

Neurogènesi en el cervell adult i salut mental¹

VICENTE HERNÁNDEZ-RABAZA
Centro de Investigación Príncipe Felipe
JESÚS ROSEL
Universitat Jaume I
JUAN JOSÉ CANALES
University of Canterbury

1. Neurogènesi adulta: un meravellós i recent descobriment

Des del començament de la neurociència moderna, finals del segle XIX i principis del segle XX, es considerava que el sistema nerviós central no es podia regenerar, és a dir, no podia generar noves neurones. Malgrat això, des de fa 40 anys ha hagut una sèrie de descobriments que demostren tot el contrari: existeix el que els científics anomenen «neurogènesi», que consisteix en el procés de producció de noves neurones en el sistema nerviós central adult i implica la proliferació, diferenciació i maduració de noves cèl·lules nervioses durant l'etapa adulta de l'individu, que en aquest context cel·lular fa referència a l'etapa post-embriònica, és a dir, des del naixement de l'individu. Aquest singular fenomen és per tant una troballa revolucionària, per desterrar la idea d'un cervell humà sense capacitat de regeneració, i també és apassionant perquè ens descobreix un nou camí en la lluita contra les malalties neurodegeneratives.

Actualment, la neurogènesi adulta s'ha descrit només en dues zones del sistema nerviós central: (1) per una banda, en la zona subventricular dels ventricles laterals, des d'on les noves cèl·lules generades es desplacen a través de la via migratòria rostral fins als bulbs olfactoris on es converteixen en interneurons, i (2) per altra banda, la zona subgranular del gir dentat de l'hipocamp, des d'on les noves cèl·lules viatgen curtes distàncies per integrar-se com noves neurones granulars (Figura 1).

Avui dia la neurogènesi adulta és un fenomen acceptat per tota la comunitat científica. Ha sigut demostrat en nombroses espècies (Alvarez-Buylla i altres, 2002), incloent l'ésser humà (Eriksson i altres, 1988). No obstant això, la neurogènesi adulta va necessitar una llarga història d'experiments i avanços tècnics per ser totalment acceptada per la majoria de neurocientífics. Per què després dels primers indicis i les primeres senyals de la seua possible existència es va tardar tant a confirmar i acceptar la neurogènesi adulta com un fenomen real, com un nou descobriment? És possible que per dues raons. La primera, a l'època en la que van sorgir les primeres troballes existien diferents limitacions tècniques que impedièren una confirmació definitiva. I, la segona, la capacitat que el cervell adult genere noves neurones contradiu, com ja s'ha vist, un dogma bàsic de la neurociència de l'època

¹ Traducció del castellà de Thais Santos Parra (Universitat Jaume I), dins del Pla estratègic 2010 del departament de Traducció i Comunicació. Revisió de Joan Verdegall (UJI).

que postulava que la producció de neurones només ocorre durant l'etapa embrionària i no existeix la possibilitat de regeneració ni de creixement d'estructures nervioses preexistents (Ramón y Cajal, 1913).

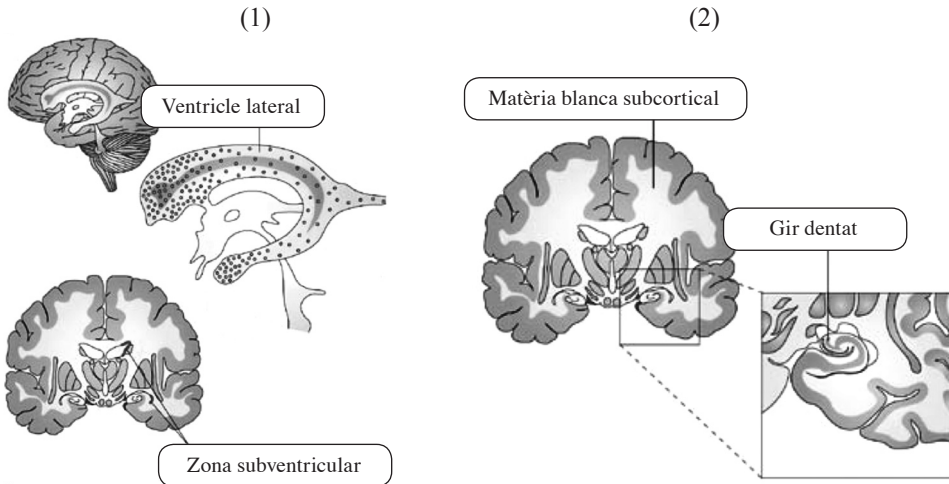


Figura 1. Neurogènesi en el cervell humà. (1) Neurogènesi en els ventricles laterals. En la imatge superior de l'esquerra s'aprecia la posició dels ventricles; just en la imatge inferior a aquesta s'il·lustra que les noves neurones es produeixen en els ventricles laterals. Baix a l'esquerra, es mostra la zona subventricular en un tall transversal. (2) Neurogènesi en el gir dentat de l'hipocamp. Es detalla la posició de l'hipocamp en un tall transversal del cervell; l'hipocamp està situat en el lòbul temporal. Podem apreciar en la imatge de la dreta la posició del gir dentat dins de l'hipocamp; en aquesta regió es produeixen noves neurones constantment des del nostre naixement. Imatge modificada de Vescovi i altres (2006): Nature Reviews Cancer.

