

Neurogénesis en el cerebro adulto

O. Arias-Carrión, T. Olivares-Bañuelos, R. Drucker-Colín

NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

Resumen. Introducción. El descubrimiento de que nuevas neuronas continúan generándose en el cerebro adulto ha modificado el concepto de plasticidad cerebral y ha revelado nuevos mecanismos que garantizan la homeostasis del sistema nervioso. Desarrollo. La neurogénesis, proceso que involucra la generación de nuevas neuronas, se ha demostrado en el hipocampo y en el bulbo olfatorio de mamíferos adultos, lo cual sugiere la persistencia de células troncales neuronales a lo largo de toda la vida. Los precursores primarios se han identificado en zonas especializadas denominadas nichos neurogénicos. De manera interesante, la célula que da origen a las nuevas neuronas en el cerebro adulto expresa marcadores de células gliales, un linaje celular lejano al de las neuronas. Trabajos realizados durante el desarrollo del cerebro han demostrado que la glía radial no sólo origina astrocitos, sino también neuronas, oligodendrocitos y células ependimales. Además, se sabe que la glía radial también es la precursora de las células troncales neuronales del cerebro adulto. Conclusiones. En conjunto, estos datos soportan la idea de que las células troncales se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glía radial-astrocítico. Así, la identificación de los precursores primarios, tanto en el cerebro en desarrollo como en el cerebro adulto, es fundamental para comprender el funcionamiento del sistema nervioso y, con esto, desarrollar estrategias de reemplazo neuronal en el cerebro adulto que lo requiera. [REV NEUROL 2007; 44: 541-50]

Palabras clave. Astrocitos. Células troncales neuronales. Glía radial. Neurogénesis. Regeneración. Zona subventricular.

INTRODUCCIÓN

Uno de los dogmas fundamentales mantenido en las neurociencias hasta el siglo pasado sostenía que la regeneración del sistema nervioso no puede ocurrir en etapas de la vida adulta. Sin embargo, a partir de los trabajos de Joseph Altman en la década de los sesenta, utilizando la técnica de autorradiografía con timidina tritiada (timidina-³H) para marcar células en división, se demostró la existencia de neurogénesis en algunas áreas del cerebro posnatal y adulto de la rata, específicamente en el bulbo olfatorio y el giro dentado en el hipocampo [1]. Estas observaciones recibieron poca atención durante los años siguientes, hasta que en la década de los noventa diversos grupos reforzaron las investigaciones con las cuales se demostró que la neurogénesis persiste en mamíferos superiores como primates y humanos [2,3]. Con base en estos estudios, la presente revisión tiene por objetivo presentar el conocimiento actual sobre la neurogénesis que ocurre en el cerebro adulto de los mamíferos.

NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

En varias especies, durante la etapa posnatal y a lo largo de toda la vida, se ha demostrado que nuevas neuronas continúan generándose en el bulbo olfatorio, en el giro dentado, posiblemente en algunas áreas corticales [3] y en la sustancia negra [4]. Cabe mencionar que estos últimos datos han sido muy debatidos. Sin embargo, hoy día es posible especificar que las áreas con mayor actividad neurogénica son la zona subventricular (ZSV) –delimitando los ventrículos– y la zona sugranular (ZSG) del giro dentado en el hipocampo.

En estas dos zonas del cerebro adulto de mamíferos existen células con actividad mitótica, las cuales pueden clasificarse en dos grupos: las células troncales, con un ciclo celular superior a 28 días, y las células progenitoras neuronales (CPN), con un ciclo celular de 12 horas [5,6]. Las células troncales tienen la capacidad de generar continuamente dos tipos de células: nuevas células troncales (capacidad de autorrenovación) y CPN. Las CPN, al perder su capacidad mitogénica en etapas tempranas del desarrollo, dan origen a neuronas, mientras que en etapas tardías del desarrollo originan astrocitos y oligodendrocitos (Fig. 1) [7,8]. Es importante señalar que se ha logrado aislar y cultivar células troncales a partir de tejido cerebral *post mortem* de humanos adultos [9-11].

Las células troncales embrionarias son pluripotentes, es decir, tienen la capacidad de originar distintos tipos celulares en el organismo en desarrollo, mientras que las células troncales del cerebro adulto pierden parte de esta capacidad, volviéndose multipotentes, lo que implica que sólo pueden dar origen a tipos celulares específicos [12-16].

Hasta la fecha, la mayor controversia ha sido determinar la naturaleza de las células precursoras en las zonas germinativas del cerebro adulto. Existen dos teorías yuxtapuestas sobre el origen celular de las células troncales en la ZSV: provienen de células ependimales que expresan nestina [17,18], o bien proceden de células del tipo astrocítico (GFAP⁺ y nestina⁺), también denominadas células tipo B (Fig. 2) [19,20].

Las células progenitoras del sistema nervioso central (SNC) y las células neuroepiteliales presentan inmunorreactividad a la nestina. La nestina reconoce a la proteína de tipo VI de los filamentos intermedios, expresada en células troncales/progenitoras del neuroepitelio primitivo, tanto *in vivo* como *in vitro* [21].

La mayoría de estudios refuerzan la segunda teoría, tanto en la ZSV como en la ZSG del giro dentado en el hipocampo. Se ha demostrado que una población específica de la glía radial puede originar precursores neurales, los cuales a su vez originan tanto neuronas como células de la glía [22,23]. Durante el de-

Aceptado tras revisión externa: 13.09.06.

Departamento de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Correspondencia: Dr. Oscar Arias-Carrión. Departamento de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. Apdo. Postal 70-600. 04510 México DF, México. Fax: (52-55) 5622-5607. E-mail: arias@ifc.unam.mx

Financiado parcialmente por las becas de posgrado CONACYT y DGEP a OAC, fideicomiso UNAM a RDC y proyecto IMPULSA-UNAM.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

sarrollo embrionario tardío y posnatal, las células de la glía radial generan astrocitos [24,25] y, en algunas especies, la glía radial mantiene sus propiedades precursoras aun en el animal adulto [26]. En este contexto, Merkle et al [27] demostraron que, en el adulto, las células de la glía radial provienen de las células progenitoras de la ZSV.

Los estudios realizados sobre el origen de las neuronas corticales apuntan hacia dos direcciones. La primera sugiere que son las células de la ZSV las que las originan, como sucede con las nuevas neuronas granulares y periglomerulares del bulbo olfatorio [28,29]. La segunda teoría se basa en el comportamiento de células troncales que presentan las células de la glía radial, las cuales generan neuronas y células gliales [30-33]. En conjunto, estos datos apoyan la idea de que las células troncales se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glía radial-astrocítico (Fig. 3) [22,34].

Otro punto de controversia ha sido determinar si las nuevas neuronas originadas en el adulto provienen del mismo tipo de células neuroepiteliales que producen neuronas durante el desarrollo embrionario. Los tipos celulares retenidos dentro del neuroepitelio del sistema nervioso adulto, tales como las células endociliales o las llamadas células de la glía radial, son probablemente los precursores neurales equiparables a las células neuroepiteliales embrionarias, de las cuales se derivan y son las que conservan propiedades que les permiten responder a los patrones de señales inductoras de neurogénesis en el embrión [22, 35,36]. Por tanto, las neuronas generadas en el adulto pueden tener distintos precursores, siendo algunos de ellos cercanos pero no directamente equivalentes a los del neuroepitelio embrionario. Por lo anterior se cree que las células troncales en el adulto pueden ser más especializadas y solamente generar un rango limitado de subtipos neuronales. Además, estas células son incapaces de activar las cascadas de señalización que utilizan las células troncales embrionarias y que involucran a las proteínas proneurales bHLH [36].

