

FORMACIÓN DE NEURONAS NUEVAS EN EL HIPOCAMPO ADULTO: NEUROGÉNESIS

Gerardo Ramírez-Rodríguez^{1,2}, Gloria Benítez-King¹, Gerd Kempermann²

SUMMARY

New neuron formation in the adult brain was an interesting finding that extended the knowledge about brain plasticity. In 1966 Joseph Altman reported the incorporation of tritiated thymidine to neural cell DNA. This finding indicated the proliferation event in the adult brain. After twenty years of this finding, new information was generated that confirmed the new neuron formation in the adulthood.

In this review, we will mention different aspects of the new neuron formation process called neurogenesis, as well as some of the factors that modulate such process, citing the information already known about the neuronal development stages that take place for the new neuron formation in the hippocampus. Finally, we will review some evidence about the neurogenic process in depression and in neurodegenerative diseases, as well as the possible role of the new neurons when they are integrated into the neuronal network.

In the adult brain there are two regions where new neuron formation process takes place: the olfactory bulb and the hippocampus. New neurons are derived from neural stem cells, which reside in the subventricular zone of the lateral ventricles and in the subgranular zone of the dentate gyrus. Neural stem cells may proliferate and generate the rapid amplifying progenitor and neuroblast populations. These populations will migrate and differentiate in neurons to finally be integrated into the neuronal network.

In the adult brain, neural stem cells have radial glial features expressing specific markers as the glial fibrillar acidic protein (GFAP), as well as the un-differentiated cell marker nestin. This characteristic makes suitable neural stem cells identification. Thus, the new neurons can be identified by both the specific marker expression and by electrophysiological properties. The different cell development stages during the neurogenic process have been characterized in the subventricular zone as well as in the subgranular zone of the dentate gyrus. In addition to the radial-glia features, neural stem cells show a slowly dividing ratio and once the neural stem cells divide by asymmetric division a rapid amplifying progenitor population is generated. In the hippocampus, phenotype analysis had allowed cell classification in three different types according to the kind of protein marker expression. These progenitors are generated during the expansion phase by symmetric cell division. Type 2a and 2b present short neuritic processes parallel to the granular cell layer and the

Type 3 present longer processes integrated into the granular cell layer. During this step, where the migration and cell fate decision take place, the cells express different markers as the microtubule associated protein doublecortin, the homeobox gene related to the *Drosophila* gene *prospero* *Prox-1* and the neuron-specific nuclear protein Neu-N. Once the cells exit the cell cycle, immature neurons are generated showing longer dendritic processes crossing the granular cell layer. These immature neurons will fully differentiate to be integrated into the neuronal network. At this final stage the cells are fully differentiated and the new neurons express specific markers as the calcium binding protein calbindin and their electrophysiological properties are similar to the old neurons.

Neurogenesis is a complex process that is modulated and regulated by different factors. One of these is the niche which is formed by the neural stem cells, astrocytes and endothelial cells. Adult neural stem cells proliferate and differentiate depending on the cellular and molecular composition of the niche. The three components work in synchrony in both neurogenic areas with active proliferation. The role of the niche is the maintenance of the stem cells pool. The astrocytes modulate the proliferation of the neural stem cell and of the rapid amplifying cell population, as well as the migration of these cells by the action of the secreting factors. The niche also plays a key role in maintaining the astrocytic and the endothelial cell populations.

Besides the niche, other factors are involved in the neurogenic process, such as the neurotransmitters (GABA, glutamate, serotonin, dopamine), hormones (prolactin, growth hormone), growth factors (FGF, EGF) and neurotrophins (BDNF, NT3). All of them modulate different steps of the process. Some other factors that influence the new neuron formation include the physical activity, enrichment environment and social interaction. It has been shown that physical activity increases the number of surviving newborn cells when rodents have free access to the running wheel. Another positive regulator of the neurogenic process is the enrichment environment. The influence of this factor on the new neuron formation was demonstrated when the animals were maintained in a cage with tunnels and toys. In addition, when the rodents were forced to learn a particular task, more new neurons were found in the dentate gyrus. Additionally, the social interaction has a positive influence on the new neuron formation.

Even when neurogenesis is positively regulated by the aforementioned factors, different conditions and factors have a negati-

¹Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Departamento de Neurofarmacología, Subdirección de Investigaciones Clínicas, México D.F.

²Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), Berlin-Buch, Alemania.

Correspondencia: Dr. Gerardo Ramírez-Rodríguez. Max Delbrück Center for Molecular Medicine. Robert Rössle Straße 10, D-13125 Berlin-Buch, Alemania. Teléfono: +49/30/9406-3275. E-Mail: Gerardo.Ramirez.Rodriguez@mdc-berlin.de

Recibido: 9 de enero de 2007. Aceptado: 6 de febrero de 2007.

ve influence on this process. It is known that psychological stress affects in a negative manner the neurogenic process. The stress decreases the proliferation of progenitor cells in the dentate gyrus. This negative effect involves glucocorticoids whose increased levels inhibit the new neuron formation. Also, an exogenous administered corticosterone suppresses the new neuron formation. Another negative factor on neurogenesis related to glucocorticoids, is the sleep deprivation, which impairs the neurogenic process by increasing corticosterone levels causing a reduction in cell proliferation. Also, the abuse drugs cause a negative effect in the new neuron formation. It is known that chronic alcoholism negatively impact neurogenesis as well as cocaine, drug that impairs the proliferation dynamics in the dentate gyrus.