Per aconseguir enfonsar la idea d'un cervell adult sense capacitat de regeneració va ser necessària la suma de molts treballs de diferents científics junt amb el desenvolupament paral·lel de noves tècniques d'anàlisi cel·lular. És en la dècada dels 60 quan apareixen les primeres evidències sòlides que mostraven que el cervell podia seguir generant noves cèl·lules durant l'etapa adulta de l'individu (Altman i Das, 1965). En aquesta època, el Doctor Joseph Altman i el seu grup estaven treballant amb un marcador de cèl·lules en divisió (Timidina tritiada). Les cèl·lules que han incorporat el marcador cel·lular es detecten mitjançant una autoradiografia gràcies a les propietats radioactives del marcador (Sidman i Miale, 1959).

En utilitzar aquesta tècnica en estudis de lesions cerebrals, Altman va descobrir que en algunes zones del cervell es generaven noves cèl·lules. Altman va concloure que dues zones del cervell mostraven una producció constant de neurones: els bulbs olfactoris i el gir dentat de l'hipocamp. Va proposar que les noves cèl·lules es convertien en microneurones (és a dir, en neurones del sistema nerviós central, habitualment d'una longitud menuda, que interconnectaven amb altres neurones, però mai amb els receptors sensorials o fibres

musculars). A més a més, es va observar que la quantitat de cèl·lules que s'incorporaven a aquestes estructures era molt significativa i, com que no va detectar augments en les dimensions de les estructures, va proposar que les noves cèl·lules podien tenir una funció de regeneració cel·lular.

Malgrat això, el treball d'Altman tenia un costat feble: el marcador utilitzat, ja que l'ús d'aquesta tècnica permet detectar cèl·lules en divisió atès que aquestes assimilen la Timidina durant una fase del seu cicle de divisió, però no permet confirmar la natura de les cèl·lules; aquestes poden ser o bé cèl·lules glials (que serveixen de suport i protecció a les cèl·lules nervioses, a més de proveir-les de nutrients), o bé neurones que estan reparant la seua cadena d'ADN (material genètic de quasi tots els organismes vius que controla l'herència i es localitza al nucli de les cèl·lules). És a dir, Altman no podia demostrar que realment les cèl·lules en divisió que va identificar eren neurones.

Els resultats d'Altman van ser corroborats per Michael Kaplan en la següent dècada. Mitjançant l'ús de la microscòpia electrònica va detectar neurones marcades amb Timidina tritiada al bulb olfatori i a l'hipocamp (Kaplan i Hinds, 1977). Els seus resultats estaven basats en anàlisis morfològiques cel·lulars (la morfologia és una ciència biològica que estudia la forma i les transformacions dels éssers vius, en aquest cas les cèl·lules). La manca de marcadors moleculars (de marcadors d'estructures més menudes que les cèl·lules) va evitar, de nou, l'acceptació dels resultats de Kaplan per la majoria de la comunitat científica.

Va caldre que passaren uns anys fins arribar a principis de la dècada dels 80 per demostrar la natura de les noves neurones. A la Universitat Rockefeller (USA), el grup del doctor Fernando Nottebohm es dedicava a l'estudi del sistema del cant dels ocells, en concret, del canari. Estaven interessats en el dimorfisme sexual present en el patró del cant (per dimorfisme sexual s'entén la diferència de formes, coloració i dimensions entre mascles i femelles d'una mateixa espècie). El sistema de cant dels ocells està controlat per un conjunt de nuclis cerebrals, alguns dels quals presenten grans diferències de dimensió entre mascles i femelles, i és molt gran en els mascles i molt menuda en les femelles. Aquestes diferències anatòmiques es tradueixen en diferències en el comportament, ja que el repertori de cant dels mascles és més extens i complex que el de les femelles.

El grup de Nottebohm es va centrar en l'efecte de les hormones sexuals sobre els nuclis cerebrals que dirigien el cant. Els estudis es basaven en l'administració de testosterona (hormona masculina) a les femelles. L'efecte produït en un dels nuclis cerebrals que va rebre testosterona va ser la duplicació de la seua dimensió respecte dels nuclis que van rebre tractament salí (aigua salada). Aquest nucli cerebral es denominava centre principal del cant. Aquest increment de dimensió no pareixia correspondre's amb un major creixement de dimensió de les cèl·lules preexistents en el cervell de les femelles, i van començar a preguntar-se si aquest efecte podria ser la causa d'un procés de divisió o incorporació cel·lular. Per solucionar aquest dubte van injectar Timidina tritiada i van sacrificar els animals amb diferències de temps després de l'administració del marcador. Van trobar que el centre principal del cant presentava cèl·lules marcades en els animals sacrificats setmanes després de l'administració del marcador. Malgrat això, en els animals sacrificats un o dos dies després de l'administració de Timidina tritiada no es va trobar cap marca en el centre principal del cant, però sí en els ventricles laterals, i van arribar a la conclusió que les noves cèl·lules naixien allí i migraven al centre principal del cant.

