X o modificaciones genéticas, se detectó una mejoría en la memoria de trabajo en el laberinto de brazos radiales [47].

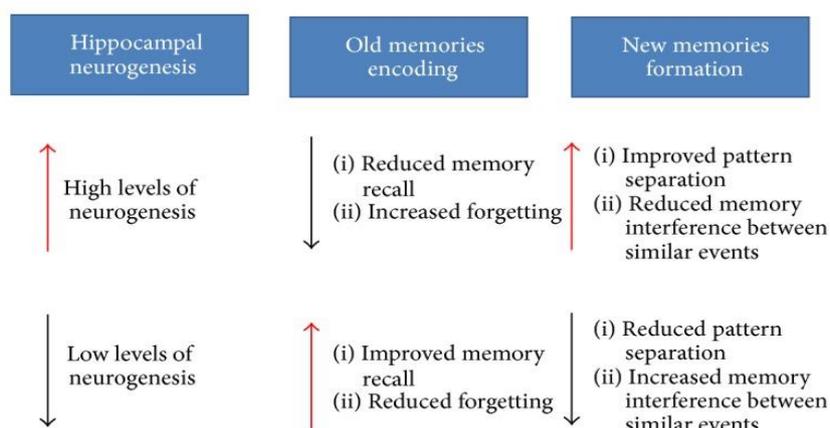
Un estudio mostró que la eliminación de los recuerdos antiguos podría acelerarse mediante la intensificación de la neurogénesis, mientras que la neurogénesis se requiere para la formación de nuevos recuerdos, especialmente en situaciones de mayor actividad del circuito hipocampal. Niveles apropiados de neurogénesis pueden ser ventajosos para que el hipocampo haga el balance entre el almacenaje de recuerdos viejos y la formación de nuevos recuerdos. Una eliminación oportuna de estos recuerdos antiguos mejorará la eficiencia para producir y almacenar nuevos recuerdos dentro de la red del hipocampo [48]. Según esta teoría, la sobre-estimulación de la neurogénesis hipocampal incrementaría la degradación de los recuerdos antiguos y, en consecuencia, resultaría en déficits de memoria.

Así, siguiendo este modelo, es razonable pensar que la supresión de la neurogénesis, a pesar de perjudicar la formación de nuevos recuerdos, facilitaría la preservación y la consolidación de los recuerdos previamente formados. Una investigación mostró que la inhibición de la neurogénesis, a través de la irradiación X, prolongaba el mantenimiento de la potenciación a largo plazo en el GD así como la preservación de los recuerdos antiguos en las tareas de condicionamiento del miedo contextual. Esto sugiere que la retención de la memoria dependiente del hipocampo podría extenderse inhibiendo la neurogénesis.

Los modelos computacionales predicen que codificando nueva información no sólo se remodelarán los circuitos neuronales, sino también las sinapsis débiles que ya han sido establecidas para almacenar viejos recuerdos. El aumento de la neurogénesis con la consiguiente pérdida de recuerdos antiguos puede ser debido al hecho de que las células granulares inmaduras compiten por las conexiones sinápticas con las neuronas maduras. A través del establecimiento de sinapsis preferentemente con los botones terminales existentes, la neurogénesis adulta se promueve y entonces intensifica la competición sináptica, lo que lleva a menores entradas sinápticas sobre las neuronas existentes. Estudios morfológicos previos han mostrado que el aumento de la neurogénesis adulta no cambia el número de sinapsis, pero disminuye la transmisión excitadora a las células granulares maduras debido a las menores sinapsis formadas con

las células granulares maduras. La integración funcional de las nuevas neuronas puede resultar en modificaciones en el circuito que compite con los circuitos previos, contribuyendo al olvido de recuerdos antiguos.

En conclusión, teniendo en cuenta las múltiples investigaciones al respecto, podemos decir que la neurogénesis adulta en el hipocampo funcionaría como un regulador clave en la formación de nuevos recuerdos y en el olvido de los antiguos. La separación de patrones y el olvido inducido por la neurogénesis adulta puede ser el modo por el que normalmente el cerebro aprende y recupera recuerdos. La adición de nuevas neuronas en el hipocampo adulto contribuye no sólo al éxito de la adaptación neuronal al entorno con la separación de patrones y la integración de patrones para formar nuevos recuerdos, sino también a la interferencia para recordar los viejos recuerdos. La neurogénesis adulta en el hipocampo parece servir como un proceso celular normal para el aprendizaje y la consolidación de la memoria. Tanto la producción excesiva como la insuficiente de nuevas neuronas puede conducir a una eliminación patológica de viejos recuerdos o a fallos en la formación de nuevos recuerdos en el hipocampo, respectivamente, interrumpiendo en consecuencia el proceso normal de memoria y almacenaje en el cerebro (Figura 12) [44].

