

# Neurogénesis en el giro dentado del hipocampo: implicaciones para el aprendizaje y la memoria en el cerebro adulto

Francisco A. Nieto-Escamez, Margarita Moreno-Montoya

## RESUMEN

Durante los últimos años las neurociencias han mostrado un interés creciente, por los mecanismos de neurogénesis en el cerebro adulto. Una parte de estudios realizados han estado centrados en el posible papel de estas nuevas neuronas sobre los procesos de memoria y aprendizaje. *Objetivos:* revisar los últimos estudios sobre la posible relación entre neurogénesis en el hipocampo del cerebro adulto y procesos cognitivos como aprendizaje y memoria. *Desarrollo:* una de las estructuras donde nacen nuevas neuronas a lo largo de la vida es el giro dentado del hipocampo. Es sabido que esta estructura está relacionada con los procesos de memoria y aprendizaje, por lo que se ha sugerido una posible participación de las nuevas neuronas nacidas en el hipocampo adulto a nivel de procesamiento de información. *Conclusiones:* los datos existentes en la actualidad no proporcionan evidencias claras sobre los procesos cognitivos mediados por las nuevas neuronas generadas en el cerebro adulto. Así, su implicación parece depender en buena medida de las características de la tarea y protocolo experimental utilizado; por tanto, los estudios futuros deberán tener en cuenta estos factores a fin de establecer con mayor certeza la implicación de la neurogénesis en el hipocampo adulto en procesos de memoria y aprendizaje.

**Palabras clave:** aprendizaje, hipocampo, memoria, neurogénesis.

**Adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus: relationship to learning and memory**

## ABSTRACT

During the last decade neuroscientists have shown an increasing interest in adult neurogenesis and a number of studies have been focused on the role that it could play in learning and memory processes. *Objective:* the present work reviews the last evidences related to the possible role of adult neurogenesis in the hippocampus for learning and memory mechanisms. *Development:* one of the brain structures that generates new neurons during adulthood is the dentate gyrus of the Hippocampus. This structure is involved in learning and memory processes, and a plausible role for these newly born cells at the information processing level has been suggested. *Conclusions:* actual evidences do not provide a clear picture on the type of cognitive processes supported by adult-born neurons. Thus, different results have been found depending on the specific experimental and behavioural procedures used. Therefore, future research should consider how different tasks and experimental protocols affect to adult hippocampal neurogenesis in relationship to learning and memory mechanisms.

**Key words:** hippocampus, learning, memory, neurogenesis.

**S**e estima que cada día se generan miles de nuevas neuronas en el giro dentado (GD) del hipocampo<sup>1-3</sup>. La neurogénesis en el GD, es un proceso complejo que inicia con la proliferación de precursores neurales de la

capa subgranular, al menos el 50% de nuevas células mueren durante los primeros días<sup>4</sup>. La mayoría de células que sobreviven se diferencian en neuronas granulares y viven durante meses en el GD<sup>5,6</sup>, integrándose en los circuitos

hipocámpicos mostrando propiedades fisiológicas similares a las neuronas granulares maduras<sup>7</sup>.

Una de las preguntas fundamentales en la investigación sobre neurogénesis, ha sido si la generación de estas nuevas neuronas en el GD del hipocampo influye en las funciones atribuidas a esta estructura cerebral<sup>8</sup>. En concreto, el GD del hipocampo se encuentra implicado en los procesos de aprendizaje y memoria, en particular en el establecimiento y utilización de representaciones espaciales<sup>9</sup>. En base a estudios de correlación, se ha postulado que las neuronas nacidas en el hipocampo adulto pueden participar en los procesos de memoria y aprendizaje. En primer lugar, se ha observado que la tasa de neurogénesis correlaciona de forma positiva con el aprendizaje de tareas mediadas por el hipocampo<sup>10</sup>. En segundo lugar, aquellas condiciones que mejoran el aprendizaje, como la estimulación ambiental o adrenalectomía a mediana edad, potencian la neurogénesis<sup>11,12</sup>. Por el contrario, aquellas condiciones que deterioran el aprendizaje como el estrés prenatal o lesión de la vía colinérgica septo-hipocámpica, disminuyen la neurogénesis<sup>13,14</sup>. Por último, algunos autores han mostrado que el aprendizaje espacial incrementa tanto la proliferación<sup>15</sup> como la supervivencia de las nuevas neuronas<sup>16</sup>. Sin embargo, otras tentativas para demostrar una relación causal entre neurogénesis adulta y aprendizaje espacial han conducido a resultados opuestos. Concretamente, algunos autores han observado que el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris conlleva una disminución en el número de nuevas neuronas en el GD<sup>17,18</sup>. Además, se ha visto que ese decremento correlaciona con el nivel de aprendizaje espacial. Así, las ratas con menor número de nuevas neuronas mostraban una mejor ejecución, indicando que sería el aprendizaje, y no el mero entrenamiento, el responsable de la disminución de neuronas<sup>18</sup>.