Els treballs, fins aquell moment, confirmaven les idees d'Altman i també presentaven les mateixes limitacions tècniques. Per superar-les, el grup de Nottebohm va realitzar un experiment que va conjuminar l'autoradiografia, l'anàlisi anatòmica detallada amb microscòpia electrònica i l'electrofisiologia, i van aconseguir per primera vegada demostrar que les noves cèl·lules eren neurones (veure revisió: Nottebohm, 2002). Una sèrie de treballs paral·lels van confirmar l'existència de la neurogènesi adulta i van demostrar que les noves neurones rebien contactes sinàptics i expandien projeccions axòniques (Kaplan i Bell, 1984; Stanfield i Trice, 1988).

En la dècada dels 90 es van desenvolupar noves tècniques que van ser determinants per confirmar i descriure la neurogènesi adulta. La utilització d'un nou marcador de divisió cel·lular, la Bromodeoxiuridina (BrdU), va revolucionar l'estudi de la neurogènesi. La BrdU es detecta mitjançant immunohistoquímica que facilita l'anàlisi de les cèl·lules marcades i pot conjugarse amb distints anticossos que permeten caracteritzar el tipus cel·lular. A més a més, noves tècniques van complementar els treballs amb BrdU. Es van aïllar cèl·lules mare procedents del sistema nerviós central de rosegadors (Reynolds i Weiss, 1993) i posteriorment humans (Kukevov i altres, 1999). El marcatge cel·lular mitjançant l'ús de retrovirus (la característica principal dels retrovirus és que el seu genoma, és a dir, el seu material genètic, està constituït per ARN en lloc d'ADN, al contrari que en la resta de virus), l'ús d'animals transgènics (en el qual un gen forà, que no pertany a la seua espècie, o una seqüència de DNA forana ha sigut incorporada al seu genoma durant el desenvolupament inicial) i el desenvolupament de marcadors específics de les noves neurones generades ha permès que en l'última dècada hàgem avançat enormement pel que fa al coneixement de la neurogènesi adulta.

El nombre de treballs sobre la neurogènesi adulta ha crescut exponencialment i cada dia apareixen més estudis que ofereixen més detalls sobre la identitat i localització de les cèl·lules mare del cervell, sobre la diferenciació dels progenitors neurals i sobre la integració de les connexions de les noves neurones. Així mateix, distints treballs ens mostren cada dia com tots els processos estan regulats per una gran varietat de factors endògens i exògens. Malgrat això, diferents preguntes s'han de resoldre encara. La regulació de la neurogènesi és un procés complex del qual desconexim encara molts detalls. Tampoc podem descartar que existisquen altres regions en el cervell amb potencial neurogènic o la raó per la qual ocorre en dues regions cerebrals concretes. En realitat, podem contestar a la majoria d'aquestes preguntes quan comprem: Quina és la funció de la neurogènesi adulta?

2. Noves neurones en el bulb olfatori i hipocamp

La neurogènesi adulta comença en els nínxols cel·lulars on resideixen les cèl·lules mares neurals. La cèl·lula mare presenta la capacitat d'autorenovació i és capaç de generar totes les línies neurals (multipotent). La divisió d'una cèl·lula mare ocorre de forma asimètrica, ja que per una banda origina una còpia idèntica de sí mateixa i, per l'altra banda, dona lloc a una cèl·lula progenitora o precursor neural, que no presenta una capacitat il·limitada d'autorenovació i no és multipotent. Les cèl·lules mare es divideixen a una freqüència molt menor que les cèl·lules progenitores, per tant el nínxol cel·lular està format per una població heterogènia de precursors neurals que es diferencien en la seua capacitat de renovació i diferenciació. Després d'una seqüència de divisions, la cèl·lula mare dona lloc

a una neurona immadura (postmitòtica) la qual migra dels nínxols cel·lulars cap a sistemes neurals concrets. De forma paral·lela a la migració cel·lular es porta a terme un procés de maduració que transforma la cèl·lula immadura en una cèl·lula madura.

2.1. Neurogènesi adulta en el bulb olfactori

En el cas dels bulbs olfactoris, la neurogènesi adulta comença en els nínxols cel·lulars presents en la zona subventricular dels ventricles laterals. La zona subventricular entapissa les parets dels ventricles laterals telencefàlics. El tipus cel·lular que representa les cèl·lules mare dels ventricles laterals va ser, durant un temps, tema de debat, encara que avui dia sabem que els astròcits (cèl·lules tipus B) són els que originen les cèl·lules progenitores (cèl·lules tipus C) (Figura 2). Aquestes últimes es divideixen per originar les cèl·lules tipus A que migraran formant cadenes a través de la via migratòria rostral cap als bulbs olfactoris. En el bulb olfactori, les cèl·lules tipus A es transformaran en cèl·lules granulars o periglomerulars (interneurones). Diferents treballs han demostrat l'existència de la neurogènesi en el bulb olfactori de rèptils, ocells i mamífers (Garcia-Verdugo i altres, 2002).