Psychiatric disorders, such as depression, have been associated with an impaired neurogenesis, which is reverted by antidepressant drugs. In contrast to the effects of stress, an antidepressant pharmacologic treatment increases the new neuron formation. The antidepressant effect is dependent on chronic treatment, consistent with the time course of the therapeutic action of these compounds. Recently, it has been shown that fluoxetine increases symmetric divisions of early progenitor cells and that these cells called or named neuronal progenitors targeted by fluoxetine in the adult brain.

This report describes one mechanism for antidepressant; however, the mechanisms by which antidepressant drugs act is not known at all and can be complex. Nevertheless, it has been reported that antidepressants induce an increase in serotonin or norepinephrine levels which activate the corresponding receptors and their downstream signaling pathways. One of these signaling pathways is the cAMP-CREB cascade. This second messenger is upregulated in the hippocampus together with the activity of the cAMP-dependent protein kinase. On the same pathway, the cAMP response element binding protein (CREB) shows an increase in function and expression.

In patients with neurodegeneration, a defect in the neurogenesis process has been described. In Alzheimer's disease, cell proliferation and the potential regenerative factors levels are diminished. However, several studies have revealed an increase in the expression of the neurogenic marker doublecortin. Recently, it has been reported the presence of proliferative cells in presenile Alzheimer hippocampus without indications for altered dentate gyrus. In addition to this finding, the influence of the enrichment environment on the new neuron formation has been explored. In these studies, it was shown that rodents housed under enrichment conditions had an increased neurotrophin 3 (NT-3) and brain derived neurotrophic factor, as well as an increased hippocampal neurogenesis accomplished with the improvement in the water maze performance. In another study, described by Lazarov in 2005, the enrichment environment leads a reduction in the levels of cerebral beta-amyloid and an increase in the genes associated with learning-memory, neurogenesis and cell survival pathways. In amyotrophic lateral sclerosis that is characterized by motor neuron degeneration the new neuron formation is impaired. By using mutant mice for the superoxide dismutase-1 enzyme, an enzyme that is altered in amyotrophic lateral sclerosis and with the precursor cells isolated from the subventricular zone of the this mutants there is a reduction in the incorporation of the DNA synthesis marker bromodeoxyuridine(BrdU), and in the response to mitogen stimulation, in presymptomatic and symptomatic mice, respectively.

Evidence obtained so far strongly suggest that neural stem cells manipulation can be a good possibility to induce the neuron re-

placement in the treatment of neurodegenerative and psychiatric illnesses. However it is necessary to go deeply in the mechanisms and signaling pathways involved in the neurogenesis processes.

Key words: Hippocampus, neurogenesis, stem cells, depression, neurodegeneration.

RESUMEN

El hallazgo de la formación de neuronas nuevas revolucionó el concepto de que el cerebro era el único órgano incapaz de regenerarse y, por lo tanto, que era estático. Este concepto implica que el cerebro es un órgano plástico que responde a diversos factores, los cuales pueden influir positiva o negativamente en la formación de neuronas nuevas, las cuales a su vez pueden generar un efecto benéfico para el cerebro. Desde 1966 se encontraron evidencias que apoyaban la formación de neuronas nuevas en el cerebro. Veinte años después, los estudios continuaron para confirmar esos primeros hallazgos. Desde entonces se sabe que existen dos regiones en el cerebro adulto donde se lleva a cabo la formación de neuronas nuevas: el bulbo olfatorio y el hipocampo. Estas neuronas nuevas derivan de las células pluripotenciales residentes en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en la zona subgranular del giro dentado, respectivamente. Estas dos regiones del cerebro presentan características importantes que permiten que se lleve a cabo el proceso de formación de neuronas nuevas llamado neurogénesis.

La neurogénesis es un proceso complejo que involucra diversas etapas, como la proliferación de las células pluripotenciales, la migración, la diferenciación, la sobrevivencia de las neuronas nuevas, así como la integración de éstas en los circuitos neuronales existentes. Los cambios morfológicos de las células que participan en el proceso de la neurogénesis han permitido identificar diversas características dependiendo de los marcadores proteicos expresados temporalmente. Estos marcadores pueden ser proteínas estructurales como los componentes del citoesqueleto (microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios), proteínas asociadas a dichos componentes o factores de transcripción.

Las células pluripotenciales presentan características de la glía radial, que expresan el marcador conocido como proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP, por sus siglas en inglés), así como el marcador para células no diferenciadas que es la nestina. Los diferentes estadios de desarrollo de las células durante el proceso de formación de neuronas nuevas han sido caracterizados en ambas regiones que presentan neurogénesis constitutiva. En la zona subgranular del giro dentado, las células pluripotenciales expresan nestina, la proteína de unión a lípidos del cerebro (BLBP, en inglés) y GFAP. Esta población celular se caracteriza por tener una baja tasa de división celular. Una vez que estas células se dividen, dan lugar a una población que se amplifica rápidamente, de la cual se generan por división simétrica las células progenitoras de tipo 2 y 3. Las células progenitoras tipo 2a y 2b presentan procesos neuríticos cortos paralelos a la zona granular del giro dentado; en cambio, las de tipo 3 presentan procesos largos integrados en la capa granular. Durante esta etapa se inician los eventos de migración y de diferenciación temprana, y las células expresan la proteína asociada a microtúbulos doblecortina, el factor de transcripción "Prox1" y la proteína nuclear neuronal específica "NeuN". Una vez que las células salen del ciclo celular, se generan las neuronas inmaduras caracterizadas por procesos dendríticos largos que cruce-

zan 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.