CÉLULAS TRONCALES/PROGENITORAS DE LA ZSV

Durante el desarrollo del cerebro de los mamíferos se forma, a lo largo de los ventrículos laterales, una capa germinativa (la zona ventricular) rica en CPN que da origen a las neuronas que migran hacia todas las estructuras del cerebro. A finales del desarrollo embrionario se origina otra capa de células germinativas, la ZSV, la cual está implicada también en generar nuevas neuronas. En el desarrollo posnatal disminuye progresivamente la generación de neuronas y, finalmente, en el cerebro adulto desaparece la zona ventricular germinativa y se mantienen únicamente nichos de proliferación en la ZSV. En dichas regiones, las nuevas neuronas generadas migran a través de la vía rostral migratoria (VRM) hacia el bulbo olfatorio (Fig. 4a), donde se diferencian en dos tipos de interneuronas: las células granulares y las células periglomerulares [37-40].

Diversas investigaciones han permitido determinar la presencia y el fenotipo de las células troncales en la ZSV del cerebro adulto de roedores [7,19,41,42]. Estudios cuantitativos indican que la tasa de neurogénesis en la ZSV del cerebro adulto de rata es de aproximadamente 80.000 nuevas neuronas granulares por bulbo olfatorio, lo que representa el 1% de la población de células granulares olfatorias por día [43].

A partir de los estudios realizados se ha determinado que en la ZSV existen al menos cuatro tipos diferentes de células de

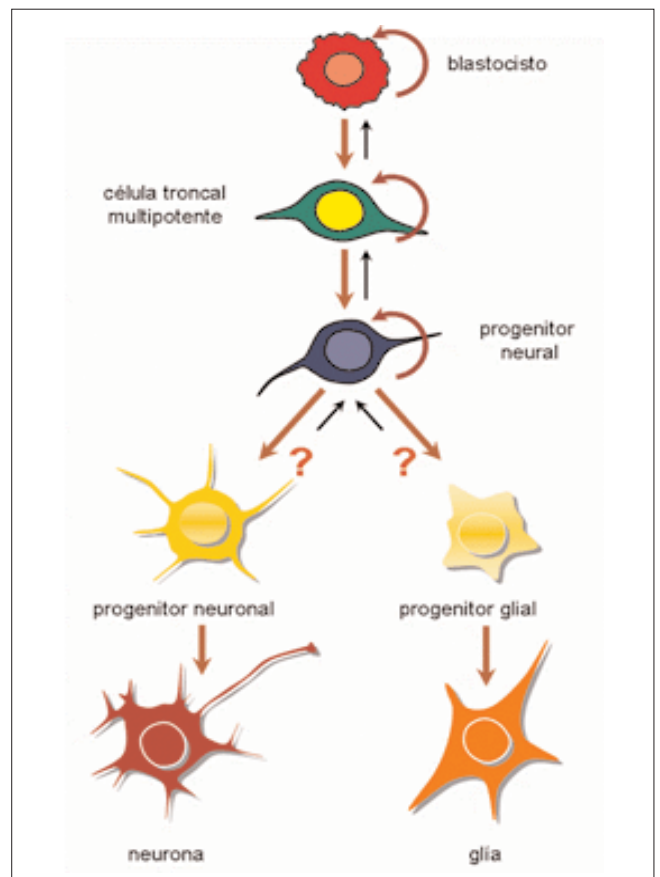


Figura 1. Células troncales con potencial capacidad neurogénica. La figura muestra, en orden jerárquico, las células troncales que en los mamíferos pueden dar origen a neuronas.

acuerdo con su morfología, ultraestructura, propiedades electrofisiológicas y marcadores específicos que permiten su identificación (Fig. 4b). Estos tipos celulares son:

- Células endociliales ciliadas, o células tipo E, ubicadas hacia el lumen del ventrículo y que participan en la circulación del líquido cefalorraquídeo.
- Neuroblastos proliferativos, o células tipo A, que presentan migración en cadena hacia el bulbo olfatorio.
- Células astrocíticas de proliferación lenta, o células tipo B.
- Células transitorias amplificadoras, o células tipo C, con proliferación activa y que forman cúmulos espaciados entre las cadenas constituidas por las células tipo A en toda la ZSV [44].

La división de las células tipo B (astrocitos monociliados de la ZSV) y C (células transitorias amplificadoras) sugiere que uno o ambos tipos celulares están implicados en la generación de nuevas neuronas (células tipo A o neuroblastos). Sin embargo, las células tipo A son incapaces de autorrenovarse *in vitro* [45]. Aunque se propuso que las CPN de la ZSV podrían ser células tipo E, Doetsch et al [19] y más recientemente Spassky et al [23] contradicen esta hipótesis y muestran a las células astrocíticas como las protagonistas de la neurogénesis en la ZSV. En los experimentos de Doetsch et al se observó que la administración del antimetabólico citosina- β -D-arabinofuranósido (AraC) elimina las células tipo A y C, pero no las células tipo B. Una vez que cesa el tratamiento con AraC, la población de células tipo C se regeneran y posteriormente se observa la formación de neuroblastos.

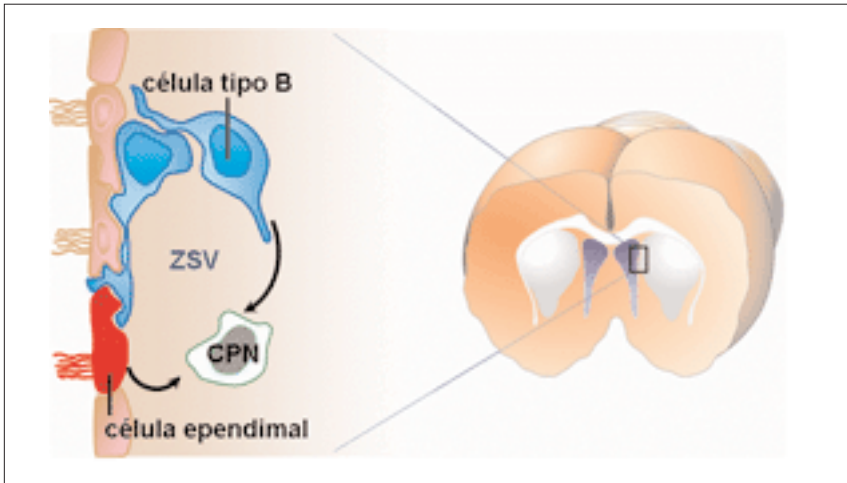


Figura 2. Teorías sobre el origen de las células progenitoras neuronales de la zona subventricular (ZSV). Existen dos teorías, en una se cree que las células progenitoras neuronales (CPN) se originan a partir de las células ependimales o células tipo E, mientras que en la otra se defiende que dichas células se generan de los astrocitos o células tipo B. Los últimos trabajos muestran a las células astrocíticas como las protagonistas de la neurogénesis en la ZSV.