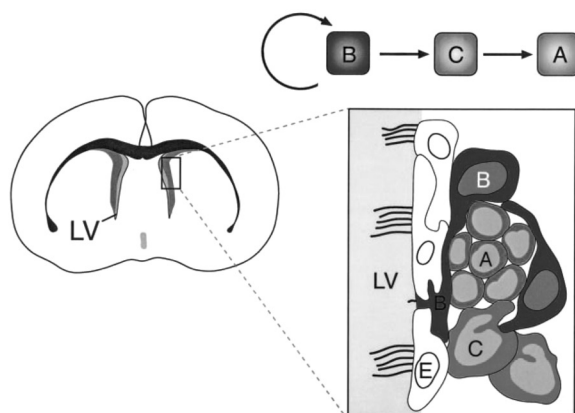


Figura 2. Neurogènesi en els ventricles laterals (LV). A l'esquerra es mostra la posició de la zona subventricular en els ventricles laterals (LV). A la dreta, podem apreciar l'heterogeneïtat cel·lular present en els nínxols cel·lulars i la seqüència de divisions: Cèl·lula tipus B, cèl·lula mare (astròcit) que produeix la cèl·lula tipus C, progenitora, la qual produeix la cèl·lula tipus A, postmitòtica (neuroblasts). Les cèl·lules endodermals (E) separen el nínxol cel·lular dels ventricles. Imatge modificada d'A. Álvarez Buylia i J. M. García Verdugo (2002): The Journal of Neuroscience.

2.2. Neurogènesi adulta en el gir dentat

En l'hipocamp, el nínxol cel·lular es troba en la cara interna del gir dentat, també denominada zona subgranular, i des d'aquí les cèl·lules progenitores migren cap a la capa externa o capa granular. Durant la migració es porta a terme un procés de diferenciació de la neurona immadura fins la formació d'una nova neurona granular madura (Figura 3).

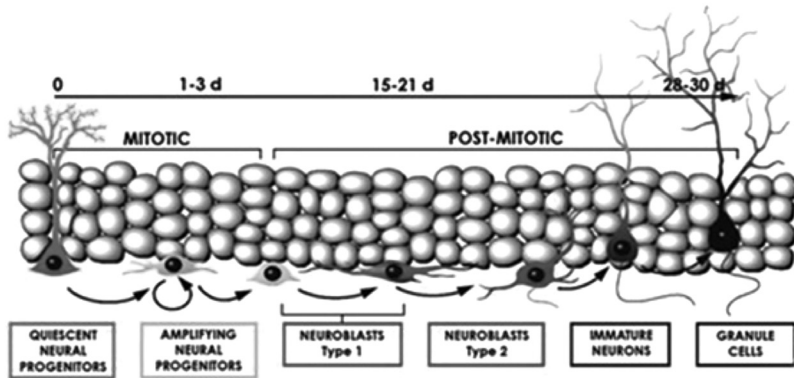


Figura 3. Etapes de diferenciació i desenvolupament cel·lular implicades en el procés de neurogènesi adulta. En el quadre, es representen els diferents estadis cel·lulars relacionats amb la maduració neuronal dels precursors de l'hipocamp. Es distingeixen la fase inicial de proliferació (mitòtica) i la fase de diferenciació (postmitòtica) d'acord amb el temps, expressat en dies (d). Els diversos tipus cel·lulars mostren la morfologia i posició que els caracteritza. Figura modificada de J. M. Encinas i altres (2006): Proceedings of the National Academy of Sciences.

La cèl·lula progenitora produïda per la cèl·lula mare es denomina progenitor neuronal amplificador i és específica d'una línia cel·lular concreta. S'ha proposat que la cèl·lula mare es divideix amb una freqüència molt baixa i que ho fa de forma asimètrica i produeix una cèl·lula filla i una cèl·lula progenitora que presenta una freqüència de divisió major (Kempermann i altres, 2004).

Les cèl·lules immadures presenten una altra característica singular ja que mostren una resposta excitatòria front a GABA, un neurotransmissor típicament inhibitori; aquest fet sembla ser determinant per al posterior desenvolupament dendrític i per al funcionament de les sinapsis glutamatèrgiques i GABAèrgiques (Ge i altres, 2006).

Set setmanes després del naixement, les noves neurones mostren característiques electrofisiològiques molt similars a les neurones madures i generen potencials d'acció molt similars a les antigues neurones que les envolten, i es troben completament integrades en el circuit de l'hipocamp (Van i altres, 2002). Les noves neurones presenten una diferència en la inducció de la potenciació a llarg termini respecte de les neurones madures, ja que mostren un menor llindar d'activació (Schmidt-Hieber i altres, 2004). Treballs recents han mostrat que, durant un breu període de temps, la supervivència de les noves neurones està regulada per l'activitat d'uns receptors específics els quals suggereixen que la maduració de les noves neurones es regula a través dels estímuls rebuts (Tashiro i altres, 2006), és a dir, de la funció del sistema.

Cal destacar que la dimensió del gir dentat es manté constant durant l'etapa adulta dels individus, cosa que indica que la neurogènesi adulta es relaciona amb un procés de reemplaçaments neuronals i no de creixement. El nombre de cèl·lules generades pels precursors neurals és molt alt, però tota nova neurona que no s'incorpora al sistema s'elimina (Biebl i altres, 2000). Per tant, si la maduració depèn de la funció del sistema, el nombre de cèl·lules que sobreviu depèn de la funció cerebral.