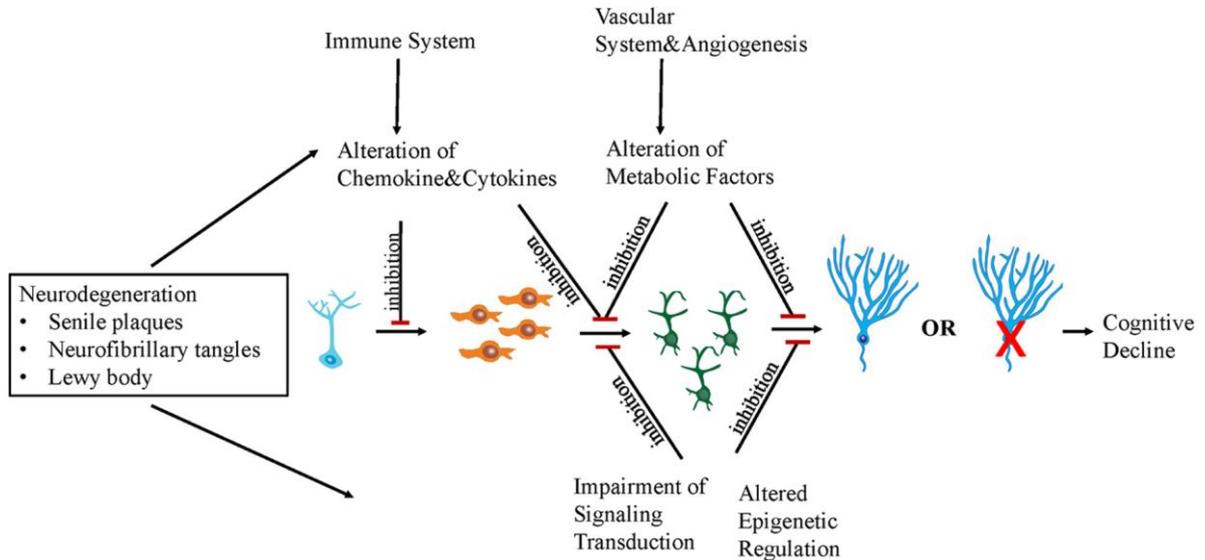


**Figura 12. Influencias potenciales de la neurogénesis adulta en la formación de nuevos recuerdos y en la limpieza de los antiguos** (Tomado de *Involvement of adult hippocampal neurogenesis in learning and forgetting*, Yau SY et al)

## 6. RELACIÓN ENTRE LA NEUROGÉNESIS ADULTA Y DISTINTAS PATOLOGÍAS

Las enfermedades neurodegenerativas se acompañan de alteraciones en la neurogénesis adulta, lo que resulta en pérdida de neuronas existentes y capacidad reducida para la renovación de las CMNs; la función eventual de las nuevas neuronas se compromete o se pierde (Figura 13). La pregunta crucial es cómo las enfermedades neurodegenerativas afectan a la neurogénesis adulta y, a su vez, cómo las alteraciones en la neurogénesis influyen sobre los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades neurodegenerativas. Consideramos cuatro trastornos neurodegenerativos que muestran síntomas relacionados con la disfunción hipocámpica y olfatoria: **Enfermedad**

de Parkinson (EP), **Enfermedad de Alzheimer (EA)**, **enfermedad de Huntington (EH)** y **esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**. Estas son todas enfermedades puramente neurodegenerativas, mientras que por otro lado tenemos la **esquizofrenia**, que es una afección debida fundamentalmente a alteraciones en el neurodesarrollo, pero también asocia un importante componente neurodegenerativo en fases más avanzadas [49].



**Figura 13.** Daños en la neurogénesis que acompañan a las enfermedades neurodegenerativas. El proceso neurodegenerativo afecta negativamente a la neurogénesis adulta debido a la alteración de las quimiocinas y citoquinas, factores metabólicos, y regulación epigenética, así como a la alteración de las señales de transducción. La alteración de las quimiocinas y citoquinas perjudica la auto-renovación y diferenciación de las CMNs. La alteración de los factores metabólicos y los reguladores epigenéticos, y los defectos en las moléculas transductoras de señales, inhiben la proliferación de las células progenitoras y su diferenciación a neuroblastos. Esta reducción en la formación de nuevas neuronas puede contribuir al deterioro cognitivo (Tomado de *Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective*, Horgusluoglu E, Nudelman K et al) [49].

También se ha visto asociación entre otras enfermedades no degenerativas y la neurogénesis adulta. Este es el caso de la **depresión**, así como de los **accidentes cerebrovasculares**.

### A. Trastornos del estado de ánimo

La neurogénesis en el hipocampo juega un papel importante en la regulación del comportamiento emocional. Su relación con los estados de ánimo y, sobre todo, con la depresión se ha puesto de manifiesto por los siguientes motivos:

- El **estrés**, que es capaz de exacerbar la depresión tanto en roedores como humanos, disminuye la proliferación celular en la ZSG e induce muerte celular y contracción dendrítica.
- Los estudios de imagen de resonancia magnética han revelado una reducción volumétrica o **pérdida de neuronas en el hipocampo** de pacientes deprimidos.
- Los **antidepresivos** incrementan el número de progenitores neurales en el hipocampo, y también revierten la reducción en la neurogénesis inducida por el estrés.

- La neurogénesis en el hipocampo se requiere para la actividad de los antidepresivos tipo fluoxetina (ISRS) e imipramina (antidepresivos tricíclicos).

Sin embargo, algunos estudios han obtenido resultados contradictorios. Por ejemplo, algunos efectos conductuales de la fluoxetina son independientes de la neurogénesis en la ZSG, y la ablación directa de la neurogénesis no siempre provoca efectos similares a la depresión. Estas diferencias puede que sean debidas a los factores diversos y dinámicos que regulan la neurogénesis [34].