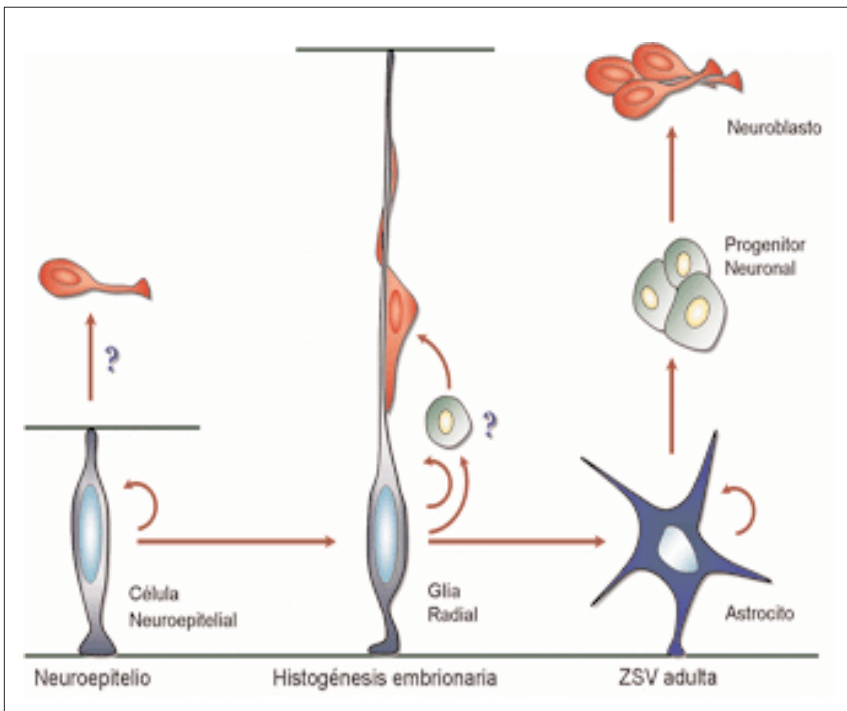


Figura 3. Hipótesis unificada para el desarrollo de células troncales neuronales. Se cree que en el cerebro adulto las células troncales/progenitoras neuronales se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glia radial-astrocítico (modificado de [29]).

Así, se sabe que las células tipo B son las células precursoras de las nuevas neuronas y capaces de generar neuroesferas (agregados de células troncales y CPN), tanto *in vivo* como *in vitro*, que expresan los receptores a FGF y EGF [19,20]. La capacidad de generar neuroesferas *in vitro* también se ha observado en los astrocitos extraídos de cualquier área cerebral de animales jóvenes (menos de diez días), capacidad que se pierde con el desarrollo posnatal tardío y con la maduración cerebral [20]. Estos resultados demuestran el potencial neurogénico de las células tipo B presentes en la ZSV del cerebro adulto y aclara parcialmente el origen del linaje de las neuronas y la neuroglía. Con base en estos

resultados se ha propuesto un modelo neurogénico en la ZSV, en el cual las células tipo B dan origen a las células tipo C, y éstas, a su vez, a las células tipo A (Fig. 4b).

No obstante, hasta fechas recientes no se conocía el origen exacto de dichos precursores neuronales. Con los trabajos de Merkle et al [27] se ha descubierto que los astrocitos neurogénicos de las etapas adultas derivan de la glía radial que persiste en la pared de los ventrículos laterales de ratas recién nacidas. Al utilizar marcadores moleculares en estas células se observó que las células de la glía radial del neonato dan origen a neuronas, astrocitos, células ependimales y oligodendrocitos, y posteriormente desaparecen a pocos días del nacimiento. En la VRM se observó la presencia de neuroblastos marcados en todas las etapas de la edad adulta, e incluso se encontró que nuevas neuronas continúan generándose a partir de los precursores derivados de la glía radial. Con este trabajo se concluyó que la glía radial es la célula precursora de neuronas y células gliales en la etapa neonatal, además de generar las células tipo B de la ZSV, las cuales dan origen a las nuevas neuronas a lo largo de la vida adulta.

Las células tipo A, formadas a partir de los astrocitos subventriculares (células tipo B), migran una distancia considerable, alrededor de 5 mm en roedores y hasta 20 mm en primates, durante un período de 6 a 15 días, para alcanzar el bulbo olfatorio (Fig. 5). Aunque se ha sugerido que el bulbo olfatorio puede tener un carácter quimioatrayente, su participación en la proliferación, migración y diferenciación de las células recientemente formadas permanece incierta. Al alcanzar la parte media del bulbo olfatorio, las nuevas neuronas se separan de las cadenas formadas por las células tipo A y migran radialmente para dirigirse a la capa granular y periglomerular. Ahí llegan como neuronas inmaduras, las cuales extienden ramificaciones dendríticas y más adelante se diferencian en interneuronas gabérgicas y dopaminérgicas [46].

Con base en estas investigaciones podemos definir la neurogénesis en la ZSV del cerebro adulto como el proceso mediante el cual las células troncales/progenitoras neuronales proliferan en la ZSV y originan neuroblastos que migran en cadena al bulbo olfatorio, donde se diferencian en interneuronas que se integran a la red neuronal, manteniendo la homeostasis del bulbo olfatorio (Fig. 5).

VÍA ROSTRAL MIGRATORIA

La VRM es la única estructura del cerebro que posee una ruta larga de migración. Se inicia en la ZSV con la partida de las células tipo A y finaliza con la llegada de las nuevas interneuronas

al bulbo olfatorio [39,40,47]. Los neuroblastos presentes en la VRM muestran una morfología alargada y forman cadenas entre ellos, lo que facilita su migración hacia el bulbo olfatorio [39, 48,49]. Estas cadenas de neuroblastos se desplazan entre estructuras tubulares integradas por células gliales (astrocitos), las cuales secretan factores de crecimiento que favorecen el proceso de migración [48,50,51]. Los tubos de células gliales (conocidos también como glía radial o glía de Bergmann) [52,53] sirven de soporte direccional y contribuyen a la supervivencia de los neuroblastos, evitando que éstos salgan prematuramente de las rutas de migración [44]. Los neuroblastos en migración presentan conos de crecimiento muy desarrollados y en proceso activo de extensión y retracción, lo que sugiere que estas células utilizan los mismos mecanismos de locomoción usados por los axones en crecimiento [50].

Distintos estudios han demostrado la importancia de las moléculas de adhesión (como las integrinas) y de la matriz extracelular (como la tenascina y el sulfato de condroitina) en la migración de los neuroblastos a lo largo de la VRM [54-57]. Concretamente, la PSA-NCAM parece estar implicada en el establecimiento de contactos entre los neuroblastos de las cadenas migratorias y las células gliales que forman los tubos de neuroblastos [58]. Además, la presencia de factores quimiorrepulsivos –tales como los inhibidores migratorios Slits– en el área septal parece desempeñar un papel importante en prevenir la migración de los neuroblastos hacia ciertas zonas cerebrales [51].

Las nuevas interneuronas, generadas a partir de CPN de la ZSV del cerebro adulto que migran hacia el bulbo olfatorio por la VRM, presentan potenciales de acción de forma espontánea y reciben contactos sinápticos hasta que se integran a la red neuronal del bulbo olfatorio (Fig. 6).

Las nuevas interneuronas que se integran a la capa periglomerular expresan marcadores neuronales y reciben contactos sinápticos una vez que se integran en los circuitos neuronales (Fig. 6) [46]. El continuo recambio de las interneuronas del bulbo olfatorio se modifica por cambios en el microambiente o por modificaciones signi-

