

Recibido: 30 septiembre 2013
Aceptado: 30 diciembre 2013

Vol. 2, Núm. 3
Septiembre-Diciembre 2013
pp 134-139

Modulación de la generación de nuevas neuronas en el cerebro del adulto

Alma Gabriela García-Díaz,* Dianna Denisse Morales-Arredondo,*
Alfredo Durand-Rivera,† Rigoberto González-Piña*

Resumen

A mediados del siglo pasado, el descubrimiento de la neurogénesis en algunas especies ha permitido comprender mejor la plasticidad cerebral y el origen de algunas enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, podemos definir a la neurogénesis como la generación de nuevas neuronas a partir de la diferenciación e integración de las células progenitoras. Además es posible diferenciar entre algunos factores que la modulan, tales como la noradrenalina (NA) y el ácido gama-aminobutírico (GABA), así como también algunas patologías y eventos como lo es el aprendizaje y la estimulación sensorial por medio del modelo de ambiente rico. Sin embargo, aún se conoce poco a cerca de los beneficios o inconvenientes (como la carcinogénesis) que pueda causar la generación de nuevas neuronas. Por lo que su estudio resulta de gran relevancia como herramienta terapéutica que permita la regeneración de las células que promuevan la reparación de daño cerebral o bien que permita detectar un desarrollo temprano de alguna patología.

Palabras clave: Neurogénesis, plasticidad cerebral, daño cerebral, enfermedades neurodegenerativas.

Abstract

In the middle of the last century, the discovery of neurogenesis in some species has allowed a better understanding of brain plasticity and the origin of several neurodegenerative diseases. Currently we can define neurogenesis as the generation of new neurons from the integration and differentiation of progenitor cells. Furthermore, it is possible to differentiate between the modulating factors, such as norepinephrine (NE) and gamma amino butyric acid (GABA), as well as some conditions and events such as learning and sensory stimulation through rich environment model. However, little is known about the benefits or drawbacks (such as carcinogenesis) that may cause the generation of new neurons. So their study results from great relevance as a therapeutic tool to allow regeneration of the cells that promote repair of brain damage or to detect any early development of pathology.

Key words: Neurogenesis, brain plasticity, brain injury, neurodegenerative diseases.

www.medigraphic.org.mx

* Laboratorio de Neuroplasticidad, Departamento de Neurorrehabilitación.

† Laboratorio de Neuroprotección.

Instituto Nacional de Rehabilitación.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/audiologia>

Introducción

A principios del siglo XX, la generación de nuevas neuronas en el cerebro no era una idea bien recibida. Para ese entonces, el cerebro era considerado un órgano quiescente, incapaz de generar neuronas postnatales. Sin embargo, esta perspectiva cambió cuando en 1965 Joseph Altman reportó la proliferación de nuevas células en el bulbo olfatorio y en el giro dentado en modelos murinos.¹ Poco después, otros trabajos apoyarían esta suposición en otras especies como pájaros, algunas especies de mamíferos y reptiles.²⁻⁵

En 1989, trabajos de Nottebohm aceleraron la aceptación de este paradigma gracias al descubrimiento de la neurogénesis en pájaros (relacionada con el canto estacional).⁴⁴ Sin embargo, fue en el año 2000 cuando Gross demostró que las neuronas del cerebro del mamífero adulto eran capaces de entrar en mitosis y que estas neuronas eran capaces de migrar e integrarse a los circuitos neuronales existentes.⁴⁵ Pronto diversos estudios apoyarían el paradigma de la neurogénesis en algunas zonas del cerebro del humano adulto, principalmente en el hipocampo, provocando así que fuera posible definir a la neurogénesis como un proceso complejo que involucra la proliferación de las células progenitoras de tipo neural, como neuronas y células gliales.