## **B. Accidentes cerebrovasculares**

Los accidentes cerebrovasculares (ACVs) han sido estudiados en roedores principalmente mediante el uso de dos tipos de modelos animales: **isquemia cerebral global y focal**; estos modelos se inducen a través de la oclusión bilateral de las arterias carótidas comunes o de la oclusión unilateral de la arteria cerebral media, respectivamente. Los estudios han mostrado que tanto la isquemia global como la focal estimulan la proliferación de los progenitores neurales en la ZSG y en la ZSV. Sin embargo, la mayoría de las nuevas células se someten a apoptosis durante las dos primeras semanas tras su origen. Por tanto, aumentar la supervivencia de estas nuevas células puede ser la estrategia clave para promover la neurogénesis tras un ACV.

Los progenitores neurales inducidos por la isquemia en la ZSV no sólo se encuentran en el bulbo olfatorio, sino que también pueden migrar al cuerpo estriado y córtex dañados. Los progenitores de la región periventricular posterior cercana al hipocampo pueden migrar al área CA1 que ha sufrido isquemia. Así, las nuevas células inducidas por los ACVs pueden migrar a las áreas dañadas, probablemente a través de los vasos sanguíneos. Entonces la pregunta que surge es si las células migratorias se desarrollan en las áreas isquémicas y reemplazan a las neuronas muertas para establecer nuevas conexiones. Los investigadores demostraron que las células progenitoras migran a las regiones lesionadas y se diferencian a neuronas maduras estriatales y a neuronas piramidales hipocampales en el área CA1, las cuales se integran al circuito neuronal existente. Sin embargo, el córtex dañado no parece tener un microambiente que apoye la diferenciación e integración de las nuevas células.

En general, los mecanismos envueltos en la neurogénesis inducida por los ACVs incluyen la proliferación de las CMNs y CPNs, la supervivencia de las nuevas células y la migración de los neuroblastos a las áreas afectadas, así como la diferenciación e integración funcional de las nuevas neuronas en estas zonas. Algunos abordajes que promueven o inhiben la neurogénesis adulta se asocian con consecuencias funcionales tras el ictus. Por ejemplo, la administración de eritropoyetina y el trasplante de CMNs, las cuales promueven la neurogénesis tras el ACV, se asocian con mejoría en la recuperación funcional. Un estudio observó que la inhibición de la neurogénesis incrementaba la pérdida de volumen cerebral a las 12 semanas tras la oclusión de la arteria cerebral media distal y empeoraba los déficits neurológicos post-isquémicos durante las primeras 8 semanas; estos déficits se recuperaban a las 12 semanas si se restauraba la

neurogénesis. Estos resultados indican que la neurogénesis inducida por isquemia desempeña un rol positivo en la recuperación funcional tras el ACV, aunque el mecanismo subyacente todavía no está claro [34].

### **C. Enfermedad de Alzheimer**

Los pacientes con EA presentan atrofia hipocampal, deterioro en la memoria y otros trastornos cognitivos, así como déficits olfatorios. Los marcadores neuropatológicos de la EA (ovillos neurofibrilares y placas seniles) aparecen primero en las regiones parahipocampales y se pueden extender a todo el hipocampo. Los ovillos neurofibrilares se producen por la hiperfosforilación y agregación de los microtúbulos neuronales asociados a la proteína tau. Las placas seniles son fundamentalmente depósitos de  $\beta$ -amiloide 1-42 ( $A\beta$  1-42), los cuales son liberados por la proteína precursora de amiloide (APP) mediante  $\beta$  y  $\gamma$  secretasas, y estas  $\gamma$ -secretasas se conocen como presenilinas (PS1 y PS2). Los genes de APP, PS1 y PS2 están involucrados en la EA familiar, y las mutaciones en estos genes pueden incrementar la producción de  $A\beta$ 1-42 [34, 49].

En una investigación se observó que ratones transgénicos con mutaciones en APP y PS1 mostraban daño en la neurogénesis de las ZSG y ZSV a los 2 meses de edad, y tenía lugar antes que la aparición de los depósitos de  $A\beta$  y que la pérdida de memoria. Por tanto, el deterioro en la neurogénesis podría iniciar en parte la neuropatología de la EA. Otro estudio sugirió que el bloqueo doble de PS1 y PS2 aparentemente incrementa la neurogénesis en las fases tempranas del proceso neurodegenerativo, probablemente funcionando como mecanismo de auto-reparación, pero las nuevas células son inducidas a morir en las etapas tardías, lo que resulta finalmente en deterioro de la neurogénesis [34].

Aún no se entiende completamente cómo la neurogénesis hipocampal se ve afectada por la EA. Sin embargo, se sabe que las alteraciones en la fase temprana de la EA, tales como el depósito de  $A\beta$  y la inflamación, perjudican la maduración de las nuevas neuronas e inhiben la neurogénesis en el hipocampo. La acumulación anormal de  $A\beta$  activa la microglía y los astrocitos para secretar más citoquinas inflamatorias (como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), y la EA se ha propuesto como un trastorno inflamatorio crónico del SNC. Los meta-análisis de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre periférica han mostrado elevación significativa de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en estos pacientes, lo que puede ser reflejo de la proliferación activada de las CPNs como un mecanismo compensatorio. El incremento de los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , así como TGF- $\beta$ , inducido por la acumulación en el cerebro de  $A\beta$ , tiene un efecto negativo sobre la proliferación y supervivencia de las CMNs y CPNs, por lo que inhibe la neurogénesis adulta en el hipocampo [49].

Las alteraciones en la neurogénesis relacionadas con la EA pueden deberse al hecho de que los depósitos de  $A\beta$  inducen incrementos en la neurotransmisión GABAérgica o un desequilibrio entre la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica en el hipocampo. Además, la apolipoproteína E4, el mayor factor de riesgo conocido para la EA, inhibe la

neurogénesis hipocampal mediante la alteración de las funciones de las interneuronas GABAérgicas.