Estos resultados contradictorios proporcionan un complejo panorama en el que el aprendizaje correlaciona tanto con el incremento como con la disminución de nuevas neuronas. De este modo, a pesar del creciente interés en la neurogénesis adulta durante los últimos años y la relación entre neurogénesis en el GD con los procesos de aprendizaje y memoria no resulta del todo evidente. En esta revisión mostraremos y discutiremos los datos existentes a favor y en contra de la relación entre la neurogénesis adulta en el GD del hipocampo y su implicación en los procesos de aprendizaje y memoria.

#### *Neurogénesis del GD del hipocampo: correlación con el aprendizaje y memoria*

Una correlación positiva entre el número de nuevas neuronas y el grado de aprendizaje implicaría una relación neurogénesis-aprendizaje, aunque no necesariamente de carácter causal. Diferentes líneas de trabajo han sugerido

la existencia de una correlación positiva en mamíferos. Por ejemplo, cepas de ratones con diferente tasa de neurogénesis muestran también diferencias en la capacidad de aprendizaje. Así, los ratones con menor número de nuevas neuronas ejecutan peor una tarea de navegación espacial en el laberinto de agua de Morris<sup>19</sup>. Además, los ratones mutantes con neurogénesis reducida presentan deficiencias en el aprendizaje de tareas hipocampo dependientes<sup>20,21</sup>. Resultados similares han sido obtenidos con ratas viejas por Drapeau, et al<sup>22</sup>. No obstante, otros estudios muestran que dicha relación puede depender de otros factores o incluso estar invertida. Por ejemplo, al contrario en los ratones la tasa de neurogénesis de diferentes cepas de rata no correlaciona con la habilidad de aprendizaje de tareas espaciales<sup>23</sup>. No obstante, los estudios correlacionales no excluyen la posible implicación de otros fenómenos de plasticidad cerebral sobre los procesos de aprendizaje. De hecho, el fortalecimiento sináptico en CA1 es considerado el principal candidato para codificación de información espacial en el hipocampo.

#### *Activación de la neurogénesis en el GD del hipocampo por medio del aprendizaje*

La regulación de la neurogénesis por la actividad neural sugiere que el aprendizaje induciría la activación de las neuronas recién nacidas, incrementando su supervivencia e incorporación a los circuitos neuronales. De este modo, algunos trabajos han señalado que los aprendizajes dependientes del hipocampo aumentan la proliferación de nuevas neuronas, aunque también hay autores que señalan una reducción como consecuencia del aprendizaje.

La activación de nuevas neuronas mediante el aprendizaje de tareas dependientes del hipocampo ha mostrado el incremento de la generación y/o supervivencia de dichas células. La neurogénesis en el GD, se ve incrementada por el aprendizaje de tareas dependientes del hipocampo como son: el condicionamiento de traza de la respuesta de parpadeo, aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris, preferencia de comida condicionada<sup>5,13,16,18,24-26</sup>. Sin embargo, el aprendizaje y ejecución de tareas no dependientes del hipocampo, como el condicionamiento demorado de la respuesta de parpadeo y la evitación activa parecen no afectar a la neurogénesis en el

Recibido: 5 julio 2011. Aceptado: 15 julio 2011.