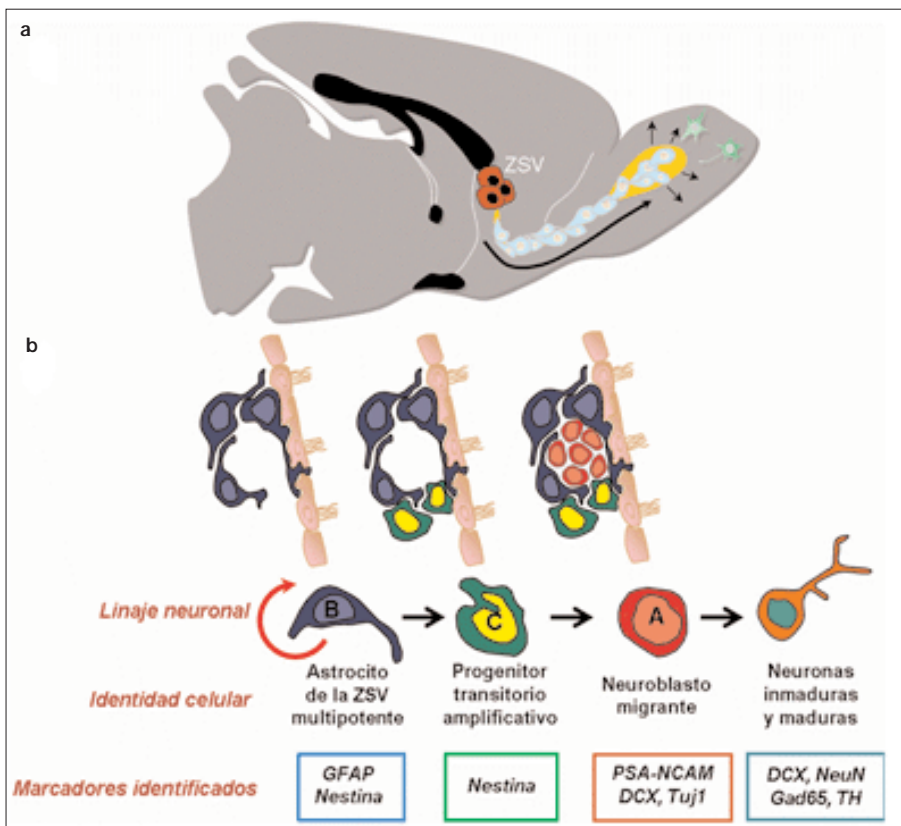


Figura 4. Neurogénesis en el sistema zona subventricular (ZSV)-bulbo olfatorio: a) Vista sagital del cerebro de una ratona adulta que muestra las células progenitoras neuronales (CPN) en la ZSV y su migración hacia el bulbo olfatorio; b) Secuencia de los tipos celulares involucrados en el linaje neuronal y sus marcadores específicos (modificado de [26] y [53]).

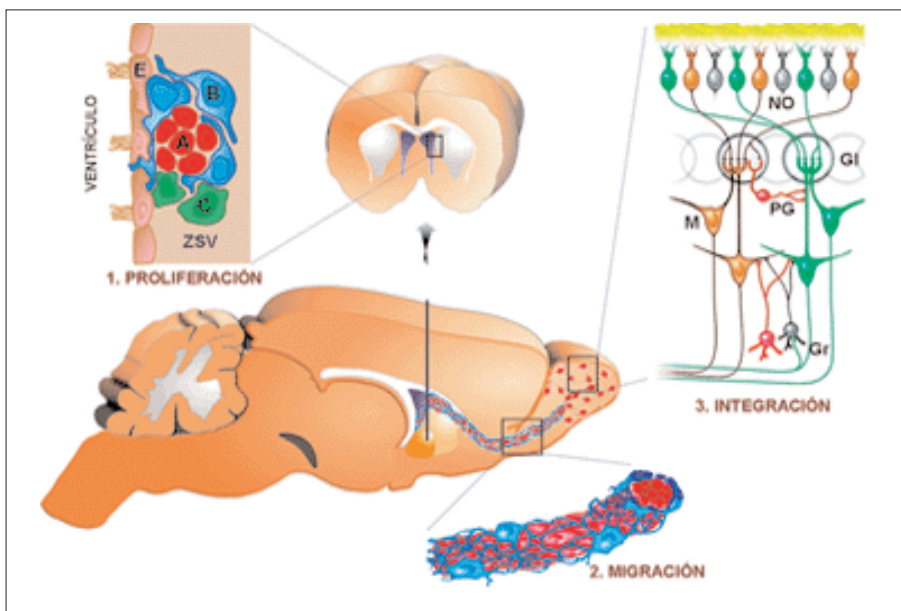


Figura 5. Esquema sagital del cerebro de una ratona adulta que muestra la migración tangencial y radial de las nuevas neuronas desde la zona subventricular (ZSV) hasta el bulbo olfatorio siguiendo la vía rostral migratoria (VRM). La migración tangencial de las nuevas neuronas en la VRM se divide en tres fases simultáneas: 1) Las células ya están migrando, pero aún son capaces de dividirse; las células migratorias con actividad mitótica se observan en las regiones más cercanas a la ZSV adyacente a los ventrículos laterales. 2) En un momento determinado dentro de la VRM, las células salen del ciclo celular y continúan su proceso de migración hacia el bulbo olfatorio. 3) Una vez dentro del bulbo olfatorio, las células cambian su migración tangencial por radial e invaden el parénquima de esta estructura, diferenciándose en células granulares y periglomerulares. NO: nervio olfatorio; Gl: células glomerulares; PG, células periglomerulares; M: células mitrales; Gr: células granulares.

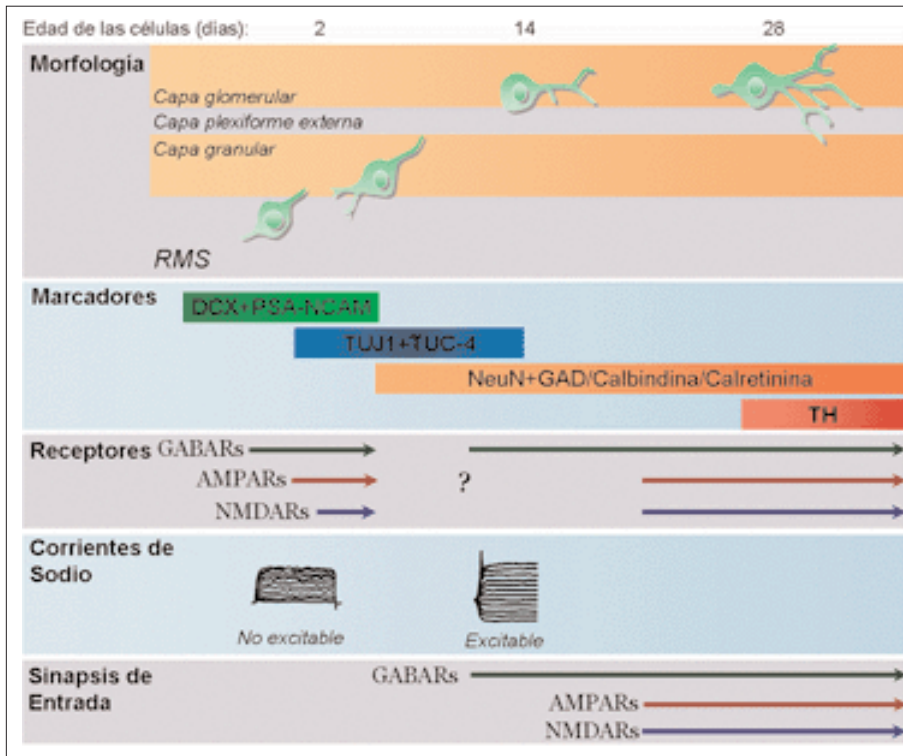


Figura 6. Maduración posmitótica de las nuevas neuronas en el cerebro adulto. Se muestran los cambios morfológicos y funcionales que presentan las nuevas neuronas antes de integrarse a los circuitos neuronales del cerebro adulto.