En general, las implicaciones de la neurogénesis adulta en la EA siguen sin aclararse. Algunos estudios sugieren que la neurogénesis mejora la función cognitiva en los modelos animales de EA. Sin embargo, otras investigaciones han observado que la neurogénesis en el GD no se asocia con mejoría de la memoria [34].

#### **D. Enfermedad de Parkinson**

Los cuerpos de Lewy representan el marcador neuropatológico de la EP, y se forman principalmente por la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína. Aunque hay algunos resultados contradictorios con respecto a cómo la neurogénesis adulta afecta a los procesos de la EP, algunos estudios en humanos muestran que la proliferación de las CMNs y CPNs en la ZSV está reducida.

Estudios post-mórtem del cerebro humano de paciente con EP y modelos animales transgénicos de EP mostraron que el número de células positivas a EGF y al receptor de EGF se reducía en la ZSV adulta, causando deterioro de la neurogénesis en el bulbo olfatorio asociado con la deafferentación dopaminérgica. La acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en las regiones neurogénicas perjudica la formación de nuevas neuronas tanto en el bulbo olfatorio como en el hipocampo [49]. El tratamiento con el ISRS fluoxetina en la EP aumenta los niveles de factores neurotróficos, tales como BDNF y GDNF, y revierte el deterioro en la neurogénesis hipocampal en modelos de ratones transgénicos con EP [50].

#### **E. Enfermedad de Huntington**

Actualmente, no hay evidencia suficiente de disfunción de la neurogénesis hipocampal en los pacientes con EH. Aunque puede haber migración de las CMNs y de las CPNs al cuerpo estriado que se está degenerando, estas células no se diferencian a neuronas maduras.

En modelos de roedores con EH, se ha observado que hay una reducción en la expresión de NeuroD1 en los progenitores neurales del GD y en la expresión de doblecortina y calretinina en las nuevas neuronas, así como un deterioro de la memoria espacial. NeuroD1 tiene un efecto crucial en la proliferación, diferenciación y maduración de las CPNs; la EH afecta negativamente a la función de NeuroD1. Así, las alteraciones de las proteínas en la patología de la EH pueden perjudicar la neurogénesis adulta efectiva y causar deterioro cognitivo [49].

## F. Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la degeneración de las neuronas motoras. El cultivo de CMNs procedentes de roedores transgénicos con ELA muestra que, en las etapas tardías de la enfermedad, el microambiente perjudica la capacidad funcional de las CMNs. Esta reducción en el número de células proliferativas se produce en la ZSV del bulbo olfatorio y en el GD del hipocampo.

Sin embargo, en etapas tempranas de la ELA, la neurogénesis está preservada y no hay alteraciones en las CMNs. Durante el inicio y la progresión de la enfermedad, se promueve la neurogénesis mediante la proliferación y migración de las CMNs a la médula espinal, aumentando a la vez que avanza la degeneración de las motoneuronas. En esta etapa, modelos de ratones con ELA mostraron incrementos en la expresión de CXCR4, que está directamente asociado con la migración de las CMNs a la médula espinal. El número de CPNs en la ZSV parece aumentar correspondiendo a la progresión de la enfermedad, como un mecanismo compensatorio del proceso neurodegenerativo [49].

## G. Esquizofrenia

La esquizofrenia se asocia con disminución de la neurogénesis adulta mediante la alteración de la proliferación y migración de las CMNs a las ZSG y ZSV. El deterioro cognitivo que aparece en las etapas tardías de la esquizofrenia puede estar relacionado con la reducción en la neurogénesis adulta.

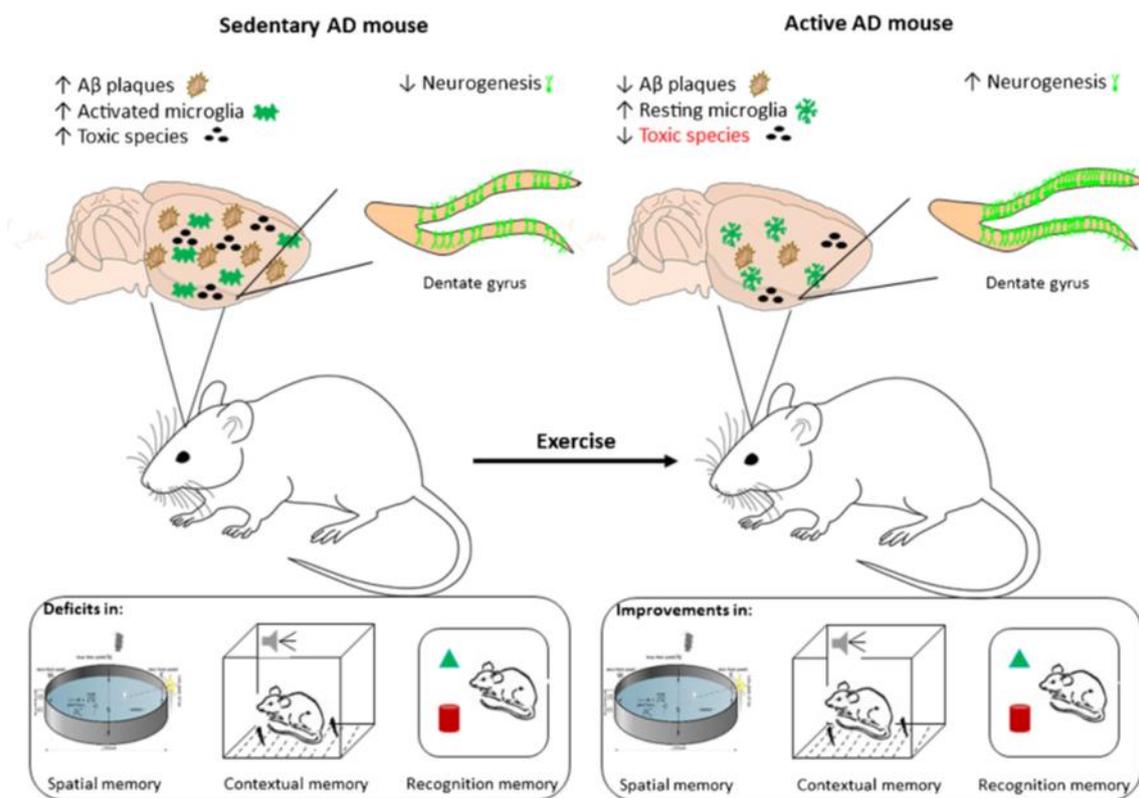
Se han sugerido varios genes candidatos a jugar un papel importante tanto en la neurogénesis adulta como en la esquizofrenia. La vía de señalización **neuregulina (Nrg1)-ERBB**, alterada en la esquizofrenia, normalmente promueve el mantenimiento de las células de la glía radial y su migración al córtex cerebral mediante el movimiento de las células granulares cerebelares, que expresan neuregulina, a lo largo de las fibras de la glía radial, que expresan ErbB4. El otro gen importante significativamente asociado con la esquizofrenia y la neurogénesis adulta es el gen **DISC1** (*disrupted-in schizophrenia 1*), que se ve alterado en la esquizofrenia. Las ratas con alteraciones en este gen mostraron posiciones anormales y afectación de la morfogénesis de las nuevas neuronas en el GD.