<sup>1</sup>Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud, Universidad de Almería, Ctra. del Sacramento s/n. La Cañada de San Urbano 04120, Almería, España. Correspondencia: Francisco Nieto-Escamez. Departamento de Neurociencias y Ciencias de la Salud. Universidad de Almería. Ctra. Del Sacramento s/n. La Cañada de San Urbano 04120. Almería. España. E-mail: pnieto@ual.es

GD. Incluso se ha mostrado que el entrenamiento previo en una tarea de condicionamiento demorado de la respuesta de parpadeo provoca que un condicionamiento de traza posterior pase a ser independiente del hipocampo, y de este modo sea incapaz de promover la supervivencia de nuevas neuronas<sup>27</sup>. Además, se ha demostrado que es el aprendizaje en sí, y no el mero entrenamiento, el proceso que induciría la activación y regulación de la neurogénesis en el GD del hipocampo<sup>28</sup>.

*Los efectos del aprendizaje dependen del momento de desarrollo de las neuronas del GD*

El entrenamiento en tareas que requieren activación del hipocampo modifica el número de neuronas en el GD, aunque la dirección de dicho efecto no sea siempre la misma. Si los trabajos anteriores, muestran que el aprendizaje estimula la neurogénesis en el cerebro adulto, otros autores señalan que el entrenamiento en diferentes tareas conductuales no altera el número de nuevas neuronas en el hipocampo<sup>23,29,30</sup> o incluso lo disminuye<sup>17,18,26,31</sup>. Una posible explicación a tales discrepancias sería que el efecto del aprendizaje sobre el número de nuevas neuronas depende de la edad de éstas. Algunos autores afirman que el condicionamiento de la respuesta de parpadeo y entrenamiento en el laberinto de agua de Morris incrementan la supervivencia de las neuronas nacidas la semana anterior al comienzo del entrenamiento, coincidiendo con la fase inicial de diferenciación y mayor susceptibilidad a muerte celular<sup>16,24</sup>. Por contra, el aprendizaje disminuiría la supervivencia de aquellas otras neuronas nacidas unos días antes<sup>17</sup>.

Se ha observado que el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris parece regular la neurogénesis en el hipocampo. De hecho, Dupret, et al<sup>32</sup> han mostrado que el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris produce efectos diferentes sobre los precursores neurales en función de la fase de desarrollo. Estos autores estudiaron los efectos del entrenamiento a lo largo de distintos momentos del aprendizaje y encontraron que éste inducía apoptosis de las nuevas neuronas durante la fase inicial del aprendizaje, aquellas nacidas 3 días antes de comenzar el entrenamiento, y supervivencia de aquellas neuronas relativamente maduras, nacidas 7 días antes de comenzar el entrenamiento, así como proliferación de precursores neurales. La muerte celular inducida por el aprendizaje era específica para el GD (capa subgranular), y no se observaron cambios en CA1 o CA3. Según estos autores, la apoptosis inducida por el aprendizaje resulta crítica para la memoria espacial. De esta forma, si se inhibe la apoptosis en aquellos animales que comienzan a dominar la tarea se observa un deterioro del recuerdo de la posición de la plataforma, así como reducción de la prolifera-

ración celular inducida por la fase final del aprendizaje. Según Dupret, et al<sup>32</sup>, el aprendizaje espacial pone en funcionamiento un mecanismo similar al proceso de estabilización selectiva observado durante el periodo de desarrollo cerebral, donde la producción de nuevas neuronas viene seguida por la selección activa de algunas de ellas y la eliminación de otras. Como consecuencia, los efectos del aprendizaje sobre supervivencia y apoptosis de las nuevas neuronas serían procesos interrelacionados. El entrenamiento en el laberinto de agua de Morris se puede dividir en dos fases: una etapa inicial en la que la ejecución mejora con rapidez, y otra posterior en la que ésta se estabiliza. Se ha observado que la fase inicial no produce efectos sobre la proliferación, mientras que la fase final incrementa la proliferación y disminuye la supervivencia de las neuronas nacidas durante la fase inicial<sup>18</sup>.