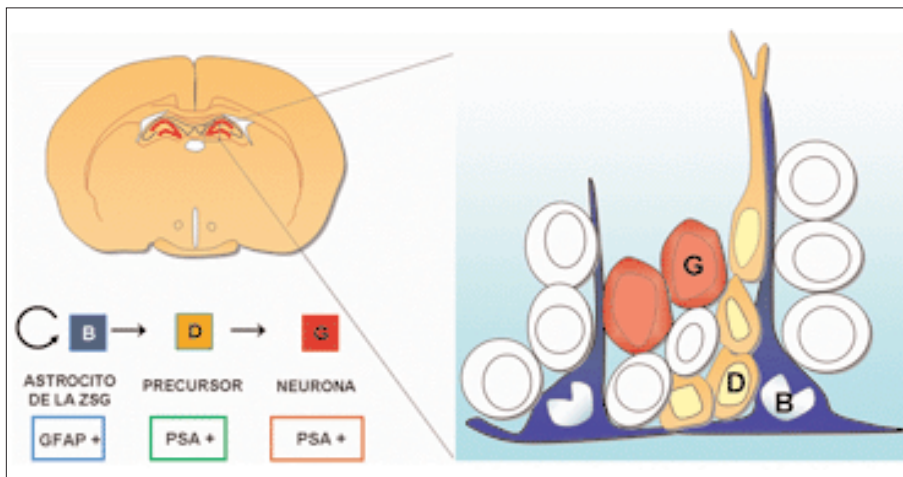


Figura 7. Organización y tipos celulares en la zona subgranular (ZSG). Esquema de una sección coronal del cerebro de ratón adulto en donde se muestra el giro dentado y los tipos celulares en la ZSG. Los astrocitos de la ZSG (B: GFAP⁺) son los precursores primarios *in vivo* y dan origen a los precursores intermedios (D: GFAP⁺, PSA-NCAM⁺), los cuales generan las nuevas neuronas granulares (G: PSA-NCAM⁺).

implicado en el procesamiento de la información olfatoria asociada al comportamiento sexual. Se sabe que la neurogénesis en la ZSV se incrementa durante la fase estrogénica [61] y como respuesta a la prolactina secretada a finales del embarazo [62]. Finalmente, los estudios indican que, en condiciones fisiológicas, el recambio de las nuevas neuronas en el bulbo olfatorio está regulado por factores hormonales asociados con el comportamiento sexual (en donde hay un incremento de feromonas) regulado por el sistema límbico (o por el hipotálamo) [60].

CÉLULAS TRONCALES EN EL HIPOCAMPO

Las CPN del hipocampo se generan en la ZSG y dan origen a células gliales y neuronas en la capa granular del giro dentado [63,64]. Estudios realizados con trazadores neuronales retrógrados han demostrado que las nuevas neuronas granulares del giro dentado envían sus axones a la región CA3 del hipocampo, dos semanas después de que ocurre la mitosis [64-66]. Aproximadamente unas 250.000 nuevas neuronas se incorporan al mes en el giro dentado, es decir, un 6% de la población celular total de esta estructura [67].

Para distinguir los diferentes tipos celulares presentes en la ZSG del giro dentado en el hipocampo se han realizado diversos estudios. De ellos se sabe que las células que conforman la ZSG son:

- Astrocitos radiales de la ZSG (células B, GFAP⁺) localizados en la parte más interna, de cara hacia el hilus.
- Células precursoras (células D, PSA-NCAM⁺, GFAP⁻).
- Nuevas neuronas granulares (células G, PSA-NCAM⁺), que presentan características electrofisiológicas de neuronas diferenciadas (Fig. 7) [68,69].

ficativas en los olores percibidos [44]. Animales *knock-out* para NCAM (la cual, en condiciones normales, está altamente expresada en la VRM) presentan una disminución significativa en el número de interneuronas en el bulbo olfatorio [59]. Estos animales *knock-out* no son capaces de discriminar los distintos olores, pero su capacidad para recordarlos, así como su sensibilidad olfativa, no está afectada. Estos datos sugieren que las nuevas neuronas que migran hacia el bulbo olfatorio participan en el reconocimiento olfatorio. Las nuevas interneuronas generadas en la ZSV se incorporan al bulbo olfatorio accesorio [60],

Las células troncales de la ZSG son un tipo específico de astrocitos denominados astrocitos radiales (células B, nestina⁺, GFAP⁺, S-100β⁻) [68,69]. Estudios realizados en animales quiméricos nestina-GFP refuerzan el papel de los astrocitos radiales de la ZSG dan origen a los primeros precursores intermedios (células D, PSA-NCAM⁺) y éstos, a su vez, originan las nuevas neuronas granulares (células G, PSA-NCAM⁺) [68,69]. Por otra parte, en la ZSG también se encuentra otro tipo de astrocitos [68], los astrocitos horizontales (células B, GFAP⁺,

S-100 β), que no tienen características de células troncales, pero conservan la actividad mitótica de los precursores neurales y se distinguen de los astrocitos radiales por su morfología y determinados marcadores moleculares [68]. Los resultados experimentales indican que son los astrocitos radiales los que dan origen a los astrocitos horizontales [68], que a su vez son los precursores de los oligodendrocitos [71,72].

Las células troncales de la ZSG del giro dentado adulto son capaces de generar neuronas con todas las características de las neuronas maduras del SNC: son no mitóticas y polarizadas, poseen axones y dendritas, forman sinapsis de modo eficiente, son eléctricamente activas, presentan potenciales de acción en respuesta a estímulos sinápticos tanto inhibitorios como excitatorios, y son capaces de liberar los neurotransmisores clásicos en respuesta a potenciales de acción [42]. Sin embargo, la funcionalidad de estas neuronas no es tan efectiva como la observada en las formadas a partir de células troncales en desarrollo. Contrariamente a lo que sucede con las neuronas generadas en la ZSV, las nuevas neuronas de la ZSG se desplazan en distancias cortas dentro de la capa de células granulares [42].

La función de las nuevas neuronas generadas en la ZSG se desconoce. De igual forma, se desconoce la función del giro dentado en el cerebro, pero se cree que puede contribuir en los procesos de aprendizaje y memoria del hipocampo [73-76]. Se sabe que las neuronas del giro dentado reciben información de otras áreas del cerebro (especialmente del sistema límbico) y que distintos neurotransmisores del SNC están presentes en la ZSG [77]. Además, ciertos estudios indican que las nuevas neuronas del giro dentado se proyectan hacia la región CA3 del hipocampo [78]. Con los resultados anteriores puede concluirse que el giro dentado participa en la codificación de la información que será utilizada por la zona CA3 del hipocampo [77,79].

FACTORES QUE REGULAN LA NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

Diversas investigaciones indican que las nuevas neuronas generadas en la ZSG del giro dentado en el hipocampo participan en el procesamiento de la memoria [59,73], mientras que las nuevas interneuronas que se incorporan al bulbo olfatorio participan integrando la información olfatoria [46]. Hasta ahora se desconoce si los mecanismos que regulan la neurogénesis, en ambas áreas germinativas del cerebro adulto, son los mismos que durante el desarrollo. Se sabe que la generación de células troncales y la diferenciación de las CPN son procesos regulados por factores específicos de la zona en la cual residen [80]. Al parecer, el microambiente que regula la neurogénesis durante el desarrollo embrionario y posnatal se conserva en el cerebro adulto.

La neurogénesis en el cerebro adulto está regulada de manera positiva o negativa por diversos mecanismos. Además, existen factores internos y externos que participan en dicha regulación. Entre los factores internos se encuentra la expresión de genes, moléculas, factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores; la edad es otro factor interno involucrado en la neurogénesis. Entre los factores externos pueden mencionarse los estímulos ambientales y los farmacológicos [81].

A continuación se mencionan algunos de los factores internos y externos que están involucrados en la neurogénesis del cerebro adulto.