La formación de neuronas nuevas está modulada finamente para evitar una alteración de los circuitos neuronales. El nicho es uno de los factores que intervienen en la regulación de la neurogénesis. Está constituido por las células pluripotenciales, los astrocitos y las células endoteliales. Los tres componentes del nicho trabajan en sincronía: 1. para mantener la población de células pluripotenciales; 2. los astrocitos modulan la proliferación de las células pluripotenciales y de las células que amplifican rápidamente, así como la migración de estas células a través de la acción de diversos factores secretados por los astrocitos, y 3. para mantener la población de astrocitos y de células endoteliales.

Otros factores involucrados en la formación de neuronas nuevas son los neurotransmisores (GABA, glutamato, serotonina, dopamina), las hormonas (la prolactina y la hormona de crecimiento), los factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos, siglas en inglés: FGF; factor de crecimiento epidermal, siglas en inglés: EGF), las neurotrofinas (factor derivado de cerebro, siglas en inglés: BDNF); neurotrofina 3, siglas en inglés: NT3). Se ha demostrado que hay factores sociales que también pueden modular el proceso de la neurogénesis, como la actividad física, el ambiente enriquecido y la interacción social.

Aun cuando la formación de neuronas nuevas es influida positivamente por los factores antes mencionados, este proceso puede ser modulado de forma negativa por factores como el estrés psicológico. Este disminuye la formación de neuronas nuevas, o bien en las enfermedades psiquiátricas tales como la depresión, suceso que es revertido con el uso de fármacos antidepresivos. Recientemente, se describió que la falta de sueño afecta negativamente la formación de neuronas nuevas. Efecto similar surten las drogas de abuso. Además, existe información sobre lo que sucede en las enfermedades neurodegenerativas en relación con la formación de nuevas neuronas.

En esta revisión se mencionan los diferentes aspectos del proceso de formación de neuronas nuevas, así como los factores que lo modulan de forma positiva o negativa. Asimismo, revisaremos algunas evidencias en que se ha reportado que la neurogénesis disminuye en la depresión y en las enfermedades neurodegenerativas. Finalmente se hace una breve mención de la posible función de estas nuevas neuronas en el hipocampo y su relación con los procesos de aprendizaje y memoria.

Palabras clave: Hipocampo, neurogénesis, células pluripotenciales, depresión, neurodegeneración.

INTRODUCCIÓN

La formación de neuronas nuevas obedece a un mecanismo integrado y modulado finamente. Contrariamente a lo que se pensaba acerca de la naturaleza estática del cerebro adulto, se ha descrito que éste es capaz de generar neuronas nuevas que pueden integrarse a los circuitos neuronales existentes. Los primeros hallazgos que indicaron la formación de nuevas neuronas

derivan de los estudios realizados por Altman y cols. en la década de 1970, cuando se cuantificó la incorporación en el hipocampo de la timidina tritiada (un marcador de proliferación celular que se integra al ácido desoxirribonucleico) (2). Veinte años después de este hallazgo, se ha obtenido conocimiento que demuestra que la neurogénesis, palabra con que se designa el nacimiento de neuronas nuevas, ocurre de forma constitutiva en dos regiones específicas del cerebro adulto: la zona subventricular de los ventrículos laterales (11) y la zona subgranular del giro dentado en el hipocampo (17). Este mismo hallazgo ha sido reportado en humanos en la zona subventricular por Sanai en 2004 (38), así como en el hipocampo por Ericsson en 1998 (13).

La formación de neuronas nuevas en el cerebro adulto es un proceso interesante para la implementación de tratamientos de reemplazo neuronal en las enfermedades neurodegenerativas y también para aquellas asociadas con la pérdida neuronal selectiva, como los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Un aspecto esencial para inducir la neurogénesis es aprender cómo manipular las células pluripotenciales residentes en el cerebro para llevar a cabo la repoblación neuronal o glial (28).

En esta revisión se mencionan los conceptos básicos de la neurogénesis, incluida una explicación acerca de las células precursoras, cuál es la función de los factores intrínsecos y los factores extrínsecos en la regulación del proceso de formación de neuronas nuevas, así como de algunas evidencias que apoyan que la neurogénesis es un proceso importante para el posible mantenimiento de la funcionalidad cerebral. Esta última se encuentra alterada tanto en las enfermedades psiquiátricas como en las enfermedades neurodegenerativas.

NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

La plasticidad cerebral se refiere a la capacidad del encéfalo para cambiar su estructura y su función durante el proceso de maduración y aprendizaje, y también frente al daño neuronal que se produce en las enfermedades. Los cambios plásticos del cerebro involucran diversos niveles de organización, como el aspecto molecular y la participación de todo el sistema. En la plasticidad del cerebro existen cambios en los elementos neuronales y en los elementos que dan soporte al tejido, como la glía y los vasos sanguíneos. De tal modo, la formación de neuronas nuevas y la incorporación de éstas a los circuitos existentes debe considerarse como un cambio estructural en el cerebro que refleja la plasticidad del mismo ante la incorporación de nuevos elementos neuronales (28).