*Activación de la neurogénesis depende de las condiciones del aprendizaje*

Otra posible explicación para distintos efectos del aprendizaje sobre la neurogénesis adulta estaría basada en la variabilidad de los protocolos de entrenamiento. Por ejemplo, la reducción de las claves contextuales distales en el laberinto acuático de Morris produce una menor supervivencia de nuevas neuronas comparado con la ejecución en condiciones normales<sup>33</sup>. Por otro lado, Olariu, et al<sup>26</sup> señalan que la cantidad de entrenamiento determina si los efectos sobre la neurogénesis serán negativos o positivos. Así, un menor número de ensayos de entrenamiento se asocia con el aumento de la supervivencia, mientras que un mayor grado de entrenamiento no tiene efectos o disminuye la supervivencia<sup>16-18,26,30</sup>. Sin embargo, esto no sucede en todos los tipos de tareas. En el condicionamiento de traza de la respuesta de parpadeo se ha observado un aumento de la supervivencia tras 800 ensayos de entrenamiento, lo que no ocurrió cuando sólo se realizaron 200 ensayos<sup>5</sup>. No obstante, aunque el número total de nuevas células no se vio afectado por el entrenamiento más corto, el número de respuestas aprendidas emitidas durante los 200 ensayos correlacionaba positivamente con el número de células que sobrevivieron. Estos datos apuntan a que las diferentes fases del aprendizaje (adquisición, almacenamiento y recuperación) deben ser tenidas en cuenta a la hora de estudiar los efectos del aprendizaje sobre neurogénesis adulta<sup>18,19</sup>.

Por último, las interacciones más sutiles entre neurogénesis y aprendizaje pueden observarse cuando el diseño experimental tiene en consideración efectos de interferencia de tareas sucesivas. De este modo, el empleo de tareas de discriminación en estudios conductual es una estrategia que pretende medir la función del hipocampo en el aprendizaje de separación de patrones,

ésto es, el proceso de transformar representaciones similares en memorias no-semejantes y altamente diferenciadas (Aimone, et al<sup>34</sup>). Se ha descrito que animales con menor neurogénesis realizan mejor una tarea en el laberinto radial cuando son evaluados bajo condiciones de alta interferencia, empleando el brazo de muestra y de prueba del laberinto repetidamente y de forma alterna entre los ensayos<sup>35</sup>. Sin embargo, en la misma tarea de laberinto radial si la interferencia se produce, no entre los ensayos, sino por la proximidad espacial del brazo muestra y de prueba no se observa este efecto. Además los ratones con déficit en neurogénesis mostraron alteración en la discriminación de los estímulos espaciales distantes (pero no cuando se encontraban próximos). Este mismo efecto fue también replicado mediante una tarea de comparación de estímulos en pantalla táctil<sup>36</sup>.

#### *Modelos animales de reducción o eliminación de neurogénesis: efectos en aprendizaje y memoria*

Si se demostrará que la eliminación selectiva de las nuevas neuronas deteriora el aprendizaje tendríamos una evidencia de peso sobre el papel de la neurogénesis adulta en éste. No obstante, el diseño de este tipo de experimentos resulta complejo por dos razones. En primer lugar, no se dispone de herramientas que permitan la eliminación selectiva de las nuevas neuronas sin que otros aspectos cerebrales se vean afectados, en segundo lugar, el momento y duración de dicha eliminación son un factor crítico para detectar déficit de aprendizaje.

Por otra parte, resulta fundamental tener en cuenta que las nuevas neuronas sólo pueden participar en el aprendizaje durante un periodo de tiempo discreto después de su nacimiento. Por lo tanto, podría darse un falso negativo si la eliminación de neuronas no durará el tiempo suficiente, o el intervalo entre eliminación neuronal y fase de entrenamiento fuera inapropiado. Así, para descartar un posible papel de la neurogénesis adulta en el aprendizaje, el diseño experimental necesitaría numerosos momentos de eliminación neuronal, junto a una evaluación conductual en diferentes fases del proceso de aprendizaje. Además, puesto que el hipocampo ha sido relacionado con diversos tipos de aprendizaje sin un claro nexo (condicionamiento de miedo y de traza de la respuesta de parpadeo, condicionamiento contextual de miedo, navegación espacial, no igualación demorada a la muestra), se detecta y caracteriza una función para las nuevas neuronas en los mecanismos de aprendizaje que requieren una extensa labor de evaluación conductual. Con todas estas consideraciones metodológicas, numerosos estudios han tratado de dar respuesta a la pregunta de si las nuevas neuronas participan en el procesamiento cognitivo.