Generación de nuevas neuronas

Gracias al avance de la biología molecular, se ha podido impulsar el conocimiento acerca de las células troncales de tipo neural. Se trata de células pluripotenciales con una capacidad ilimitada de autorrenovación y con la capacidad de crear al menos dos tipos diferentes de células. Los estudios acerca de la neurogénesis en el hipocampo han permitido diferenciar entre algunas etapas: proliferación, migración, diferenciación y supervivencia, maduración e integración y morfología celular del proceso de la generación de nuevas neuronas.⁶

La división de estas células troncales de tipo neural puede clasificarse en dos tipos: la simétrica y la asimétrica. En la simétrica se producen dos células idénticas donde se generan células de tipo 2 y tipo 3.⁷

Las células de tipo 2 presentan procesos neuríticos cortos, paralelos a la zona granular del giro dentado; mientras que las de tipo 3 presentan procesos neuríticos largos integrados en la capa granular, corresponden a una neurona inmadura, y en ocasiones, puede mostrar dendritas que cruzan la zona granular del giro dentado (GD). Durante esta etapa se inician los eventos de migración y de diferenciación temprana, y las células expresan la proteína asociada a microtúbulos, el factor de transcripción "PROX1" y la proteína nuclear neuronal específica "NeuN".⁸ Una vez que las

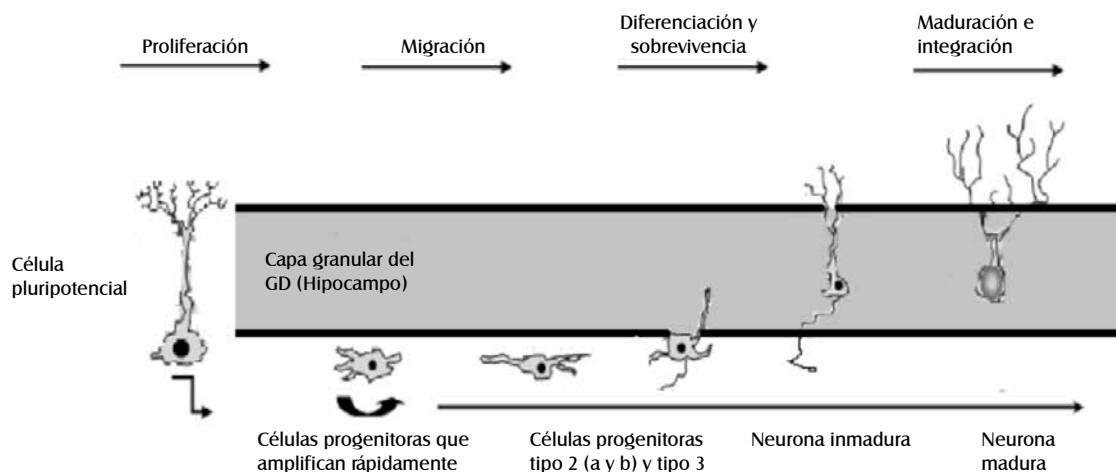


Figura 1. Representación del proceso de la neurogénesis, que muestra las etapas morfológicas que atraviesa la célula y que culminan en la funcionalidad de una neurona madura en el hipocampo (modificado de Ramírez-Rodríguez y cols., 2007).³⁵

células salen del ciclo celular —conocidas como células inmaduras— pasan por procesos dendríticos largos que cruzan la capa granular del giro dentado. Estas neuronas inmaduras van a diferenciarse en su totalidad para integrarse en los circuitos neuronales. En este estadio final, las nuevas neuronas expresan marcadores específicos, como la proteína de unión a calcio llamada calbindina, así como propiedades electrofisiológicas similares a las neuronas viejas (Figura 1).⁸

La división asimétrica consiste en la producción de una nueva célula progenitora y una célula que tiene una capacidad reducida de autorrenovación, la cual se denomina célula progenitora. Son estas células las que generan neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, entre otros.⁶

En este sentido, diversos estudios reportan neurogénesis en diversas zonas cerebrales, tal es el caso de la zona subventricular (ZSV), en el giro dentado (GD) del hipocampo,⁹ en la sustancia negra¹⁰ y en algunas zonas corticales.¹¹

Aunque no se conoce todavía el papel de este fenómeno, se estima que de 10,000 a 30,000 neuronas nuevas nacen diariamente en bulbo olfatorio,¹² lo que representa una cantidad significativa.