3. Neurogènesi adulta i neuropsiquiatria

Existeix una sèrie de malalties els orígens de les quals, símptomes o tractaments terapèutics podrien estar relacionats amb la neurogènesi adulta, algunes de les quals presenten alteracions de tipus cognitiu o de l'estat d'ànim. Les variables que intervenen en el desenvolupament de les diferents patologies descrites a continuació són molt diverses; el paper de la neurogènesi adulta és un factor més entre tots aquells factors relacionats directament o indirecta amb l'evolució de la malaltia. Tanmateix, encara desconeixem el paper funcional que juguen les noves cèl·lules en el bulb olfatori i en l'hipocamp, especialment atractiu en aquesta darrera regió donada la contribució que realitza en la formació d'alguns tipus de memòria i processament emocional associat a aquestes cèl·lules. Desconeixem igualment com les alteracions en la generació, supervivència i diferenciació de noves neurones podrien contribuir a l'origen, desenvolupament o teràpia de diferents neuropatologies. A més a més, el coneixement de la relació entre la neurogènesi adulta i algunes neuropatologies ens ajudarà a comprendre millor ambdós processos.

3.1. L'estrès frena la neurogènesi adulta

L'estrès és la resposta fisiològica produïda pel nostre organisme davant determinats estímuls percebuts com a perillosos o problemes potencials. És una resposta natural i necessària i a més, per sort o per desgràcia, habitual i quotidiana. Però no és una patologia, encara que en diferents circumstàncies l'estrès prolongat i continu podria facilitar el desenvolupament de diferents problemes de salut. Pel que fa a la formació de noves neurones en el cervell adult, l'estrès inhibeix la neurogènesi adulta, i el seu efecte està documentat en nombroses espècies de mamífers (Mirescu i altres, 2006). La proliferació cel·lular es redueix en animals sotmesos a un estrès, tant agut com crònic, i s'ha demostrat utilitzant diferents paradigmes, com ara la subordinació a l'estrès (Gould i altres, 1997), el model intrús-resident (Gould i altres, 1998), l'aplicació de descàrregues elèctriques (Malberg i Duman, 2003) o l'exposició a l'olor d'un depredador (Tanapat i altres, 2001). La supervivència de les noves cèl·lules generades en el gir dentant també es redueix amb l'estrès (Czeh i altres, 2002; Westenbroek i altres, 2004).

Ara bé, els mecanismes mitjançant els quals l'estrès inhibeix la neurogènesi adulta encara no són coneguts. Existeixen distints treballs que mostren el paper rellevant de les hormones adrenals en aquest procés. La inhibició de l'eix hipotalàmic-hipofític-adrenal mitjançant adrenalectomia, que elimina la circulació d'esteroides adrenals, produeix un augment de la neurogènesi adulta (Cameron i Gould, 1994). L'hipocamp presenta un gran nombre de receptors de glucocorticoides l'activitat dels quals afecta la proliferació (Wong i Herbert, 2005), supervivència (Wong i Herbert, 2004) i diferenciació cel·lular de les noves cèl·lules generades (Wong i Herbert, 2006). L'administració de corticoides redueix la neurogènesi adulta (Murray i altres, 2008). La relació entre estrès i hormones adrenals s'observa en treballs amb animals que han sofert una adrenalectomia, prevenint l'increment en corticoides produït per l'estrès, o no presenten una inhibició de la neurogènesi adulta en ser estressats amb l'olor d'un depredador potencial (Tanapat i altres, 2001).

Aquestes dades suggereixen una relació entre la reducció de la neurogènesi per l'estrès i els glucocorticoides. No obstant això, diferents treballs han mostrat una reducció persistent de la neurogènesi adulta produïda per diferents paradigmes d'estrès, encara que els nivells de glucocorticoides siguin normals (Mirescu i altres, 2006). Desconeixem com influeixen els glucocorticoides en la neurogènesi adulta, però semblen estar relacionats amb l'efecte inhibitori produït per l'estrès (Wong i Herbert, 2005).

A banda d'incrementar les hormones adrenals, l'estrès incrementa el senyal glutamatèrgic en l'hipocamp (Abraham i altres, 1998). A més a més, l'activació de determinats receptors cel·lulars redueix la proliferació de les noves neurones (Cameron i altres, 1995; Nacher i altres, 2003), mentre que la inactivació d'aquests prevé el descens en la proliferació produït per un increment de corticosterona exògena (Cameron i altres, 1998).

D'altra banda, també s'ha proposat que les citocines proinflamàtores podrien contribuir a l'acció de l'estrès sobre la neurogènesi adulta. Els progenitors neurals presenten receptors per a aquestes molècules i s'ha descrit que l'estrès produït per aïllament prolongat augmenta els nivells d'algunes citocines (Ben Menachem-Zidon i altres, 2008). L'administració d'interleucina 1- β , per exemple, disminueix la proliferació en l'hipocamp, mentre que el bloqueig del seu receptor mitjançant l'administració d'un antagonista prevé la reducció de la neurogènesi produïda per estrès (Koo i Duman, 2008). S'ha de destacar també que l'estrès afecta els nivells de diferents factors tròfics de les neurones, els quals disminueixen en diferents paradigmes d'estrès (Duman i Monteggia, 2006) i aquesta reducció podria estar relacionada amb alteracions en la neurogènesi adulta.