Hasta la fecha, se han utilizado diversos métodos

experimentales a fin de reducir o eliminar la neurogénesis en el GD de animales adultos. Estos incluyen; irradiación a dosis bajas de todo el cerebro o regiones específicas del mismo; tratamiento sistémico con fármacos como el acetato de metilazoximetanol (MAM), temozolomida (TMZ); o envejecimiento como un método natural para reducir la neurogénesis; además de utilizar ratones modificados genéticamente. Aunque todos esos procedimientos conlleven efectos secundarios inespecíficos sobre ejecución y funcionamiento cerebral, dando posibilidad a falsos positivos, estos estudios están hoy revelando gran cantidad de datos sobre la relación causal entre neurogénesis del GD y procesos cognitivos.

*La reducción de la neurogénesis produce efectos distintos en función del método de ablación y procedimiento conductual utilizado*

Shors, et al<sup>37</sup> encontraron que las ratas tratadas con MAM no aprendían un condicionamiento de traza tanto para la respuesta de parpadeo como de miedo, pero sí un condicionamiento de miedo al contexto (siendo los tres procedimientos hipocampo-dependientes). Igualmente, tampoco se han detectado déficit en el condicionamiento de miedo al contexto en ratones *tlx knock-out*, en los que la neurogénesis está profundamente reducida<sup>38</sup>. Otros autores han encontrado que las ratas irradiadas o ratones *GFAP-tk* tratados con ganciclovir muestran deterioro en tareas de condicionamiento de miedo al contexto<sup>39,40</sup>. Estos trabajos difieren en el tratamiento con MAM que sólo afecta a las neuronas más jóvenes, mientras que en los animales irradiados y *GFAP-tk* se ven afectadas las nuevas neuronas jóvenes y maduras. Por lo tanto, es posible que las nuevas neuronas jóvenes y las más maduras jueguen papeles diferentes en el aprendizaje. Una variante experimental es introducir un intervalo de demora entre el momento del tratamiento con el agente antimitótico y la prueba conductual. Durante este tiempo las nuevas neuronas preexistentes continúan su desarrollo normal, de modo que al cabo del tiempo sólo existen neuronas maduras. Un estudio; así mostró, que el tratamiento con MAM afectaba al condicionamiento de traza de la respuesta de parpadeo, pero no al aprendizaje espacial<sup>41</sup>.

La irradiación localizada para eliminar las nuevas neuronas presenta algunas ventajas sobre la administración sistémica de agentes citoestáticos. De hecho, la irradiación elimina completamente la población de nuevas neuronas en vez de reducir su número, sin producir problemas de salud. Además, la eliminación total resulta un procedimiento más convincente para estudiar la participación de la neurogénesis en el aprendizaje. Los animales irradiados y evaluados 4 semanas después del tratamiento muestran un deterioro del aprendizaje de miedo al contexto

y del aprendizaje demorado de no igualación a la muestra<sup>40</sup>, aunque su aprendizaje espacial es en apariencia normal<sup>30,39,42</sup>. Estos datos indican que algunas, pero no todas las tareas dependientes del hipocampo, requerirían la producción de nuevas neuronas<sup>27</sup>. Algunos estudios han producido datos diferentes en función del modelo experimental empleado. Raber, et al<sup>43</sup>, encontraron problemas de aprendizaje y memoria espacial en el laberinto de Barnes pero no en el laberinto de agua en ratones irradiados, mientras que otros autores no han encontrado problemas de aprendizaje espacial en animales con neurogénesis reducida o incluso eliminada<sup>15,30,39,41,44</sup>. Asimismo, se han obtenido resultados contradictorios en la flexibilidad del aprendizaje espacial encontrándose un déficit en ratones tratados con TMZ, y no en ratones expuestos a radiación<sup>45,46</sup>. Una posible explicación a la falta de efecto sobre el aprendizaje espacial estaría en la posible compensación funcional por otras estructuras hipocámpicas como CA1, así como las restantes neuronas jóvenes o maduras del GD. Por tanto, en circunstancias normales las neuronas jóvenes son esenciales para la función hipocámpica, aunque diversos formas de compensación podrían enmascarar efectos de la pérdida neuronal. Por último, al igual que los agentes antimitóticos, existen efectos secundarios de la irradiación que podrían afectar a la ejecución de los animales de forma inadvertida.