ZONAS DONDE SE PRESENTA DE FORMA CONSTITUTIVA LA FORMACIÓN DE NEURONAS NUEVAS

Aun cuando se ha reportado la formación de neuronas nuevas en otras partes del cerebro adulto debido a diversos agentes nocivos que producen daño en el mismo, la formación continua de neuronas nuevas durante la etapa adulta se presenta en dos regiones del cerebro: el bulbo olfatorio y el giro dentado del hipocampo (11, 15, 36). En la zona subventricular, las células pluripotenciales dan origen a las progenitoras que van a migrar a través de la cadena rostro-migratoria para llegar al bulbo olfatorio donde se diferencian formando interneuronas inhibitorias funcionales de dos tipos: células granulares y periglomerulares (15), que establecen contactos para modular el proceso de la información sensorial. En el giro dentado, las células pluripotenciales residen en la zona subgranular, y dan origen a las células progenitoras. Estas células progenitoras maduran localmente en la zona granular del giro dentado enviando sus proyecciones axonales hacia el área conocida como cuerno de Amón (CA3) y las arborizaciones dendríticas hacia la capa granular (20, 36).

CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA DE LOS DIFERENTES TIPOS CELULARES QUE SE PRESENTAN DURANTE LA NEUROGÉNESIS

La descripción de la formación de neuronas nuevas en el hipocampo ha permitido conocer los cambios morfológicos que se presentan durante este proceso. Brevemente, este proceso inicia con la división de una célula pluripotencial para dar lugar a dos células hijas, las cuales van a migrar a partir del sitio de división y comienzan a diferenciarse en neuronas que extienden dendritas hacia la capa molecular y más tarde un axón que proyecta hacia el área CA3 (20). Después de cuatro a siete semanas, las neuronas nuevas llegan a integrarse a los circuitos neuronales existentes (46). En forma explícita han sido descritos los diferentes eventos y cambios morfológicos que se presentan durante la formación de neuronas nuevas, incluida la descripción de los diferentes marcadores específicos expresados para cada etapa de dicho proceso. Las células pluripotenciales presentan características de la glía radial (20) que expresan marcadores como las proteínas que forman filamentos intermedios, como la nestina y la proteína acídica fibrilar (GFAP, por sus siglas en inglés); estas células tienen la capacidad de dividir y mantener su población (20). A partir de estas células se origina una población que aumenta rápidamente, que es positiva para la proteína nestina y que presenta diferentes características. En éstas se determina el linaje celular y

son clasificadas como tipo celular 2a, 2b y 3 dependiendo de los marcadores que expresan. Los tipos celulares 2b y 3 expresan doblecortina, proteína que se une a los microtúbulos y que es un marcador para neuronas inmaduras. Sin embargo, el tipo 2b expresa el marcador neuronal NeuN a diferencia del tipo 2a. El tipo 2b aún puede dividirse una vez más y dar origen al tipo celular 3, el cual expresa doblecortina y NeuN. Los tres tipos celulares expresan la proteína polisiática de adhesión neural (PSA-NCAM, por sus siglas en inglés)(20). Las células que intervienen en el proceso de formación de nuevas neuronas presentan diferentes características morfológicas. Los tipos 2a y 2b presentan procesos neuríticos cortos y paralelos a la zona granular; en cambio, el tipo 3 exhibe prolongaciones neuríticas hacia la zona granular del giro dentado. El tipo 3 corresponde a una neurona inmadura y en ocasiones puede mostrar dendritas que cruzan la zona granular del giro dentado. Como se mencionó anteriormente, en cuatro o siete semanas estas neuronas nuevas presentan arborizaciones dendríticas hacia la capa granular, así como características funcionales similares a las neuronas existentes (12, 20, 46) (figura 1).

FACTORES QUE MODULAN LA NEUROGÉNESIS

Como se mencionó previamente, la neurogénesis no es un evento estático sino dinámico y, por lo tanto, está modulado y regulado por diversos factores para responder a las demandas del cerebro. Entre los factores involucrados en la modulación y regulación de la neurogénesis se encuentran el nicho y los factores internos y externos que pueden ser neurotransmisores, factores de crecimiento, factores neurotróficos, hormonas, la actividad física y el aprendizaje.

Las dos áreas neurogénicas del cerebro adulto en que residen las células pluripotenciales ocupan un nicho formado por los astrocitos y por las células endoteliales. Estas cubren a las células pluripotenciales para favorecer su renovación y los astrocitos favorecen el direccionamiento de las células progenitoras para formar neuronas. Es sorprendente que las células pluripotenciales también puedan formar células endoteliales dependiendo de las necesidades y de las condiciones, lo cual sugiere que las células pluripotenciales neurales son capaces de volver a poblar su nicho (3, 8, 35, 42, 50).