Factores internos

Genéticos y moleculares

Entre los factores genéticos que inducen neurogénesis y morfogénesis embrionaria puede mencionarse la expresión de los genes *Notch*, *BMP*, *Eph/ephrins*, *Noggin* y *Shh*. Estos genes participan también regulando la proliferación y la diferenciación celular en zonas neurogénicas del cerebro adulto [80]. Durante el desarrollo, un gran número de genes proneurales (de la familia bHLH) regulan la determinación y diferenciación celular de las células troncales [36]. Algunos de esos genes se expresan en diferente grado en las regiones germinativas del cerebro adulto como respuesta a estímulos o lesiones en dicha zona [82]. Así, para que se lleve a cabo la neurogénesis en el cerebro adulto, al igual que en un cerebro en desarrollo, se requieren diversos factores celulares como son los genes proneurales, las proteínas con homodominios y otras señales aún no identificadas.

Factores de crecimiento

La expresión de diversos factores de crecimiento (como BDNF, IGF-I, FGF-2, EGF, HB-EGF, VEGF) implicados en la regulación del destino celular puede determinar el tamaño de la población neuronal o glial, tanto en cerebros en desarrollo como en el cerebro adulto [83,84]. Estos factores se sobreexpresan en distintos modelos neurodegenerativos en donde participan como factores protectores del daño neuronal o como factores inductores durante la generación y diferenciación de nuevas células que reemplacen a las células lesionadas [83-86].

Se ha demostrado que la administración intracerebroventricular del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) incrementa la neurogénesis en el bulbo olfatorio [87]. Además, se sabe que el BDNF es necesario para mantener la tasa de neurogénesis en el hipocampo de ratones adultos [88]. Por otro lado, la infusión por vía periférica del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-I) incrementa la neurogénesis en el hipocampo de ratas adultas [85]. También se ha demostrado que el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) tienen efectos específicos sobre las CPN *in vivo* [89]. La infusión intracerebroventricular de FGF-2 incrementa el número de nuevas neuronas en el bulbo olfatorio, mientras que la infusión de EGF reduce el número de neuronas que llegan al bulbo olfatorio, pero incrementa el número de astrocitos en éste [89]. En contraste con estos resultados, Craig et al [90] encontraron que la infusión intracerebroventricular de EGF y FGF-2 incrementa la neurogénesis en la ZSV. Otras observaciones indican que hay un incremento en la neurogénesis de la ZSV y el giro dentado después de la administración intracerebroventricular del factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina (HB-EGF) [91] y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [92]. Así, podemos concluir que estos factores de crecimiento estimulan la neurogénesis en el cerebro adulto.

Neurotransmisores

Actualmente se sabe que diversos neurotransmisores participan como factores que regulan la neurogénesis en el cerebro adulto. Entre los más estudiados se hallan el glutamato y monoaminas como la serotonina (5-HT), la noradrenalina y la dopamina.

El glutamato se considera el neurotransmisor más importante para la función del encéfalo. Se sabe que regula la neurogénesis en el hipocampo de animales adultos. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han centrado en el receptor NMDA. Éstos indican que la administración de NMDA disminuye la prolifera-

ración de las células en el hipocampo y cuando se administra el antagonista del receptor NMDA (MK-801, CGP 43487) se incrementa la neurogénesis [93-95]. Además se ha demostrado que, en respuesta a la lesión de la corteza entorrinal (la mayor entrada glutamatérgica del hipocampo), se incrementa la proliferación celular en el giro dentado [95]. De igual manera, algunos estudios indican que otros receptores glutamatérgicos, como el receptor AMPA [96] o los receptores metabotrópicos [97], están involucrados en la regulación de la proliferación celular en el hipocampo.

La participación de la 5-HT en la neurogénesis se ha demostrado en varios estudios [98]. La lesión del sistema 5-HT o la inhibición de su síntesis ha permitido ver una disminución en la tasa de proliferación tanto en el hipocampo como en la ZSV de ratas [99,100]. La administración de D-fenfluramina (un agente que induce la liberación de 5-HT) incrementa el número de células bromodeoxiuridina positivas (BrdU⁺) en el hipocampo; este efecto se bloquea administrando previamente WAY 100635, un antagonista de la 5-HT_{1A} [101]. Por el contrario, la administración del agonista de 5-HT_{1A}, el 8-hidroxi-2-dipropilaminotetralina, incrementa el número de células BrdU⁺ [101]. Se sabe que el receptor de la 5-HT_{1A} participa en la regulación de la neurogénesis en el cerebro adulto. Sin embargo, la 5-HT también puede regular la neurogénesis a través de otros subtipos de receptores, como el 5-HT_{2A} o el 5-HT₇ [102].

El sistema noradrenérgico es otro implicado en la neurogénesis en el cerebro adulto. Se ha demostrado que, al inhibir la liberación de noradrenalina, se disminuye la proliferación, pero no se afecta la diferenciación o la supervivencia de las nuevas células en el hipocampo [103]. 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 células BrdU⁺ en la ZSV, pero se incrementa la sobrevida de las nuevas interneuronas en el bulbo olfatorio [104].

La dopamina es otro neurotransmisor importante implicado en la regulación de la neurogénesis tanto en la ZSV como en el hipocampo del cerebro adulto. Se ha demostrado experimentalmente que la depleción de dopamina disminuye la generación de nuevas neuronas, tanto en la ZSV como en el giro dentado del hipocampo [105]. Estudios recientes indican que la dopamina activa los receptores dopaminérgicos presentes en las CPN de la ZSV y del hipocampo, regulando mediante este mecanismo la neurogénesis en el cerebro adulto.

Hormonas

Algunos estudios indican que los esteroides ováricos, así como los estrógenos endógenos, tienen un efecto estimulante en la proliferación celular de los precursores granulares [106-108]. Un estudio en ratas demuestra que la tasa de neurogénesis se incrementa un 65% durante el embarazo y alcanza su pico máximo justo antes del parto, el cual coincide con los niveles de prolactina [62].

Edad

Se sabe que la edad es uno de los factores más importantes en la regulación de la neurogénesis en el cerebro. El número de células BrdU⁺ se reduce en el giro dentado conforme las ratas [89] y los primates [3] envejecen. Sin embargo, este decremento no se ha observado en la ZSV de ratas viejas [89], pero se ha comunicado una disminución en el número de CPN en la ZSV de ratones envejecidos [109]. Al parecer, estos cambios observados en la proliferación celular de las CPN presentes en el hipocampo se relacionan con los niveles elevados de glucocorticoides [110]. Los estudios indican que, a consecuencia de la adrenalectomía, se reducen drásticamente los niveles de esteroides suprarrenales y se incrementa la proliferación celular en el hipocampo, tanto en ratas jóvenes como en envejecidas [111]. Estos trabajos sugieren que los esteroides suprarrenales inhiben la neurogénesis durante toda la vida adulta.

Puede concluirse que la tasa de neurogénesis en el cerebro adulto disminuye conforme se incrementa la edad [89,112,113]. Sin embargo, al inducirse neurogénesis en el giro dentado, se observa una mayor proliferación en animales maduros que en animales jóvenes [114], probablemente por una mayor plasticidad neuronal en las etapas tempranas del desarrollo.

Factores externos

Ambientales

La neurogénesis no constituye un proceso biológico estático, ya que su tasa es variable y depende del microambiente [115]. Se sabe que la actividad física, los ambientes enriquecidos, la restricción energética y la modulación de la actividad neuronal, entre otros factores, actúan como reguladores positivos de la neurogénesis [108,116-123]. Los animales que viven en un ambiente enriquecido presentan un incremento en la neurogénesis de la capa subgranular del giro dentado [118,120,124,125]. Sin embargo, en los animales que viven en condiciones de estrés, la neurogénesis en esta zona disminuye o se inhibe totalmente [126-128]. Además, las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, inducidas por situaciones persistentes de estrés durante el desarrollo, disminuyen la generación de nuevas células en el giro dentado [129,130]. Así, se conoce que la proliferación celular en el giro dentado disminuye por el efecto de los glucocorticoides, los cuales se liberan en respuesta al estrés [128].