#### Otras condiciones estimuladoras y reductoras en la neurogénesis, en el aprendizaje y memoria

A parte de los determinantes genéticos, el ambiente posee una influencia determinante sobre neurogénesis en el hipocampo adulto<sup>47</sup>. Diferentes estudios han mostrado que la actividad locomotora voluntaria incrementa la proliferación, mientras que la exposición al ambiente estimularmente enriquecidos promueve la supervivencia de neuronas inmaduras de 1 a 3 semanas de edad<sup>48,49</sup> Deng, et al<sup>50</sup>. Además, tanto el ejercicio voluntario como el enriquecimiento estimulan mejorando la ejecución de ratones jóvenes y viejos en el laberinto de agua de Morris<sup>29,51</sup> y de la memoria de reconocimiento<sup>52</sup>. Otros trabajos con ratones deficientes en presenilina 1, muestran una reducida neurogénesis en el hipocampo ante el enriquecimiento estimular y postulan que la neurogénesis estaría implicada en la eliminación del trazo de memoria<sup>53</sup>. Además, la neurogénesis inducida por la actividad locomotora, la cual correlaciona con la inducción de LTP en el GD, puede ser modulada por el estatus social del animal y quizás dependa de moléculas como el BDNF y el VEGF<sup>47</sup>.

Por otra parte, factores como el envejecimiento normal, estrés y diabetes afectan negativamente tanto a la neurogénesis como al aprendizaje<sup>54-59</sup>. En otros casos; no obstante, aunque las condiciones de niveles elevados de

glucocorticoides disminuyan la proliferación celular en el GD, no se han observado problemas de aprendizaje en tareas hipocampo-dependientes<sup>60,61</sup>. De hecho, la exposición a estímulos estresantes mejora el aprendizaje de ciertas tareas de memoria dependientes del hipocampo<sup>5,62,63</sup>, lo que podría sugerir una relación inversa entre el número de nuevas neuronas y el aprendizaje. Además, numerosas drogas se relacionan con un decremento de la neurogénesis (alcohol, nicotina y opiáceos)<sup>64-66</sup> pueden producir, en la dosis adecuada, problemas en el aprendizaje de distintas tareas<sup>67-69</sup>. No obstante, aunque numerosos trabajos relacionen una neurogénesis disminuida con un déficit de aprendizaje, buena parte de ellos no proporcionan una correlación estadística. Por tanto, puede ser que otros factores, tales como la plasticidad estructural y niveles de neurotrofinas y hormonas, contribuyan a los cambios inducidos por el ambiente en los procesos de aprendizaje y memoria dependientes del hipocampo<sup>47</sup>.

## CONCLUSIONES

En la actualidad no poseemos datos concluyentes sobre la relación entre neurogénesis adulta y aprendizaje. Lo que sabemos es que parece depender de las demandas específicas de la tarea y del momento en que se realiza, existiendo aún numerosas cuestiones fundamentales. Por ejemplo, ¿qué mecanismos de producción celular en el GD son regulados durante el aprendizaje? ¿induce diferentes patrones de conectividad en esas neuronas? ¿afecta el aprendizaje a la expresión genética en esas neuronas y en qué difieren las neuronas maduras? ¿cómo interactúan a nivel funcional las nuevas neuronas con las generadas durante el desarrollo y cómo dicha interacción lleva a la formación de nuevas memorias sin destruir las antiguas?

Esperamos que el creciente interés sobre los mecanismos de neurogénesis en el cerebro adulto proporcione respuestas en el futuro. Así, un mejor conocimiento de la relación entre los mecanismos de neurogénesis en el cerebro adulto y los procesos cognitivos puede abrir nuevas posibilidades para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos en los que las nuevas neuronas pudieran re establecer los procesos alterados por la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001; 435: 406-17.
2. Christie BR, Cameron HA. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Hippocampus* 2006; 16:199-207.
3. Rao MS, Shetty AK. Efficacy of doublecortin as a marker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2004;19:234-46.
4. Dayer AG, Ford AA, Cleaver KM, Yassaei M, Cameron HA. Short-