FACTORES INTERNOS QUE PARTICIPAN EN LA MODULACIÓN DE LA NEUROGÉNESIS

La neurogénesis es un proceso regulado de forma fina para poder dar lugar a la proliferación y a la formación

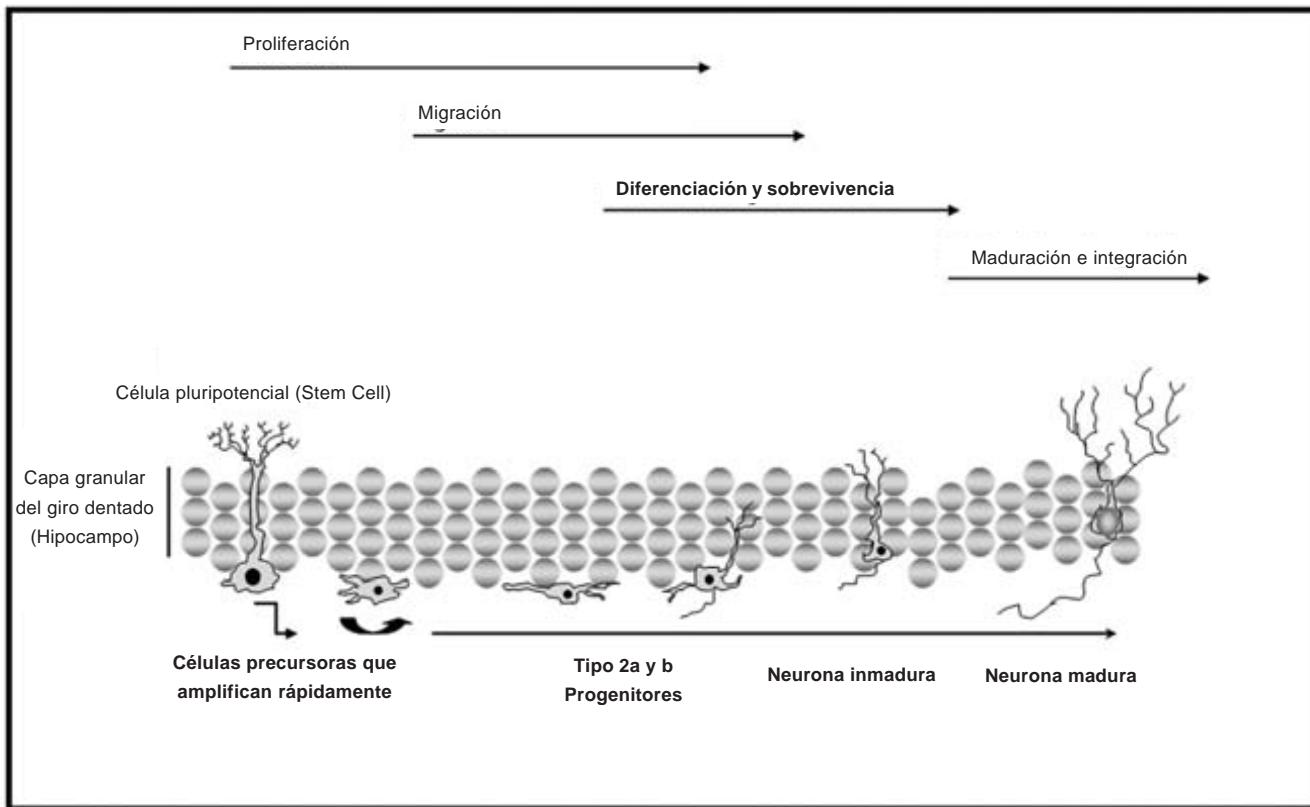


Fig. 1. Representación de las etapas del proceso de la neurogénesis, así como de las diferencias morfológicas de las células durante la formación de una nueva neurona en el hipocampo.

de las neuronas nuevas, de tal modo que existen factores internos que controlan la proliferación de las células pluripotenciales y de las células derivadas de éstas. Entre estos factores se encuentran los receptores expresados por las células pluripotenciales y progenitoras a diversas moléculas, como las proteínas que controlan la comunicación célula-célula durante el desarrollo llamadas "Ephrins" y que regulan la proliferación celular (18). Entre los sistemas de señalización celular que regulan la neurogénesis está la proteína que controla la transcripción y que es importante durante el desarrollo, conocida como *Sonic-hedgehog*, y que está involucrada en el mantenimiento de las células progenitoras en los adultos (22), así como el sistema de señalización WNT que también es importante para la comunicación celular y que recientemente se demostró que aumenta la proliferación en el giro dentado de animales adultos (25). Además de los sistemas de señalización celular, se ha demostrado la participación de algunas moléculas de adhesión que modulan la proliferación de las células pluripotenciales. Una de éstas es la molécula de adhesión celular neural (NCAM) que facilita la neurogénesis en el hipocampo regulando la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras a través de la regulación de factores de transcripción (4). Asimismo, la señalización ejercida entre los

astrocitos y los neuroblastos por el neurotransmisor GABA amplifica la producción y la migración de las células de progenitoras a partir del sitio donde se localizan las células pluripotenciales (7). Sin embargo, los factores internos no sólo regulan la proliferación celular sino también la decisión de las células progenitoras para formar neuronas nuevas, de tal modo que se han identificado factores neurogénicos asociados a las poblaciones de astrocitos que se localizan en la zona subventricular y en la zona subgranular del giro dentado, lo que indica que éstos ejercen el direccionamiento de las células para formar neuronas (26).