Les conseqüències funcionals de l'efecte de l'estrès sobre la neurogènesi adulta són desconegudes. Tanmateix, l'estrès afecta els circuits de l'hipocamp (Airan i altres, 2007) i a un altre nivell afecta l'aprenentatge i la memòria. Ara bé, la relació entre els dèficits cognitius produïts per l'estrès i la reducció en la neurogènesi adulta és difícil d'establir, perquè l'estrès, més enllà de la neurogènesi adulta, afecta nombrosos processos cel·lulars. Nous experiments ens permetran conèixer la funció que compleixen les noves neurones, i llavors comprendrem les conseqüències que l'estrès provoca en reduir la neurogènesi adulta.

4. Malalties neuropatològiques i neurogènesi adulta

Depressió

La depressió és, juntament amb l'epilèpsia, una de les malalties més estudiades en relació amb la neurogènesi adulta. Els resultats obtinguts fins ara pareixien indicar que la neurogènesi adulta no està relacionada amb la causa de la malaltia. Principalment perquè els estudis en els quals s'elimina la neurogènesi adulta no mostren animals amb símptomes que s'assemblen als descrits en la depressió en humans (Sahay i altres, 2007; Sahay i Hen, 2007). No obstant això, els antidepressius augmenten la neurogènesi adulta, i els efectes terapèutics d'aquests fàrmacs podrien estar relacionats amb l'increment en la producció de noves cèl·lules. Els antidepressius només augmenten la neurogènesi adulta després de l'administració crònica, i l'aparició dels efectes beneficiaris també requereix d'un

tractament crònic (Sahay i altres, 2007). Diferents tipus d'antidepressius incrementen la neurogènesi de l'hipocamp en rosegadors (Madsen i altres, 2003; Malberg i altres, 2000; Manev i altres, 2001; Nakagawa i altres, 2002). A més a més, altres factors amb potencial antidepressiu, com l'exercici (Van i altres, 1999) o els ambients enriquits (Meshi i altres, 2006) també augmenten la neurogènesi.

D'altra banda, els antidepressius eviten la reducció de la neurogènesi associada a l'estrès (Czeh i altres, 2001; Malberg i Dumman, 2003). Tal com s'ha indicat anteriorment, l'eliminació de la neurogènesi adulta, ja siga mitjançant irradiació selectiva de l'hipocamp o tècniques transgèniques (Saxe i altres, 2006), no produeix animals amb un fenotipus ansiós. No obstant això, l'eliminació de la neurogènesi bloqueja l'efecte dels antidepressius en diversos tests fets amb animals d'experimentació, per exemple el test de supressió de la ingesta per novetat, que és sensible al tractament crònic amb antidepressius (Santarelli i altres, 2003). En rates, la reducció de la neurogènesi adulta mitjançant irradiació selectiva de l'hipocamp (Jiang i altres, 2005b) o de tot el cervell, prevé els efectes moduladors d'un cannabinoide sintètic en el test de natació forçada (Jiang i altres, 2005a). També impedeix que la fluoxetina reduïska la immobilitat en el mateix test (Airan i altres, 2007). Totes aquestes dades suggereixen que si bé és cert que la neurogènesi no pareix estar implicada amb el desenvolupament de la malaltia, sí podria contribuir a l'efecte terapèutic obtingut després del tractament amb antidepressius. Malgrat això, desconeixem el mecanisme molecular mitjançant el qual els antidepressius augmenten la neurogènesi adulta.

A nivell funcional, la qüestió a resoldre és la següent: com influeix en l'activitat del circuit de l'hipocamp la incorporació d'un nombre incrementat de noves cèl·lules després de l'administració crònica d'antidepressius? El tractament crònic amb l'antidepressiu fluoxetina augmenta en ratolins una forma de potenciació a llarg termini, és a dir, millora la capacitat de resposta cel·lular en el gir dentat, però aquest efecte es bloqueja després de l'aplicació d'irradiació selectiva de l'hipocamp, és a dir, després d'eliminar les noves neurones (Wang i altres, 2008). Igualment, el tractament crònic amb fluoxetina i imipramina en rates augmenta l'activitat electrofisiològica en el gir dentat de l'hipocamp i redueix la immobilitat dels animals, efectes que no s'observen després de la reducció de la neurogènesi adulta mitjançant el tractament amb irradiació (Airan i altres, 2007). Futures investigacions podran aclarir com el comportament pot veure's afectat per canvis en la neurogènesi adulta i fins a quin punt les manipulacions de la neurogènesi poden ser beneficioses en el tractament de problemes emocionals.

Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer produeix una pèrdua progressiva i irreversible de la memòria i les habilitats cognitives. Aquesta malaltia es caracteritza per presentar dos alteracions histològiques: el depòsit extracel·lular de plaques amiloides, derivades de la proteïna precursora amiloide, i el depòsit intracel·lular de cabdells neurofibril·lars, principalment formats per la proteïna tau. Actualment, gràcies als nombrosos treballs que han intentat comprendre aquesta malaltia, s'ha avançat enormement en el coneixement de la bioquímica i la genètica de la malaltia d'Alzheimer, així com en els mecanismes moleculars presents

en el seu desenvolupament. No obstant això, encara coneixem molt poc de l'etimologia de la malaltia d'Alzheimer, i els distints tractaments no són efectius.

La malaltia d'Alzheimer produeix efectes molt greus en l'hipocamp, que podrien estar relacionats amb els dèficits cognitius associats al desenvolupament de la malaltia. La relació entre la neurogènesi adulta present en l'hipocamp i la malaltia d'Alzheimer s'ha estudiat principalment en rates transgèniques que expressen en excés una de les proteïnes implicades en la malaltia d'Alzheimer, com ara tau. Cal destacar que en aquests models és molt difícil saber en quin moment els canvis en la neurogènesi adulta han contribuït al desenvolupament de la patologia, si és que existeix una contribució.

També existeix la possibilitat que les alteracions en la neurogènesi adulta siguin conseqüència del desenvolupament de la malaltia, més que la seua causa. Els estudis en els models animals mostren que l'increment de la proteïna precursora amiloide redueix la neurogènesi adulta, encara que existeixen treballs que mostren el contrari (Kuhn i altres, 2007). No hi ha cap evidència d'una relació clara entre la neurogènesi adulta i l'alteració en l'expressió de la proteïna tau, ja que els estudis són escassos. Cal ressaltar un treball recent en el qual es va mostrar que ratolins amb la mutació triple per la proteïna precursora amiloide, tau i presenilina-1, mostraven una reducció de la neurogènesi adulta depenent de l'edat (Rodríguez i altres, 2008). Els diversos treballs que estudien la malaltia d'Alzheimer mostren que l'edat dels animals i la fase del desenvolupament de la malaltia són factors determinants que expliquen, en part, els resultats contradictoris obtinguts.

Malgrat la dificultat de relacionar directament l'etiopatogènia de la malaltia d'Alzheimer i la neurogènesi adulta, destaca la posició d'alguns autors que proposen que un augment de l'activitat física o l'exposició a ambients enriquidors produiran un increment de la neurogènesi adulta en el gir dentat i, conseqüentment, una millora de la plasticitat sinàptica en l'hipocamp malalt (Kempermann i altres, 2008). Aquesta idea està recolzada per estudis que mostren que un estil de vida actiu pot reduir el risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer (Wilson i altres, 2002; Rovio i altres, 2005). Avui dia, els últims resultats publicats mostren que l'exercici i l'exposició a un ambient enriquidor, incrementen la neurogènesi adulta en els models de diferents animals transgènics utilitzats en els estudis d'aquesta malaltia (Mirochnic i altres, 2009). En aquest treball, l'ambient enriquit va augmentar la neurogènesi adulta als 6 i 18 mesos de vida dels rosegadors amb sobreexposició de la proteïna precursora amiloide, mentre que l'exercici només ho va fer als 18 mesos. Açò sembla indicar un efecte de l'exercici depenent de l'edat. Respecte d'aquests resultats, la qüestió és determinar fins a quin punt aquest increment en la neurogènesi pot relacionar-se amb l'activitat cognitiva. Intentant respondre a aquesta pregunta, trobem un treball en el qual es mostra que l'ambient enriquit, però no l'activitat física, facilita l'aprenentatge dels ratolins en una tasca d'aprenentatge espacial (Wolf i altres, 2006). Són necessaris nous experiments per confirmar el potencial terapèutic de la neurogènesi adulta en l'AD.

Esquizofrènia

Existeixen treballs realitzats amb animals d'experimentació que suggereixen que danys a l'hipocamp podrien estar relacionats amb els símptomes de l'esquizofrènia. Aquests estudis estan principalment referits a models de lesió hipocàmica en rates nounades, que

mostren una sèrie d'alteracions en l'etapa adulta, com ara dèficits en la inhibició per prepuls i hiperreactivitat del neurotransmissor dopamina. Tanmateix, desconeixem en aquest moment si un dèficit en la neurogènesi adulta podria contribuir a aquests efectes. Ara bé, el nombre de cèl·lules en proliferació en el gir dentat, mesurades amb el marcador de divisió cel·lular Ki-67, decreix en pacients amb esquizofrènia, i aquest dèficit podria contribuir a la patologia de la malaltia (Reif i altres, 2006). La probabilitat de patir esquizofrènia està relacionada amb l'expressió de diversos gens (Duan i altres, 2007; Zhao i altres, 2007). La reducció en la tasa de proliferació en el gir dentat podria contribuir als dèficits cognitius presents en pacients esquizofrènics. Per tant, l'ús de fàrmacs que incrementen la proliferació cel·lular podria contribuir a la millora cognitiva dels pacients.