- term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2003;460:563-72.
5. Leuner B, Mendolia-Loffredo S, Kozorovitski Y, Samburg D, Gould E, Shors TJ. Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory. *J Neurosci* 2004;24:7477-81.
  6. Ramirez-Amaya V, Marrone DF, Gage FH, Worley PF, Barnes CA. Integration of new neurons into functional neural networks. *J Neurosci* 2006;26:12237-41.
  7. Laplagne DA, Esposito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, van Praag H, et al. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. *PLoS Biol* 2006;4:e409.
  8. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *Trends Cogn Sci* 2010; 14:325-37.
  9. Eichenbaum H. A cortical' hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:41-50.
  10. Dalla C, Bangasser DA, Edgecomb C, Shors TJ. Neurogenesis and learning: acquisition and asymptotic performance predict how many new cells survive in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88:143-8.
  11. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-5.
  12. Montaron MF, Drapeau E, Dupret D, Kitchener P, Aurousseau C, Le Moal M, et al. Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. *Neurobiol Aging* 2006;27:645-54.
  13. Lemaire V, Koehi M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:11032-7.
  14. Mohapel P, Leanza G, Kokaia M, Lindvall O. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. *Neurobiol Aging* 2005;26:939-46.
  15. Madsen TM, Kristjansen PE, Bolwig TG, Wortwein G. Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience* 2003;119:635-42.
  16. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999;2:260-5.
  17. Ambrogini P, Orsini L, Mancini C, Ferri P, Ciaroni S, Cuppini R. Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 2004;359:13-6.
  18. MD Dobrossy, E Drapeau, C Aurousseau, Moal M LE, Piazza PV, Abrous DN. Differential effects of learning on neurogenesis: Learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Mol Psychiatry* 2003;8:974-82.
  19. Kempermann G, Gage FH. Genetic determinants of adult hippocampal neurogenesis correlate with acquisition, but not probe trial performance, in the water maze task. *Eur J Neurosci* 2002;16:129-36.
  20. Zhao X, Ueba T, Christie BR, Barkho B, McConnell MJ, Nakashima K, et al. Mice lacking methyl-CpG binding protein 1 have deficits in adult neurogenesis and hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6777-82.
  21. Shimazu K, Zhao M, Sakata K, Akbarian S, Bates B, Jaenisch R, et al. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem* 2006;13:307-15.
  22. Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14385-90.
  23. Van der Borght K, Wallinga AE, Luiten PG, Eggen BJ, Van der Zee EA. Morris water maze learning in two rat strains increases the expression of the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule in the dentate gyrus but has no effect on hippocampal neurogenesis. *Behav Neurosci* 2005;119:926-32.
  24. Ambrogini P, Cuppini R, Cuppini C, Ciaroni S, Cecchini T, Ferri P, et al. Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 2000;286:21-4.
  25. Hairston IS, Little MT, Scanlon MD, Barakat MT, Palmer TD, Sapolsky RM, et al. Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol* 2005; 94:4224-33.
  26. Olariu A, Cleaver KM, Shore LE, Brewer MD, Cameron HA. A natural form of learning can increase and decrease the survival of new neurons in the dentate gyrus. *Hippocampus* 2005;15: 750-62.
  27. Leuner B, Waddell J, Gould E, Shors TJ. Temporal discontiguity is neither necessary nor sufficient for learning-induced effects on adult neurogenesis. *J Neurosci* 2006;26:13437-42.
  28. Sisti HM, Glass AL, Shors TJ. Neurogenesis and the spacing effect: Learning over time enhances memory and the survival of new neurons. *Learn Mem* 2007;14:368-75.
  29. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13427-31.
  30. Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 2005; 130:843-52.
  31. Pham K, McEwen BS, Ledoux JE, Nader K. Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. *Neuroscience* 2005;130: 17-24.
  32. Dupret D, Fabre A, Dobrossy MD, Panatier A, Rodriguez JJ, Lamarque S, et al. Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biol* 2007;5:e214.
  33. Epp JR, Haack AK, Galea LA. Task difficulty in the morris water task influences the survival of new neurons in the dentate gyrus. *Hippocampus* 2010;20:866-76.
  34. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron* 2011;70:589-96.
  35. Saxe MD, Malleret G, Vronskaya S, Mendez I, Garcia AD, Sofroniew MV, et al. Paradoxical influence of hippocampal neurogenesis on working memory. *Proc Natl. Acad Sci U S A* 2007;104:4642-6.
  36. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD,Jr, Fragniere A, Tyers P, et al. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 2009; 325: 210-3.
  37. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001; 410: 372-6.
  38. Zhang CL, Zou Y, He W, Gage FH, Evans RM. A role for adult TLX-positive neural stem cells in learning and behaviour. *Nature* 2008;451:1004-7.
  39. Saxe MD, Battaglia F, Wang JW, Malleret G, David DJ, Monckton JE, et al. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:17501-6.
  40. Winocur G, Wojtowicz JM, Sekeres M, Snyder JS, Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus* 2006;16:296-304.
  41. Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitski Y, Gould E. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 2002;12:578-84.
  42. Wojtowicz JM, Askew ML, Winocur G. The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats. *Eur J Neurosci* 2008;27:1494-502.
  43. Raber J, Rola R, LeFevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat*