CONCLUSIÓN

A la fecha, la investigación generada ha establecido que nuevas neuronas continúan generándose en el cerebro adulto de mamíferos. Resultados interesantes indican que estas nuevas neuronas se integran a las redes neuronales y participan en diferentes procesos del cerebro adulto. Estos hallazgos han sido de gran interés en los estudios relacionados con la neurogénesis del cerebro adulto, dada la aplicación terapéutica que pueden tener en diversos procesos patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124: 319-35.
- 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.
- Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286: 548-52.
- Zhao M, Momma S, Delfani K, Carlén M, Cassidy RM, Johansson CB, et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7925-30.
- Morshead CM, Van der Kooy D. Postmitotic death is the fate of consti-

- tively proliferating cells in the subependymal layer of the adult mouse brain. *J Neurosci* 1992; 12: 249-56.
6. Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, McBurney MW, Staines WA, Morassutti D, et al. Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron* 1994; 13: 1071-82.
 7. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255: 1707-10.
 8. Lois C, Álvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 2074-7.
 9. Laywell ED, Kukekov VG, Steindler DA. Multipotent neurospheres can be derived from forebrain subependymal zone and spinal cord of adult mice after protracted postmortem intervals. *Exp Neurol* 1999; 156: 430-3.
 10. Roisen FJ, Klueber KM, Lu CL, Hatcher LM, Dozier A, Shields CB, et al. Adult human olfactory stem cells. *Brain Res* 2001; 890: 11-22.
 11. Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P, Kaspar B, Stein SA, Gage FH. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death. *Nature* 2001; 411: 42-3.
 12. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287: 1433-8.
 13. Price J, Williams BP. Neural stem cells. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 564-7.
 14. Tsai RY, Kittappa R, McKay RD. Plasticity, niches, and the use of stem cells. *Dev Cell* 2002; 2: 707-12.
 15. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells Tissues Organs* 2002; 171: 64-76.
 16. Wulf GG, Jackson KA, Goodell MA. Somatic stem cell plasticity: current evidence and emerging concepts. *Exp Hematol* 2001; 29: 1361-70.
 17. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96: 25-34.
 18. Chiasson BJ, Tropepe V, Morshead CM, Van der Kooy D. Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. *J Neurosci* 1999; 19: 4462-71.
 19. Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703-16.
 20. Laywell ED, Rakic P, Kukekov VG, Holland EC, Steindler DA. Identification of a multipotent astrocytic stem cell in the immature and adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 13883-8.
 21. Frederiksen K, McKay RD. Proliferation and differentiation of rat neuroepithelial precursor cells in vivo. *J Neurosci* 1988; 8: 1144-51.
 22. Álvarez-Buylla A, García-Verdugo JM, Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 287-93.
 23. Spassky N, Merkle FT, Flames N, Tramontin AD, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J Neurosci* 2005; 25: 10-8.
 24. Cameron RS, Rakic P. Glial cell lineage in the cerebral cortex: a review and synthesis. *Glia* 1991; 4: 124-37.
 25. Misson JP, Austin CP, Takahashi T, Cepko CL, Caviness VS Jr. The alignment of migrating neural cells in relation to the murine neopallial radial glial fiber system. *Cereb Cortex* 1991; 1: 221-9.
 26. Álvarez-Buylla A, Theelen M, Nottebohm F. Proliferation 'hot spots' in adult avian ventricular zone reveal radial cell division. *Neuron* 1990; 5: 101-9.
 27. Merkle FT, Tramontin AD, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17528-32.
 28. Bernier PJ, Parent A. Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postnatal primate brain. *J Neurosci* 1998; 18: 2486-97.
 29. Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 2001; 294: 2127-30.
 30. Hartfuss E, Galli R, Heins N, Gotz M. Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. *Dev Biol* 2001; 229: 15-30.
 31. Miyata T, Kawaguchi A, Okano H, Ogawa M. Asymmetric inheritance of radial glial fibers by cortical neurons. *Neuron* 2001; 13: 727-41.
 32. Malatesta P, Hartfuss E, Gotz M. Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage. *Development* 2000; 127: 5253-63.
 33. Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, Dammerman RS, Kriegstein AR. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature* 2001; 409: 714-20.
 34. Tramontin AD, García-Verdugo JM, Lim DA, Álvarez-Buylla A. Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): a continuum of the neural stem cell compartment. *Cereb Cortex* 2003; 13: 580-7.
 35. Tamamaki N, Nakamura K, Okamoto K, Kaneko T. Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neurosci Res* 2001; 41: 51-60.
 36. Kintner C. Neurogenesis in embryos and in adult neural stem cells. *J Neurosci* 2002; 22: 639-43.
 37. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. 3. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats. *J Comp Neurol* 1969; 136: 269-93.
 38. Corotio FS, Henegar JA, Maruniak JA. Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain. *Neurosci Lett* 1993; 149: 111-4.
 39. Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11: 173-89.
 40. Lois C, Álvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264: 1145-81.
 41. Seaberg RM, Van der Kooy D. Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors. *J Neurosci* 2002; 22: 1784-93.
 42. Song HJ, Stevens CF, Gage FH. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 438-45.
 43. Kaplan MS, McNelly NA, Hinds JW. Population dynamics of adult-formed granule neurons of the rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1985; 239: 117-25.
 44. Álvarez-Buylla A, García-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 2002; 22: 629-34.
 45. Lim DA, Álvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7526-31.
 46. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Álvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003; 6: 507-18.
 47. Fukushima N, Yokouchi K, Kawagishi K, Moriizumi T. Differential neurogenesis and gliogenesis by local and migrating neural stem cells in the olfactory bulb. *Neurosci Res* 2002; 44: 467-73.
 48. Lois C, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science* 1996; 271: 978-81.
 49. Kishi K. Golgi studies on the development of granule cells of the rat olfactory bulb with reference to migration in the subependymal layer. *J Comp Neurol* 1987; 258: 112-24.
 50. Wichterle H, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron* 1997; 18: 779-91.
 51. Mason HA, Ito S, Corfas G. Extracellular signals that regulate the tangential migration of olfactory bulb neuronal precursors: inducers, inhibitors, and repellents. *J Neurosci* 2001; 19: 7654-63.
 52. Rakic P. Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11323-7.
 53. Rakic P, Sidman RL. Weaver mutant mouse cerebellum: defective neuronal migration secondary to abnormality of Bergmann glia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 240-4.
 54. Bonfanti L, Theodosios DT. Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb. *Neuroscience* 1994; 62: 291-305.
 55. Jacques TS, Relvas JB, Nishimura S, Pytela R, Edwards GM, Streuli CH, et al. Neural precursor cell chain migration and division are regulated through different beta-1 integrins. *Development* 1998; 125: 3167-77.
 56. Rousselot P, Lois C, Álvarez-Buylla A. Embryonic (PSA) N-CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J Comp Neurol* 1995; 351: 51-61.
 57. Thomas LB, Gates MA, Steindler DA. Young neurons from the adult subependymal zone proliferate and migrate along an astrocyte, extracellular matrix-rich pathway. *Glia* 1996; 17: 1-14.
 58. Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, et al. Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 1994; 367: 455-9.
 59. Gheusi G, Cremer H, McLean H, Chazal G, Vincent JD, Lledo PM. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1823-8.
 60. Bonfanti L, Peretto P, Merighi A, Fasolo A. Newly-generated cells from the rostral migratory stream in the accessory olfactory bulb of the adult rat. *Neuroscience* 1997; 81: 489-502.
 61. Smith MT, Pencea V, Wang Z, Luskin MB, Insel TR. Increased number of BrdU-labeled neurons in the rostral migratory stream of the estrous prairie vole. *Horm Behav* 2001; 39: 11-21.

62. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, et al. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* 2003; 299: 117-20.
63. Eckenhoff MF, Rakic P. Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *J Neurosci* 1998; 8: 2729-47.
64. Stanfield BB, Trice JE. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp Brain Res* 1988; 72: 399-406.
65. Hastings NB, Gould E. Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J Comp Neurol* 1999; 413: 146-54.
66. Markakis EA, Gage FH. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles. *J Comp Neurol* 1999; 406: 449-60.
67. 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.
68. Seri B, García-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Álvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2004; 478: 359-78.
69. Seri B, García-Verdugo JM, McEwen BS, Álvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21: 7153-60.
70. Filipov V, Kronenberg G, Pivneva T, Reuter K, Steiner B, Wang LP, et al. Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 2003; 23: 373-82.
71. Romero-Alemán MM, Monzón-Mayor M, Yanes C, Arbelo-Galván JF, Lang D, Renau-Piqueras J, et al. S100 immunoreactive glial cells in the forebrain and midbrain of the lizard *Gallotia galloti* during ontogeny. *J Neurobiol* 2003; 57: 54-66.
72. Vives V, Alonso G, Solal AC, Joubert D, Legraverend C. Visualization of S100B-positive neurons and glia in the central nervous system of EGFP transgenic mice. *J Comp Neurol* 2003; 457: 404-19.
73. Barnea A, Nottebohm F. Recruitment and replacement of hippocampal neurons in young and adult chickadees: an addition to the theory of hippocampal learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 714-8.
74. 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; 6: 911-26.
75. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn Sci* 1999; 3: 186-92.
76. 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.
77. Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. Functional significance of adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 186-91.
78. Treves A, Rolls ET. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus* 1994; 4: 374-91.
79. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci* 2006; 9: 723-7.
80. Álvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 2004; 4: 683-6.
81. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 401-7.
82. Hallbergson AF, Gnatenco C, Peterson DA. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair. *J Clin Invest* 2003; 112: 1128-33.
83. Kuhn HG, Winkler J, Kempermann G, Thal LJ, Gage FH. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J Neurosci* 1997; 17: 5820-9.
84. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 2001; 21: 6706-17.
85. Kuhn HG, Palmer TD, Fuchs E. Adult neurogenesis: a compensatory mechanism for neuronal damage. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 152-8.
86. Aberg MA, Aberg ND, Hedbacker H, Oscarsson J, Eriksson PS. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 15: 2896-903.
87. Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci* 1998; 11: 234-45.
88. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002; 82: 1367-75.
89. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16: 2027-33.
90. Craig CG, Tropepe V, Morshead CM, Reynolds BA, Weiss S, Van der Koog D. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain. *J Neurosci* 1996; 16: 2649-58.
91. Jin K, Mao XO, Sun Y, Xie L, Jin L, Nishi E, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor: hypoxia-inducible expression in vitro and stimulation of neurogenesis in vitro and in vivo. *J Neurosci* 2002; 22: 5365-73.
92. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11946-50.
93. Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J Neurosci* 1995; 15: 4687-92.
94. Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience* 1998; 82: 349-54.
95. Nacher J, Rosell DR, Alonso-Llosa G, McEwen BS. NMDA receptor antagonist treatment induces a longlasting increase in the number of proliferating cells, PSA-NCAM-immunoreactive granule neurons and radial glia in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 512-20.
96. Bai F, Bergeron M, Nelson DL. Chronic AMPA receptor potentiator (LY451646) treatment increases cell proliferation in adult rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2003; 44: 1013-21.
97. 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* 2004; 315: 493-6.
98. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: S46-51.
99. 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.
100. 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.
101. Jacobs B, Tanapat P, Reeves A, Gould E. Serotonin stimulates the production of new hippocampal granule neurons via 5-HT1A receptor in the adult brain. *Soc Neurosci* 1998; Abstr. 24.
102. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. Molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
103. 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.
104. Bauer S, Moysse E, Jourdan F, Colpaert F, Martel JC, Marien M. Effects of the alpha 2-adrenoreceptor antagonist dexeforoxan on neurogenesis in the olfactory bulb of the adult rat in vivo: selective protection against neuronal death. *Neuroscience* 2003; 117: 281-91.
105. 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.
106. Banasr M, Hery M, Brezun JM, Daszuta A. Serotonin mediates oestrogen stimulation of cell proliferation in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1417-24.
107. Ormerod BK, Galea LA. Reproductive status influences cell proliferation and cell survival in the dentate gyrus of adult female meadow voles: a possible regulatory role for estradiol. *Neuroscience* 2001; 102: 369-79.
108. Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci* 1999; 19: 5792-801.
109. Maslov AY, Barone TA, Plunkett RJ, Pruitt SC. Neural stem cell detection, characterization, and age-related changes in the subventricular zone of mice. *J Neurosci* 2004; 24: 1726-33.
110. Sapolsky RM. Do glucocorticoid concentrations rise with age in the rat? *Neurobiol Aging* 1992; 13: 171-4.
111. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci* 1999; 2: 894-7.
112. 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.
113. Bondolfi L, Ermimi F, Long JM, Ingram DK, Jucker M. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 333-40.
114. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons – adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 499-503.

115. Peterson DA. Stem cells in brain plasticity and repair. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 34-42.
116. Tanapat P, Hastings NB, Gould E. Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose- and time-dependent manner. *J Comp Neurol* 2005; 481: 252-65.
117. Gould E, Tanapat P, Rydel T, Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 715-20.
118. Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci* 2004; 7: 841-6.
119. 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.
120. Gould E. The effects of adrenal steroids and excitatory input on neuronal birth and survival. *Ann NY Acad Sci* 1994; 743:73-93.
121. Gould E, Cameron HA, Daniels DC, Woolley CS, McEwen BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992; 12: 3642-50.
122. Gould E, Cameron HA, McEwen BS. Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1994; 340: 551-65.
123. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-5.
124. Barnea A, Nottebohm F. Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 11: 217-21.
125. Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 1999; 39: 569-78.
126. 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.
127. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3168-71.
128. 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.
129. Lemaire V, Koehl 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.
130. Lenington JB, Yang Z, Conove JC. Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 99.

NEUROGENESIS IN THE ADULT BRAIN

Summary. Introduction. *The discovery that new neurons continue to be generated in the adult brain has modified the concept of brain plasticity and has brought to light new mechanisms that ensure the homeostasis of the nervous system.* Development. *Neurogenesis, that is to say, the process involving the generation of new neurons, has been shown to occur in the hippocampus and in the olfactory bulb in adult mammals, which suggests that neuronal stem cells persist throughout the entire lifespan. The primary precursors have been identified in specialised regions called neurogenic niches. Interestingly, the cells that give rise to the new neurons in the adult brain express markers for glial cells, a cell lineage that is a long way from that of neurons. Studies conducted during the development of the brain have shown that radial glial cells not only give rise to astrocytes but also neurons, oligodendrocytes and ependymal cells. In addition, it is known that radial glial cells are also the precursors of neuronal stem cells in the adult brain.* Conclusions. *Overall, these data support the idea that stem cells develop from a neuro-epithelial-glial radial-astrocytic lineage. Thus, identifying the primary precursors, both in the developing brain and in the adult brain, is essential to understand the functioning of the nervous system and, from there, to develop strategies for neuronal replacement in the adult brain when needed.* [REV NEUROL 2007; 44: 541-50]

Key words. Astrocytes. Neurogenesis. Neuronal stem cells. Radial glial cells. Regeneration. Subventricular zone.