Algunos genes, como Wnt, GSK-3 $\beta$  y Reelin, son importantes para el desarrollo y la proliferación neuronal, la determinación del destino celular, la adhesión celular y la migración de las CMNs, y también se sabe que presentan una función alterada en la esquizofrenia. Esto sugiere que hay una fuerte conexión entre la expresión de genes del desarrollo con los mecanismos alterados de la neurogénesis y la esquizofrenia [49].

## 7. NEUROGÉNESIS COMO POSIBLE DIANA TERAPÉUTICA

Actualmente, hay evidencias crecientes en la literatura que destacan la contribución positiva del **ejercicio** en la patología de la EA, mejorando el rendimiento cognitivo, estimulando la neurogénesis adulta en el hipocampo y reduciendo la inflamación en el SNC de modelos de ratones transgénicos con EA (Figura 14).

Sin embargo, es importante tener en cuenta la relevancia de dichos estudios y su extrapolación a la población humana, en particular cuando comparamos roedores sedentarios con humanos sedentarios. Aún quedan muchas preguntas alrededor de las cuestiones clave, como el tiempo óptimo para empezar el ejercicio y la intensidad a la que dichas intervenciones deberían realizarse. A pesar de estas múltiples cuestiones que necesitan debatirse, los estudios preclínicos proporcionan una base amplia para la consideración de adoptar el ejercicio como una intervención no farmacológica en los pacientes humanos con EA [51].



**Figura 14.** Esquema general de los efectos inducidos por el ejercicio en modelos de ratones con EA. El cerebro en esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de placas de Aβ, activación incrementada de las células de la microglía y liberación de citoquinas pro-inflamatorias, quimiocinas y otras moléculas tóxicas. Además, se ha observado reducción significativa en la neurogénesis hipocámpal en varios modelos animales de EA. Los defectos cognitivos se han visto en la memoria espacial, contextual y de reconocimiento, además de otras. Muchos estudios han observado que existe relación entre el ejercicio y la reducción en la patología amiloide y en los defectos cognitivos en modelos ratones de EA. Además, sabemos por investigaciones recientes que el ejercicio inducido incrementa la neurogénesis en el hipocampo y disminuye la activación de la microglía, lo que sugiere que otros efectos anti-inflamatorios pueden suceder en respuesta al ejercicio (Tomado de *Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease*, Ryan SM, Kelly AM) (51).

El descubrimiento de las CMNs endógenas en el cerebro adulto ha traído nuevas esperanzas para reparar las lesiones o enfermedades del cerebro y la médula espinal, a través del **trasplante neuronal** y la **sustitución celular**. Sin embargo, se necesita un mejor conocimiento de los mecanismos de control celular y molecular de las CMNs y CPNs para la activación de la neurogénesis endógena y la reconstrucción de los circuitos neuronales funcionales perdidos debido a las diferentes patologías que pueden afectar al SNC.

Actualmente, todavía hay muchas preguntas que han de ser resueltas antes de la realización de las terapias de sustitución neuronal usando CMNs y CPNs. Aun así, hay que destacar que la terapia potencial de las CMNs y CPNs endógenas podría no limitarse sólo a las áreas del cerebro donde ocurre la neurogénesis adulta, sino que a través del implante de estas células en otras zonas del cerebro dañadas podría conseguirse regeneración neuronal si somos capaces de establecer el microambiente necesario para la neurogénesis.