Respecto a la neurogénesis en el humano, en 1999 se reportó la presencia de células neurales progenitoras en el cerebro del adulto, cuando tales células fueron aisladas de la ZSV y del GD, éstas fueron capaces de crear neuronas y glía *in vitro*.¹³ Evidencia adicional *in vitro* indica que explantes de tejido aislado de la pared ventricular del lóbulo temporal de pacientes epilépticos eran capaces de generar neuroesferas.^{14,15} Hasta el momento se sabe que la neurogénesis en el adulto está restringida a la ZSV de los ventrículos laterales y a la zona subgranular (ZSG) del GD del hipocampo. Se sabe que las células pluripotenciales del hipocampo adulto experimentan una proliferación continua durante toda la vida. Y la mayoría de estas neuronas se pierden bajo condiciones normales.

Eventos moduladores de la neurogénesis

La neurogénesis es un fenómeno que es extremadamente susceptible de ser modificado. El número

de células que se generan puede ser afectado por una gran variedad de factores. Estudios realizados en modelos animales han mostrado que manipulaciones como la isquemia cerebral,^{16,17} la lesión específica de áreas del cerebro,¹⁸ eventos patológicos,¹⁹ pruebas de aprendizaje²⁰ o la exposición de roedores en ambientes que enriquecen la actividad sensorial²¹⁻²³ modulan la neurogénesis. Esto sugiere que los mecanismos bioquímicos implicados pueden abarcar una gran variedad. En este sentido, el sistema noradrenérgico está implicado en la neurogénesis en el cerebro adulto. Se ha demostrado que al inhibir la liberación de NA se disminuye la proliferación, pero no se afecta la diferenciación o la supervivencia de las nuevas células en el hipocampo.²⁴ En contraste, al bloquear el receptor α_2 -adrenérgico en el bulbo olfatorio de la rata por la administración sistémica del antagonista dexefaroxán, no se observan cambios en el número de nuevas células en la ZSV, pero se incrementa la sobrevivencia de las nuevas interneuronas en el bulbo olfatorio (Figura 2).²⁵

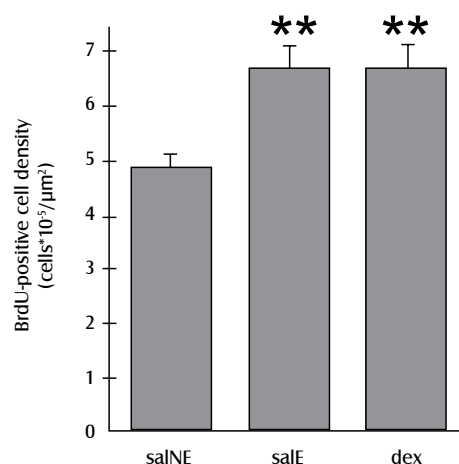


Figura 2. Efecto de la modulación noradrenérgica sobre la neurogénesis. La administración del antagonista del adrenergico receptor α_2 dexefaroxán (dex) muestra un aumento en el número de las neuronas del bulbo olfatorio de la rata en comparación con las que se encontraron en ratas administradas con solución salina mantenidas en ambiente estándar (salNE); mientras que la administración de solución salina en animales expuestos a ambiente rico (salE) mostró una tasa de proliferación similar a la del grupo dex, sugiriendo una estimulación noradrenérgica y la participación de la exposición al ambiente rico en la modulación de la proliferación (tomado de Moreno y cols., 2012).⁴⁴