- Res 2004;162:39-47.
44. Meshi D, Drew MR, Saxe M, Ansorge MS, David D, Santarelli L, et al. Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nat Neurosci* 2006;9:729-31.
  45. Garthe A, Behr J, Kempermann G. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS One* 2009;4:e5464.
  46. Hernandez-Rabaza V, Llorens-Martin M, Velazquez-Sanchez C, Ferragud A, Arcusa A, Gumus HG, et al. Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal. *Neuroscience* 2009;159:59-68.
  47. Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus* 2006;16:250-60.
  48. Kee N, Teixeira CM, Wang AH, Frankland PW. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2007;10: 355-62.
  49. Tashiro A, Makino H, Gage FH. Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage. *J Neurosci* 2007; 27: 3252-9.
  50. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 339-50.
  51. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005;25:8680-5.
  52. Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 2005;21:513-21.
  53. Feng R, Rampon C, Tang YP, Shrom D, Jin J, Kyin M, et al. Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron* 2001;32:911-26.
  54. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17:2492-8.
  55. Seki T, Arai Y. Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *Neuroreport* 1995;6:2479-82.
  56. Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, Gould E. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol* 2001;437:496-504.
  57. Drapeau E, Montaron MF, Aguerre S, Abrous DN. Learning-induced survival of new neurons depends on the cognitive status of aged rats. *J Neurosci* 2007;27:6037-44.
  58. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 2006;16:233-8.
  59. Zhang WJ, Tan YF, Yue JT, Vranic M, Wojtowicz JM. Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats. *Acta Neurol Scand* 2008;117:205-10.
  60. Bizon JL, Gallagher M. Production of new cells in the rat dentate gyrus over the lifespan: Relation to cognitive decline. *Eur J Neurosci* 2003;18:215-9.
  61. Akirav I, Kozenicky M, Tal D, Sandi C, Venero C, Richter-Levin G. A facilitative role for corticosterone in the acquisition of a spatial task under moderate stress. *Learn Mem* 2004; 11: 188-95.
  62. Bartolomucci A, de Biurrun G, Czeh B, van Kampen M, Fuchs E. Selective enhancement of spatial learning under chronic psychosocial stress. *Eur J Neurosci* 2002;15:18.63-6.
  63. Wood GE, Beylin AV, Shors TJ. The contribution of adrenal and reproductive hormones to the opposing effects of stress on trace conditioning in males versus females. *Behav Neurosci* 2001; 115:175-87.
  64. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2000;97:7579-84.
  65. Abrous DN, Adriani W, Montaron MF, Auressseau C, Rougon G, Le Moal M, et al. Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *J Neurosci* 2002;22:3656-62.
  66. Nixon K, Crews FT. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochem* 2002; 83: 1087-93.
  67. Spain JW, Newsom GC. Chronic opioids impair acquisition of both radial maze and Y-maze choice escape. *Psychopharmacology [Berl]* 1991;105:101-6.
  68. Matthews DB, Silvers JR. The use of acute ethanol administration as a tool to investigate multiple memory systems. *Neurobiol Learn Mem* 2004;82:299-308.
  69. Scerri C, Stewart CA, Breen KC, Balfour DJ. The effects of chronic nicotine on spatial learning and bromodeoxyuridine incorporation into the dentate gyrus of the rat. *Psychopharmacology [Berl]* 2006;184:540-6.