FACTORES EXTERNOS QUE PARTICIPAN EN LA MODULACIÓN DE LA NEUROGÉNESIS

Las etapas involucradas en el proceso del nacimiento de una neurona, como la producción, la migración, la diferenciación, la maduración y la supervivencia, están moduladas por factores extrínsecos entre los que se encuentran las hormonas, los factores de crecimiento y el daño cerebral. Todos estos factores influyen en la proliferación de las células pluripotenciales en ambas regiones neurogénicas. Recientemente, se describió que el glutamato surte un efecto dual sobre algunas etapas

del proceso para la formación de neuronas nuevas dependiendo del tipo de receptor sobre el cual actúe este neurotransmisor. Cuando el glutamato activa los receptores NMDA, afecta la división celular (51); en cambio, cuando actúa a través de los receptores AMPA, induce un aumento en la proliferación celular (5). El ácido gamma-aminobutírico (GABA) disminuye la proliferación celular al activar los receptores GABA_A en el giro dentado (44). Otro neurotransmisor que modula la formación de neuronas nuevas es la serotonina, la cual, a través de la activación del receptor 5HT_{1A}, aumenta la proliferación de las células pluripotenciales en el giro dentado y en la zona subventricular (29, 39). La dopamina también se ha descrito como un factor que modula la formación de neuronas nuevas; sin embargo, su mecanismo de acción aún no está determinado (9, 16).

Además de estos neurotransmisores, se ha descrito que las drogas de abuso pueden ejercer un efecto positivo o negativo en la formación de neuronas nuevas. No obstante, y al igual que la dopamina, el mecanismo de acción aún no se ha dilucidado (33). Las hormonas que circulan por el organismo también pueden modular el proceso de formación de neuronas nuevas. En cuanto a las hormonas, se ha determinado que la del crecimiento puede inducir un incremento en la formación de neuronas nuevas (24). Otras hormonas implicadas en la neurogénesis hipocampal son los corticoides (49). Recientemente se describió que la neurogénesis también es mediada durante el embarazo por la prolactina (40).

Otro factor que modula la neurogénesis es el relacionado con la influencia ambiental y social; uno de ellos es la actividad física que, como bien se ha descrito, promueve la sobrevivencia de las neuronas nuevas en el giro dentado, lo cual se encuentra relacionado con la adquisición de memoria espacial (45). Otro regulador positivo de este proceso es el ambiente enriquecido; la influencia de este factor fue demostrada al mantener unos roedores en una caja con juguetes y túneles (21). Además, cuando los animales son forzados a aprender una prueba en particular, se han encontrado más neuronas nuevas en el giro dentado. Finalmente, el estrés y la falta de sueño reducen la proliferación celular (30, 32). El aislamiento social, la posición social (dominancia jerárquica) (43), el consumo de alcohol (34) y las malas experiencias durante las primeras etapas de la vida, como la privación del contacto materno o el estrés postnatal, disminuyen la formación de neuronas nuevas (31).

Considerando lo anterior, es evidente que el proceso de formación de neuronas nuevas se encuentra modulado por varios factores que lo convierten en un proceso complejo tanto para su estudio como para su

entendimiento debido a la participación de diversos niveles de modulación y regulación.

FUNCIÓN DE LAS NEURONAS NUEVAS

La formación de neuronas nuevas se relaciona con el proceso de memoria y aprendizaje en que participa el hipocampo (1, 45). Sin embargo, el papel de la neurogénesis en el aprendizaje y la memoria, aun cuando ha sido explorado, permanece todavía sin ser entendido en su totalidad. Recientemente se ha sugerido que las neuronas nuevas son similares a las existentes, ya que después de cuatro semanas expresan un patrón electrofisiológico semejante (46). Aunado a esto, se ha descrito que las neuronas nuevas maduras son reclutadas en el hipocampo para ser ensambladas en los circuitos neurales que pueden desempeñar un papel especial para la estabilización de los cambios sinápticos necesarios para la consolidación de la memoria (37).

NEUROGÉNESIS, ESTRÉS, DEPRESIÓN Y SUEÑO

Aun cuando el significado funcional de la formación de neuronas nuevas en el adulto permanece desconocido en su totalidad, se sabe que la supresión de la neurogénesis subyace a algunos de los déficits cognitivos. El estrés regula negativamente la formación de neuronas nuevas al disminuir la proliferación de células pluripotenciales, involucrando un aumento en los niveles de los glucocorticoides (47). El estrés es un factor de riesgo para la depresión mayor, la cual presenta como síntomas anhedonia, alteraciones en el sueño, reducida actividad sexual, incremento en los niveles de corticosterona y alteraciones en los ritmos circadianos. Asimismo, influye negativamente en la neurogénesis al afectar el tamaño del hipocampo. Este efecto es revertido por los fármacos antidepresivos que incrementan la formación de neuronas nuevas. El efecto de estos fármacos depende del tiempo (14). Recientemente se demostró que la fluoxetina incrementa la división simétrica de una clase de progenitores en el cerebro adulto (12). Este reporte describe uno de los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos; sin embargo, los mecanismos mediante los cuales dichos fármacos ejercen su acción no es conocido en su totalidad. No obstante, se ha reportado que los fármacos antidepresivos inducen el incremento en los niveles de serotonina o de norepinefrina, los cuales activan los receptores correspondientes y las cascadas de señalización que se encuentran río abajo de estos receptores (47). Uno de los segundos mensajeros que aumentan debido a la acción de los fármacos antidepresivos es la

adenosina monofosfato cíclico (cAMP, por sus siglas en inglés), que es importante para la cascada de señalización que involucra al elemento que responde a cAMP (CREB, por sus siglas en inglés). Este incremento genera un aumento en la producción de neurotrofinas como el factor neural derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) (47).