El papel del GABA —el neurotransmisor inhibitorio en el SNC de los mamíferos— en la modulación de la neurogénesis es paradójico, ya que se ha discutido que es un regulador de la diferenciación mediante la estimulación de las células progenitoras.^{26,27} Esto ocurre en condiciones en las cuales el CI-intracelular excede en concentración a la del extracelular.²⁸ No obstante, los mecanismos de acción todavía no están bien entendidos, aunque existen otros neurotransmisores que participan en la neurogénesis tales como la serotonina^{11,29,30} la dopamina³¹ y el glutamato.³²

Por otro lado, diversos datos sugieren que la neurogénesis en el adulto puede estar influenciada también por un número de diversas condiciones patológicas como epilepsia, apoplejía, infecciones, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, desórdenes de desmielinización, desarrollo de tumores y daño cerebral, entre otros.^{33,34}

Las enfermedades neurodegenerativas modulan la neurogénesis

Se ha observado que la generación de nuevas neuronas puede estar mediada por diversas enfermedades neurodegenerativas. Se han hecho numerosos esfuerzos tratando de identificar el papel de las células progenitoras del ZSV y ZSG en las enfermedades neurodegenerativas, como es el caso de la esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson, por mencionar algunas.³⁵ La administración del factor de crecimiento epidérmico aumenta notablemente la producción de los oligodendrocitos en la SVZ y promueve la remielinización de las neuronas desmielinizadas, lo que es de gran relevancia para el desarrollo de estrategias de tratamiento en contra de algunos padecimientos de estas características.³⁶ Menos exitoso ha resultado el ratón genéticamente modificado que sobreexpresa un mutante de la α -sinucleína del humano, la cual se observa en múltiples sistemas de atrofia incluyendo el Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy,^{37,38} por lo que este sistema ha sido utilizado como modelo de la enfermedad de Parkinson, mostrando una significativa disminución en la supervivencia y en la proliferación de neuroblastos en la ZSV.³⁹

Respecto a la enfermedad de Alzheimer, se ha reportado una disminución en la proliferación, de igual manera se encuentran reducidos los factores que ayudan a la regeneración.⁴⁰ Otra influencia que ha sido de gran relevancia es la de la exposición al ambiente rico sobre la formación de neuronas nuevas, de tal manera que ratones expuestos a este tipo de sistemas mostraron un incremento en los niveles de neurotrofina-3 y en el factor neurotrófico derivado del cerebro, así como un aumento en la formación de neuronas nuevas concomitante a un mejoramiento en la prueba de memoria.⁴¹

El daño cerebral también modula la neurogénesis

Recientemente se ha reportado que el daño cerebral puede llevar a un aumento en la proliferación de células troncales de tipo neural. Lecca en 2010 reportó la liberación de citoquinas responsables de la activación de las células troncales de tipo neural desde las zonas cerebrales dañadas, lo que indica que ciertos procesos moleculares están involucrados en la estimulación de la neurogénesis. Después del daño cerebral, aumentan de manera significativa las concentraciones extracelulares de cisteinil-leucotrienos (cysLT), que es una molécula de señalización endógena cuyo aumento resulta en una señal que alerta de la existencia de daño, desencadenando un mecanismo de reparación.^{42,43} Sin embargo, estos mecanismos no han sido bien definidos, por lo que su estudio representa un importante tema para investigar.

La neurogénesis puede regular la aparición de tumores

Existen hipótesis que sugieren que la reparación cerebral puede ser un recurso para el desarrollo de tumores, suponiendo que la ZSV no es la única fuente de precursores neurales.^{34,49} Las células progenitoras debieran tener una población quiescente, que consecuentemente son capaces de escapar de los efectos antimitóticos de algunas drogas para tratar el cáncer.