En el futuro, es posible que el cerebro y la médula espinal dañados puedan ser reparados activando específicamente a las CMNs y CPNs endógenas, que se diferenciarán entonces siguiendo el linaje de las neuronas necesitadas para inducir la regeneración celular en las zonas del SNC lesionadas o enfermas. Futuros estudios deberían centrarse en comprobar el potencial de las CMNs y CPNs en diferentes microambientes locales, así como la compleja interacción entre las señales. Es probable que, en los próximos años, la neurogénesis endógena impulse el avance de la investigación sobre reparación nerviosa [52].

Los riesgos potenciales del trasplante de células madre (como la respuesta inmune alogénica y la formación de tumores) han dificultado el progreso en este campo. Esto ha provocado que el interés cambie para muchos investigadores hacia los **exosomas** liberados por estas células, que son nanovesículas capaces de dirigirse a tipos celulares específicos y de modificar su función transportando proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Los exosomas presentan ventajas que les hacen especialmente adecuados como agentes terapéuticos. Son capaces de cruzar la barrera hemato-encefálica, por lo que pueden alcanzar el cerebro con métodos mínimamente invasivos, como vía intravenosa o nasal. Su contenido puede ser manipulado para adaptarse a necesidades especiales. Las proteínas de membrana expresadas por los exosomas podrían ser diseñadas mediante ingeniería genética para dirigirse de forma más precisa a los tipos celulares, mejorando la especificidad del tratamiento y reduciendo los efectos secundarios. La posibilidad de dirigir exosomas a tipos celulares específicos abriría la puerta a tratamientos dirigidos a los nichos neurogénicos del cerebro adulto [53].

Por otro lado, existen fármacos cuyas indicaciones están bien establecidas para determinadas patologías, pero que además se ha visto que pueden influir en la neurogénesis y, de esa manera, tener efectos positivos en patologías relacionadas con este proceso. Es el caso del **raloxifeno**, que es un modulador selectivo del receptor de estrógenos utilizado para el tratamiento de la osteoporosis y del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Estudios recientes sugieren que la terapia adyuvante con

raloxifeno mejora la función cognitiva y reduce los llamados síntomas negativos en hombres y mujeres con esquizofrenia. En modelos animales, este medicamento incrementa la neurogénesis en el prosencéfalo y estimula la memoria de trabajo y la plasticidad sináptica. En consecuencia, puede reparar las neuronas y sinapsis que se alteran en la esquizofrenia.

El raloxifeno también reduce el estrés oxidativo y la inflamación en el tejido nervioso, que son factores etiológicos importantes en la neuropatología de esta enfermedad. Además, en las mujeres postmenopáusicas, este fármaco disminuye el riesgo de aterosclerosis, diabetes mellitus y ganancia de peso, que son efectos adversos asociados con el tratamiento antipsicótico a largo plazo. Por tanto, podría mejorar tanto la eficacia como la seguridad de los antipsicóticos en la esquizofrenia [54].

Otro fármaco de uso estandarizado en varias enfermedades que ha mostrado tener efectos en la neurogénesis es el **everolimus**, un inmunosupresor que inhibe la vía mTOR empleado en el trasplante de órganos y en algunos tumores. En un estudio se observó que el everolimus podría tener efectos positivos sobre el rendimiento cognitivo, lo cual parece estar relacionado con un incremento en la neurogénesis y el establecimiento de sinapsis en el hipocampo. Este fármaco podría mejorar la función cognitiva o proteger del deterioro cognitivo estimulando la neurogénesis. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en investigaciones previas utilizando **sirolimus**, otro inmunosupresor que también actúa inhibiendo la vía mTOR. En ellas, sirolimus mostró mejorar los déficits en la memoria y el aprendizaje asociados a la edad, y disminuir el deterioro cognitivo en algunos trastornos neurológicos, tales como status epiléptico y EA [55].

## CONCLUSIONES

La neurogénesis en el cerebro adulto es un proceso sumamente complejo, del que todavía nos queda mucho por conocer. Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia científica de su importancia en los procesos de memoria y aprendizaje. Además, un número creciente de estudios ha demostrado la relación entre el deterioro de la neurogénesis adulta y la aparición o el desarrollo de distintas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, lo que nos lleva a pensar en el gran potencial de este proceso como diana terapéutica.

Las células que dan origen a las nuevas neuronas en la edad adulta expresan marcadores de células gliales. Así, una población específica de la glía radial puede dar lugar a precursores neurales, los cuales a su vez originan tanto neuronas como células de la glía. Los nichos neurogénicos son los microambientes locales que permiten y favorecen la neurogénesis, y en el cerebro adulto están representados por la ZSG del hipocampo y por la ZSV del bulbo olfatorio. Tanto la microglía, como los astrocitos y la vasculatura juegan un papel fundamental en la regulación de la neurogénesis.

La neurogénesis adulta se puede dividir en cuatro fases. La primera, fase de proliferación, sirve de expansión para la reserva de células que pueden diferenciarse a

neuronas. Posteriormente, la fase de supervivencia temprana supone la salida del ciclo celular y el inicio del desarrollo dendrítico; la mayor parte de la regulación ocurre en esta etapa. En la tercera fase (maduración post-mitótica) tiene lugar el establecimiento de conexiones funcionales y sinapsis, así como el crecimiento de axones, dendritas y espinas dendríticas. Por último, la fase de maduración tardía es una etapa de puesta a punto, en la que cobran gran importancia la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo.