Otro factor recientemente descrito que afecta de forma negativa la formación de neuronas nuevas es la ausencia de sueño en roedores. En este estudio se encontró que, después de dos días en condiciones de luz continua, la formación de neuronas fue afectada, lo cual indica que los problemas de sueño pueden alterar el proceso de la formación de neuronas debido al aumento en los niveles de estrés (32).

NEUROGÉNESIS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Respecto a las enfermedades neurodegenerativas, se ha visto que la formación de neuronas nuevas se encuentra regulada en éstas. En la enfermedad de Alzheimer, el potencial proliferativo se encuentra disminuido, así como el nivel de los factores que ayudan a la regeneración (10). Sin embargo, diferentes estudios han revelado un incremento en la expresión del marcador de células inmaduras, doblecortina (19). Recientemente, se reportó la presencia de proliferación celular sin alguna indicación de alteración en el giro dentado (6). Otro aspecto que ha sido explorado en la enfermedad de Alzheimer es la influencia del ambiente enriquecido sobre la formación de neuronas nuevas. Así se encontró que en los roedores mantenidos en un ambiente enriquecido se presentó un aumento en los niveles de neurotrofina 3 (NT-3, abreviatura en inglés) y en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), así como un aumento en la formación de neuronas nuevas acompañado por un mejoramiento en la prueba de memoria (48). En relación con la producción de la proteína beta-amiloide, Lazarov y cols. reportaron que el ambiente enriquecido induce una disminución en los niveles de esta proteína y genera un aumento en la expresión de los genes asociados con el aprendizaje y la memoria, así como en los genes asociados con la formación de neuronas nuevas y con el proceso de sobrevivencia celular (23).

Otra enfermedad neurodegenerativa es la esclerosis lateral amiotrófica que se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas y en la cual está afectada la formación de neuronas nuevas. Recientemente, utilizando un ratón mutante para la enzima superóxido dismutasa 1, enzima que está afectada en esta enfermedad, se encontró que en los ratones presintomáticos y sintomáticos existe una reducción en la incorpo-

ración del marcador de síntesis bromodesoxiuridina, lo que sugiere que la formación de neuronas nuevas está afectada en tal enfermedad neurodegenerativa (27).

CONCLUSIÓN

Aun cuando se ha generado conocimiento importante en relación con la formación de neuronas nuevas, todavía existen diversos aspectos que deben ser explorados para entender mejor los eventos involucrados en el proceso de neurogénesis. Dichos aspectos son la biología celular de las células pluripotenciales, así como las señales que modulan dicho proceso. El estudio de estos aspectos implica el uso de células pluripotenciales aisladas de animales adultos para explorar eventos de forma controlada que den información clara acerca de los mecanismos de acción participantes en este proceso, así como el uso de modelos animales que permitan reunir todos los factores que modulan en una forma muy fina este proceso de formación de neuronas nuevas mejor conocido como neurogénesis. Asimismo, es importante dilucidar los mecanismos de acción de los fármacos utilizados en psiquiatría que pueden modular la neurogénesis.

REFERENCIAS

1. AIMONE JB, WILES J, GAGE FH: Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*, 9(6):723-7, 2006.
2. ALTMAN J, DAS GD: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol*, 126(3):337-89, 1966.
3. ALVAREZ-BUYLLA A, LIM DA: For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*, 41(5):683-6, 2004.
4. AMOUREUX MC, CUNNINGHAM BA, EDELMAN GM, CROSSIN KL: N-CAM binding inhibits the proliferation of hippocampal progenitor cells and promotes their differentiation to a neuronal phenotype. *J Neurosci*, 20(10):3631-40, 2000.
5. BAI F, BERGERON M, NELSON DL: Chronic AMPA receptor potentiator (LY451646) treatment increases cell proliferation in adult rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 44(8):1013-21, 2003.
6. BOEKHOORN K, JOELS M, LUCASSEN PJ: Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol Dis*, 24(1):1-14, 2006.
7. BOLTEUS AJ, BORDEY A: GABA release and uptake regulate neuronal precursor migration in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci*, 24(35):7623-31, 2004.
8. BORDEY A: Adult neurogenesis: basic concepts of signaling. *Cell Cycle*, 5(7):722-8, 2006.
9. BORTA A, HOGLINGER GU: Dopamine and adult neurogenesis. *J Neurochem*, 100:587-595, 2006.
10. BRINTON RD, WANG JM: Therapeutic potential of neurogenesis for prevention and recovery from Alzheimer's disease.