Sin embargo, aún no existe evidencia suficiente que sustente esta suposición. Por lo tanto la suposición de que la neurogénesis pueda contribuir a la patología del cáncer aún debe ser demostrada.⁴⁶⁻⁴⁸

Conclusiones

El conocimiento generado hasta ahora acerca de los mecanismos por los cuales actúa la neurogénesis ha abierto un sinfín de posibilidades de investigación, que van desde el estudio molecular de las posibles vías que desencadenen la neurogénesis, hasta su uso como herramienta terapéutica que permita la regeneración de las células que promuevan la reparación de daño cerebral o la rehabilitación de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, induciendo así la proliferación de precursores neuronales, su diferenciación, viabilidad y migración hacia zonas dañadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Altman, J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.* 1995; 124: 319-335.
- Goldman, SA Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci.* 1983; 80: 2390-2394.
- García-Verdugo JM, Ferron S, Flames N, Collado L, Desfilis E, Font E. The proliferative ventricular zone in adult vertebrates: a comparative study using reptiles, birds, and mammals. *Brain Res Bull.* 2002; 57 (6): 765-75.
- Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Nat Acad Sci.* 1993; 90: 2074-7.
- McDermott KWG, Lantos PL. Cell proliferation in the subependymal layer of the postnatal marmoset *Callithrix jacchus*. *Dev Brain Res.* 1990; 57: 269-77.
- Hsieh J, Eisch AJ. Epigenetics, hippocampal neurogenesis, and neuropsychiatric disorders: unraveling the genome to understand the mind. *Neurobiol Dis.* 2010; 39 (1): 73-84.
- McKay R. Stemcells in the central nervous system. *Science.* 1997; 276: 66-71.
- Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci.* 2004; 27 (8): 447-52.
- 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.
- Zhao M, Momba S, Delfani K, Carlén M, Cassidy RM, Johansson CB et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100: 7925-30.
- Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science.* 1999; 286: 548-52.
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7: 179-193.
- Kukekov VG, Laywell ED, Suslov O, Davies K, Scheffler B, Thomas LB et al. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain. *Exp Neurol.* 1999 156 (2): 333-44.
- Kirschenbaum B, Nedergaard M, Preuss A, Barami K, Fraser RAR, Goldman SA. In vitro neuronal production and differentiation by precursor cells derived from the adult human forebrain. *Cereb Cortex.* 1994; 6: 576-89.
- Pincus DW, Harrison-Restelli C, Barry J, Goodman RR, Fraser RA, Nedergaard M et al. In vitro neurogenesis by adult human epileptic temporal neocortex. *Clin Neurosurg.* 1997; 44: 17-25.
- Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci.* 1998; 18: 7768-78.
- Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Med.* 2002; 8: 963-70.
- Mehker MF, Gokhan S. Postnatal cerebral cortical multipotent progenitors: regulatory mechanisms and potential role in the development of novel neural regenerative strategies. *Brain Pathol.* 1999; 9: 515-26.
- Jin K, Galvan V, Xiel L, Mao XO, Gorostiza OF, Bredesen DE, Greenberg DA. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF -APPsw, ind) mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 13363-7.
- Gonzalez-Piña R, Bueno-Nava A, Escalante-Membrillo C, Montes S, Gonzalez-Maciell A, Ayala-Guerrero F. Cerebellar and pontine norepinephrine contents after motor recovery in rats. *Res Neurol Neurosci.* 2004; 21: 219-220.
- Kempermann G, Gage FH. Experience-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis: effects of long-term stimulation and stimulus withdrawal. *Hippocampus.* 1999; 9: 321-32.
- 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.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci.* 1998; 18: 3206-12.
- Kulkarni VA, Jha S, Vaidya VA. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2002; 16: 2008-12.
- Bauer S, Moyse E, Jourdan F, Colpaert F, Martel JC, Marien M. Effects of the alpha 2-adrenoreceptor antagonist dexefaroxan on neurogenesis in the olfactory bulb of the adult rat in vivo: selective protection against neuronal death. *Neuroscience.* 2003; 117: 281-91.
- Yuan TF. GABA Effects on neurogenesis: an arsenal of regulation. *Sci Signal.* 2008; 1. Issue 15.