Entre los factores internos que regulan la neurogénesis se encuentran: genes, factores de crecimiento, neurotransmisores (a destacar el GABA, además de la Ach y la 5-HT1), hormonas (glucocorticoides como importante factor regulador negativo, estradiol y andrógenos) y la edad (probablemente el factor regulador negativo más importante). Como factores externos, no podemos olvidar el importante efecto negativo del estrés, ni el claro impacto positivo en la producción de nuevas neuronas del ejercicio físico. La dieta también influye de manera importante, siendo la RC y los polifenoles reguladores positivos de la neurogénesis, al contrario que las DRGs. Las siguientes formas de entorno e interacciones sociales han demostrado influir en la neurogénesis: el EA, las experiencias sexuales, la competición por los recursos y el territorio, el aislamiento social, la separación materna, las jerarquías sociales y la maternidad.

La promoción o supresión de la neurogénesis hipocampal se corresponde con mejoras o deterioros en el rendimiento de la memoria y el aprendizaje, respectivamente. La neurogénesis adulta en el hipocampo funcionaría como un regulador clave en la formación de nuevos recuerdos y en el olvido de los antiguos. La separación de patrones y el olvido inducido por la neurogénesis puede ser el modo por el que normalmente el cerebro aprende y recupera recuerdos.

Las alteraciones en la neurogénesis adulta parecen participar en la fisiopatología de diversas enfermedades neurodegenerativas, siendo su relación con la EA la que más estudios está suscitando, pero también se está investigando esta asociación en la EP, la ELA y la EH. Algunas enfermedades psiquiátricas, como la depresión y la esquizofrenia, también han mostrado afectar a la neurogénesis en el cerebro adulto. Por otro lado, diferentes hallazgos indican que la neurogénesis inducida por isquemia desempeña un rol positivo en la recuperación funcional tras los ACVs.

Es fundamental para los futuros estudios continuar con la investigación sobre el papel funcional de la neurogénesis en el cerebro humano normal, así como sus alteraciones en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Este tipo de investigaciones tienen un gran potencial para identificar nuevas dianas terapéuticas que puedan revolucionar el manejo de estas patologías que, dada la complejidad del cerebro y la dificultad para acceder a algunas de sus áreas, siguen siendo en gran medida incurables a pesar de décadas de investigaciones intensas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124: 319-35.
2. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-7.
3. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH, et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev.* 2014 Oct; 94(4):991-1026.
4. Cameron HA, Dayer AG. New interneurons in the adult neocortex: small, sparse, but significant? *Biol Psychiatry* 63: 650–655, 2008
5. Kokoeva MV, Yin H, Flier JS. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science* 310: 679–683, 2005.
6. Álvarez-Buylla A, García-Verdugo JM, Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 287-93.
7. Spassky N, Merkle FT, Flames N, Tramontin AD, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J Neurosci* 2005; 25: 10-8.
8. Kempermann G, Song H, Gage FH, et al. Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Sep 1;7(9)
9. Seidenfaden R, Desoeuvre A, Bosio A, Virard I, Cremer H. Glial conversion of SVZ-derived committed neuronal precursors after ectopic grafting into the adult brain. *Mol Cell Neurosci* 32: 187–198, 2006.
10. Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, Gage FH. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 20: 8727–8735, 2000.
11. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308: 1314–1318, 2005.
12. Sierra A, Encinas JM, Deudero JJ, Chancey JH, Enikolopov G, Overstreet-Wadiche LS, Tsirka SE, Maletic-Savatic M. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 7: 483–495, 2010.
13. Olah M, Ping G, De Haas AH, Brouwer N, Meerlo P, Van Der Zee EA, Biber K, Boddeke HW. Enhanced hippocampal neurogenesis in the absence of microglia T cell interaction and microglia activation in the murine running wheel model. *Glia* 57: 1046–1061, 2009.
14. Vukovic J, Colditz MJ, Blackmore DG, Ruitenber MJ, Bartlett PF. Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging. *J Neurosci* 32: 6435–6443, 2012.

15. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nat Genet* 25: 294–297, 2000.
16. Njie EG, Boelen E, Stassen FR, Steinbusch HW, Borchelt DR, Streit WJ. Ex vivo cultures of microglia from young and aged rodent brain reveal age-related changes in microglial function. *Neurobiol Aging* 33: 195.e1–12, 2012.
17. Bachstetter AD, Morganti JM, Jernberg J, Schlunk A, Mitchell SH, Brewster KW, Hudson CE, Cole MJ, Harrison JK, Bickford PC. Fractalkine and CX3CR1 regulate hippocampal neurogenesis in adult and aged rats. *Neurobiol Aging* 32: 2030–2044, 2011.
18. Barkho BZ, Song H, Aimone JB, Smrt RD, Kuwabara T, Nakashima K, Gage FH, Zhao X. Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation. *Stem Cells Dev* 15: 407–421, 2006.
19. Kuwabara T, Hsieh J, Muotri A, Yeo G, Warashina M, Lie DC, Moore L, Nakashima K, Asashima M, Gage FH. Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis. *Nat Neurosci* 12: 1097–1105, 2009.
20. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Desire L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437: 1370–1375, 2005.
21. Cao X, Li LP, Qin XH, Li SJ, Zhang M, Wang Q, Hu HH, Fang YY, Gao YB, Li XW, Sun LR, Xiong WC, Gao TM, Zhu XH. Astrocytic ATP release regulates the proliferation of neural stem cells in the adult hippocampus. *Stem Cells* 31: 1633–1643, 2013.
22. Cao X, Li LP, Wang Q, Wu Q, Hu HH, Zhang M, Fang YY, Zhang J, Li SJ, Xiong WC, Yan HC, Gao YB, Liu JH, Li XW, Sun LR, Zeng YN, Zhu XH, Gao TM. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nature Med* 19: 773–777, 2013.
23. Shetty AK, Hattiangady B, Shetty GA. Stem/progenitor cell proliferation factors FGF-2, IGF-1, and VEGF exhibit early decline during the course of aging in the hippocampus: role of astrocytes. *Glia* 51: 173–186, 2005.
24. Song HJ, Stevens CF, Gage FH. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 438-45.
25. Babu H, Cheung G, Kettenmann H, Palmer TD, Kempermann G. 2007. Enriched monolayer precursor cell cultures from micro-dissected adult mouse dentate gyrus yield functional granule cell-like neurons. *PLoS ONE* 2: e388.
26. Ninkovic J, Mori T, Gotz M. 2007. Distinct modes of neuron addition in adult mouse neurogenesis. *J Neurosci* 27: 10906–10911.
27. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Bostrom E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, et al. 2013. Dynamics of hippocampal.
28. Sun GJ, Sailor KA, Mahmood QA, Chavali N, Christian KM, Song H, Ming GL. 2013. Seamless reconstruction of intact adult-born neurons by serial end-block imaging