- se: allopregnanolone as a proof of concept neurogenic agent. *Curr Alzheimer Res*, 3(3):185-90, 2006.
11. COROTTO FS, HENEGAR JA, MARUNIAK JA: Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain. *Neurosci Lett*, 149(2):111-4, 1993.
 12. ENCINAS JM, VAAHTOKARI A, ENIKOLOPOV G: Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(21):8233-8, 2006.
 13. ERIKSSON PS, PERFILEVA E, BJORK-ERIKSSON T, ALBORN AM y cols.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4(11):1313-7, 1998.
 14. ERNST C, OLSON AK, PINEL JP, LAM RW, CHRISTIE BR: Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci*, 31(2):84-92, 2006.
 15. GARCIA-VERDUGO JM, DOETSCH F, WICHTERLE H, LIM DA, ALVAREZ-BUYLLA A: Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *J Neurobiol*, 36(2):234-48, 1998.
 16. GERAERTS M, KRYLYCHKINA O, BAEKELANDT V, DEBYSER Z: Therapeutic strategies for Parkinson's disease based on the modulation of adult neurogenesis. *Stem Cells*, 25:263-270, 2006.
 17. GOULD E, CAMERON HA, DANIELS DC, WOOLLEY CS, MCEWEN BS: Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci*, 12(9):3642-50, 1992.
 18. HOLMBERG J, ARMULIK A, SENTI KA, EDOFF K y cols.: Ephrin-A2 reverse signaling negatively regulates neural progenitor proliferation and neurogenesis. *Genes Dev*, 19(4):462-71, 2005.
 19. JIN K, XIE L, MAO XO, GREENBERG DA: Alzheimer's disease drugs promote neurogenesis. *Brain Res*, 1085(1):183-8, 2006.
 20. KEMPERMANN G, JESSBERGER S, STEINER B, KRONENBERG G: Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci*, 27(8):447-52, 2004.
 21. KEMPERMANN G, KUHN HG, GAGE FH: More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624):493-5, 1997.
 22. LAI K, KASPAR BK, GAGE FH, SCHAFFER DV: Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo. *Nat Neurosci*, 6(1):21-7, 2003.
 23. LAZAROV O, ROBINSON J, TANG YP, HAIRSTON IS y cols.: Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*, 120(5):701-13, 2005.
 24. LICHTENWALNER RJ, FORBES ME, SONNTAG WE, RIDDLE DR: Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I decreases survival of dentate granule neurons: insights into the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci Res*, 83(2):199-210, 2006.
 25. IE DC, COLAMARINO SA, SONG HJ, DESIRE L, MIRA H y cols.: Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*, 437(7063):1370-5, 2005.
 26. LIM DA, TRAMONTIN AD, TREVEJO JM, HERRERA DG y cols.: Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron*, 28(3):713-26, 2000.
 27. LIU YML: The adult neural stem and progenitor cell niche is altered in amyotrophic lateral sclerosis mouse brain. *J Comp Neurol*, 497(3):468-488, 2006.
 28. LLEDO PM, ALONSO M, GRUBB MS: Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci*, 7(3):179-93, 2006.
 29. MALBERG JE, EISCH AJ, NESTLER EJ, DUMAN RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20(24):9104-10, 2000.
 30. MIRESCU C, GOULD E: Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16(3):233-8, 2006.
 31. MIRESCU C, PETERS JD, GOULD E: Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci*, 7(8):841-6, 2004.
 32. MIRESCU C, PETERS JD, NOIMAN L, GOULD E: From the Cover: Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(12):19170-19175, 2006.
 33. MISIUTA IE, SAPORTA S, SANBERG PR, ZIGOVA T, WILLING AE: Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*, 83(4):668-79, 2006.
 34. NIXON K: Alcohol and adult neurogenesis: roles in neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. *Hippocampus*, 16(3):287-95, 2006.
 35. PALMER TD, WILLHOITE AR, GAGE FH: Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol*, 425(4):479-94, 2000.
 36. RAKIC P: Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *J Neurosci*, 22(3):614-8, 2002.
 37. RAMIREZ-AMAYA V, MARRONE DF, GAGE FH, WORLEY PF, BARNES CA: Integration of new neurons into functional neural networks. *J Neurosci*, 26(47):12237-41, 2006.
 38. SANAI N, TRAMONTIN AD, QUINONES-HINOJOSA A, BARBARO NM y cols.: Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*, 427(6976):740-4, 2004.
 39. SANTARELLI L, SAXE M, GROSS C, SURGET A y cols.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301(5634):805-9, 2003.
 40. SHINGO T, GREGG C, ENWERE E, FUJIKAWA H y cols.: Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 299(5603):117-20, 2003.
 41. SNYDER JS, HONG NS, MCDONALD RJ, WOJTOWICZ JM: A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience*, 130(4):843-52, 2005.
 42. SONG H, STEVENS CF, GAGE FH: Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, 417(6884):39-44, 2002.
 43. TRANAHAN AM, KHALIL D, GOULD E: Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nat Neurosci*, 9(4):526-33, 2006.
 44. TOZUKA Y, FUKUDA S, NAMBA T, SEKI T, HISATSUNE T: GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron*, 47(6):803-15, 2005.
 45. VAN PRAAG H, KEMPERMANN G, GAGE FH: Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2(3):266-70, 1999.
 46. VAN PRAAG H, SCHINDLER AF, CHRISTIE BR, TONI N y cols.: Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415(6875):1030-4, 2002.
 47. WARNER-SCHMIDT JL, DUMAN RS: Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16(3):239-49, 2006.
 48. OLF SA KG, LEHMANN K, BLANKENSHIP A, OVERALL R y cols.: Cognitive and Physical Activity Differently Modulate Disease Progression in the Amyloid Precursor Protein (APP)-2 Model of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*, 60:1314-1324, 2006.
 49. WONG EY, HERBERT J: Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus. *Neuroscience*, 137(1):83-92, 2006.
 50. WURMSER AE, NAKASHIMA K, SUMMERS RG, TONI N y cols.: Cell fusion-independent differentiation of neural stem cells to the endothelial lineage. *Nature*, 430(6997):350-6, 2004.
 51. YOSHIMIZU T, CHAKI S: Increased cell proliferation in the adult mouse hippocampus following chronic administration of group II metabotropic glutamate receptor antagonist, MGS0039. *Biochem Biophys Res Commun*, 315(2):493-6, 2004.