27. Deisseroth K. y Malenka RC. GABA Excitation in the adult brain: a mechanism for excitation-neurogenesis coupling. *Neuron*. 2005; 47 (6): 775-7.
28. Ge S, Pradhan DA, Ming GL, Song H. GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis. *Trends Neurosci*. 2007; 30: 1-8.
29. Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*. 1999; 89: 999-1002.
30. Brezun JM, Daszuta A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *Eur J Neurosci*. 2000; 12: 391-6.
31. Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2004; 7: 726-35.
32. Platel JC, Lacar B, Bordey A. Gaba and glutamate signaling: homeostatic control of adult forebrain neurogenesis. *J Mol Histol*. 2007; 38 (4): 303-311.
33. Danzer SC. Postnatal and adult neurogenesis in the development of human disease. *Neuroscientist*. 2008; (5): 446-58.
34. Gonzalez-Perez o. Neural stem cells in the adult human brain. *Biol Biomed Rep*. 2012; 2 (1): 59-69.
35. Ramírez-Rodríguez G, Benítez-King G, Kempermann G. Formación de nuevas neuronas en el hipocampo adulto: Neurogénesis. *Salud Mental*. 2007; 30 (3).
36. Martin LJ, Pan Y, Price AC, Sterling W, Copeland NG, Jenkins NA. Parkinson's disease alpha-synuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death. *J Neurosci*. 2006; 26 (1): 41-50.
37. Nuber S, Petrasch-Parwez E, Winner B, Winkler J, von Horsten S, Schmidt T. Neurodegeneration and motor dysfunction in a conditional model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2008; 28 (10): 2471-84.
38. Winner B, Rockenstein E, Lie DC, Aigner R, Mante M, Bogdahn U. Mutant alpha-synuclein exacerbates age-related decrease of neurogenesis. *Neurobiology of Aging*. 2008; 29 (6): 913-25.
39. Marxreiter F, Nuber S, Kandasamy M, Klucken J, Aigner R, Burgmayer R. Changes in adult olfactory bulb neurogenesis in mice expressing the A30P mutant form of alpha-synuclein. *Eur J Neurosci*. 2009; 29 (5): 879-90.
40. Brindon RD, Wang JM. Therapeutic potential of neurogenesis for prevention and recovery from Alzheimer's disease: allopregnanolone as a proof of concept neurogenic agent. *Curr Alzheimer Res*. 2006; 3 (3): 185-90.
41. Van P, Schinder AF, Christie BR, Toni N. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002; 415 (6875): 1030-4.
42. Daniele S, Lecca D, Trincavelli ML, Ciampi O, Abbracchio MP, Martini C. Regulation of PC12 cell survival and differentiation by the new P2Y-like receptor GPR17. *Cell Signal*. 2010; 22 (4): 697-706.
43. Devesa P, Reimunde P, Gallego R, Devesa J, Arce VM. Growth hormone (GH) treatment may cooperate with locally-produced GH in increasing the proliferative response of hippocampal progenitors to kainate-induced injury. *Brain Inj*. 2011; 25 (5): 503-10.
44. Nottebohm F. From bird song to neurogenesis. *Scientific American*. 1989; 260: 74-79.
45. Gross C.G. Neurogenesis in the adult brain: Death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1: 67-73.
46. Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED, Suslov ON, Vrionis FD, Steindler DA. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers *in vitro*. *Glia*. 2002; 39 (3): 193-206.
47. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med*. 2005; 353 (8): 811-22.
48. Westphal M, Lamszus K. The neurobiology of gliomas: from cell biology to the development of therapeutic approaches. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12 (9): 495-508.
49. Doetsch F, Caille I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*. 1999; 97: 1-20.

Correspondencia:

Dr. Rigoberto González-Piña

Segundo piso de la torre de investigación
del Instituto Nacional de Rehabilitación

Calzada México-Xochimilco 289,

Col. Arenal de Guadalupe, 14389,

Delegación Tlalpan, México, D.F.

Teléfono: (52 55) 5999-1000, Ext. 19301 y 19210.

E-mail: higgs@prodigy.net.mx