reveals complex axonal guidance and development in the adult hippocampus. *J Neurosci* 33: 11400–14011.

29. Toni N, Schinder AF. 2015. Maturation and functional of new granule cells into the adult hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol* doi: 10.1101/cshperspect.a018903.

30. Brandt MD, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G, Reuter K, Bick-Sander A, von der Behrens W, Kempermann G. 2003. Transient calretinin expression defines early postmitotic step of neuronal differentiation in adult hippocampal neurogenesis of mice. *Mol Cell Neurosci* 24: 603–613.

31. Kempermann G, Chesler EJ, Lu L, Williams RW, Gage FH. 2006. Natural variation and genetic covariance in adult hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 103: 780–785.

32. Arias-Carrión O, Olivares-Bañuelos T, Drucker-Colín R. Neurogénesis en el cerebro adulto. *Rev Neurología* 2007; 44: 541 – 50.

33. Kuhn HG, Palmer TD, Fuchs E. Adult neurogenesis: a compensatory mechanism for neuronal damage. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 152-8.

34. Jin X. The role of neurogenesis during development and in the adult brain. *Eur J Neurosci*. 2016 Apr 8. doi: 10.1111/ejn.13251.

35. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20: 9104–9110, 2000.

36. Opendak M, Briones BA, Gould E. Social behavior, hormones and adult neurogenesis. *Front Neuroendocrinol*. 2016. pii: S0091-3022

37. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, et al. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* 2003; 299: 117-20.

38. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286: 548-52.

39. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 16: 2027–2033, 1996.

40. de Kloet, E. R., Joëls, M., and Holsboer, F. 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463–475.

41. Valero J, Paris I, Sierra A. Lifestyle shapes the dialog between environment, microglia, and adult neurogenesis. *ACS Chem. Neurosci.*, 2016, 7 (4), pp 442–453

42. Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., and Kramer, A. F. (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 3017–3022.

43. Leuner, B., Mirescu, C., Noiman, L., Gould, E., 2007. Maternal experience inhibits the production of immature neurons in the hippocampus during the postpartum period through elevations in adrenal steroids. *Hippocampus* 17 (6), 434–442.
44. Yau SY, Li A, So KF. Involvement of adult hippocampal neurogenesis in learning and forgetting. *Neural Plast.* 2015.
45. W. R. Kim, K. Christian, G.-L. Ming, and H. Song, “Time-dependent involvement of adult-born dentate granule cells in behavior,” *Behavioural Brain Research*, vol. 227, no. 2, pp. 470–479, 2012.
46. T. Nakashiba, J. D. Cushman, K. A. Pelkey et al., “Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion,” *Cell*, vol. 149, no. 1, pp. 188–201, 2012.
47. M. D. Saxe, G. Malleret, S. Vronskaya et al., “Paradoxical influence of hippocampal neurogenesis on working memory,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 11, pp. 4642–4646, 2007.
48. K. Deisseroth, S. Singla, H. Toda, M. Monje, T. D. Palmer, and R. C. Malenka, “Excitation-neurogenesis coupling in adult neural stem/progenitor cells,” *Neuron*, vol. 42, no. 4, pp. 535–552, 2004.
49. Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin AJ. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016.
50. Kohl Z, Winner B, Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, Munch M, Barlow C, Carter T, Masliah E, Winkler J. 2012. Fluoxetine rescues impaired hippocampal neurogenesis in a transgenic A53T synuclein mouse model. *Eur J Neurosci* 35(1):10–19.
51. Ryan SM, Kelly AM. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2016 May; 27:77-92.
52. Gao Y, Yang Z and Li X. Regeneration strategies after the adult mammalian central nervous system injury. *Regen Biomater.* 2016 January; 3(2):115-22.
53. Luarte A, Bátiz LF, Wyneken U, Lafourcade C. Potential Therapies by Stem Cell-Derived Exosomes in CNS Diseases: Focusing on the Neurogenic Niche. *Stem Cells Int.* 2016. doi: 10
54. Khan MM. Neurocognitive, neuroprotective and cardiometabolic effects of raloxifene: potential for improving therapeutic outcomes in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2016 May 18; pp 1-13.
55. Russo E, Leo A, Crupi R, Aiello R, Lippiello P, Spiga R, Chimirri S, Citraro R, Cuzzocrea S, Constanti A, De Sarro G. Everolimus improves memory and learning while worsening depressive- and anxiety-like behavior in an animal model of depression. *J Psychiatr Res.* 2016 Jul; 78: 1-10.