Epilèpsia

L'epilèpsia està relacionada amb la neurogènesi adulta. L'activitat epileptògena prolongada augmenta la neurogènesi adulta a l'hipocamp (Benzon i altres, 1997; Parent i altres, 1997b; Scott i altres, 1998) i l'angiogènesi (Hellsten i altres, 2005). Els diferents models d'epilèpsia mostren un increment en la neurogènesi adulta fins i tot després del cessament dels atacs epilèptics (Parent i altres, 1997a; Gray i Sundstrom, 1998). Cal destacar que l'activitat epileptògena no només incrementa la neurogènesi sinó també provoca la dispersió cel·lular a regions com ara l'hil (capa de gir dentat) o la capa molecular de l'hipocamp (Parent i altres, 2006). Possiblement, l'increment en la neurogènesi adulta contribueix a la reorganització aberrant de l'hipocamp en models d'epilèpsia (Parent, 2007). En conjunt, els models d'epilèpsia poden aportar-nos informació interessant sobre la regulació de la neurogènesi adulta a l'hipocamp, encara que és improbable que la sola manipulació de la neurogènesi adulta pugui produir una remissió dels símptomes d'aquesta malaltia.

5. És necessària la neurogènesi adulta per a l'aprenentatge i la memòria?

El descobriment de la neurogènesi adulta va generar una pregunta interessant, sense respondre encara: quina és la funció de les noves neurones generades en l'hipocamp i en el bulb olfatori? Els primers treballs que van intentar respondre a aquesta pregunta van ser realitzats fa trenta anys, i de llavors ençà segueixen apareixent nous resultats a favor i en contra de la relació entre l'aprenentatge i la neurogènesi adulta (Nottebohm, 1989; Kempermann i Gage, 2000; Gould i altres, 1999; Leuner i altres, 2004; Leuner i altres, 2006).

Actualment, el debat sobre la funció de la neurogènesi adulta és intens i és una qüestió molt nova. Els treballs que intenten relacionar la producció de noves neurones en el cervell adult i l'aprenentatge són constants i freqüents. Aquesta incessant recerca comença a donar resultats. Els últims treballs publicats relacionen la neurogènesi adulta a l'hipocamp amb la separació de patrons d'informació, de forma que, per exemple, les noves neurones pareixen ser necessàries en tasques d'aprenentatge que exigeixen diferenciar patrons d'informació similars en un determinat context espacial o temporal (Clelland i altres, 2009). Un altre treball recent proposa que la neurogènesi adulta participa en l'estabilitat de la memòria des de l'hipocamp a un altre sistema extrahipocàmpic d'emmagatzematge de la memòria, com per exemple el neocòrtex. Igualment, també s'ha publicat recentment que la neurogènesi

adulta no és necessària per a la formació de la memòria (Jaholkowski i altres, 2009). En concret, els autors d'aquest treball han utilitzat ratolins transgènics que específicament no presentaven neurogènesi adulta i han descrit l'adquisició d'aprenentatge en una gran varietat de proves de comportament. Per tant, encara que cada vegada són més nombrosos els treballs que relacionen la neurogènesi adulta amb alguns aspectes de l'aprenentatge, segueixen existint resultats contradictoris.

Els mètodes experimentals actuals són molt limitats tècnicament, pel que fa a estudis funcionals, a l'hora d'explorar la funció de les noves neurones. Aquestes limitacions, junt amb la desconeixença del mecanisme molecular de formació de la memòria, expliquen en gran part la controvèrsia dels resultats publicats. No obstant això, aquest fet no impedeix que puguem obtenir conclusions entre la gran quantitat de dades obtingudes fins a la data. En concret, la funció de la neurogènesi adulta, o millor dit la seua relació amb l'aprenentatge i la memòria, hauria de reflectir-se en els treballs que han descrit un dèficit cognitiu després de l'ablació de la neurogènesi adulta, o almenys, hauria de poder identificar-se la característica comuna que exigeix la presència de noves neurones al sistema hipocàmpic. I, sobre la base d'aquests treballs, dos són els factors comuns que podrien requerir una neurogènesi adulta: la dificultat en la tasca d'aprenentatge i l'estrès associat a aquesta.

En els estudis funcionals de l'hipocamp, per exemple, en estudiar la relació entre l'hipocamp i la formació d'una determinada memòria, la dificultat de prova d'aprenentatge augmenta en incrementar la demanda de retenció de la memòria o de la consolidació d'aquesta. Seguint aquesta línia, diferents autors han mostrat que la neurogènesi adulta a l'hipocamp és necessària en incrementar el temps de memorització en el condicionament palpebral (Shors i altres, 2001), o el temps de retenció en proves d'aprenentatge espacial (Rola i altres, 2004; Snyder i altres, 2005; Jessberger i altres, 2009), o exigir l'associació temporal d'una clau a un determinat context per por (Shors i altres, 2002).

El segon aspecte és l'estrès associat a l'aprenentatge. La relació entre l'estrès i la producció de noves neurones està ben documentada. Tant l'estrès crònic com l'agut produeixen una reducció de la proliferació i supervivència cel·lular dels nous precursors hipocàmpics, mentre que l'administració d'antidepressius produeix efectes inversos. Recentment s'ha publicat un treball que relaciona la neurogènesi adulta amb la regulació dels estats afectius, de manera que animals transgènics, la neurogènesi adulta dels quals està eliminada, mostren un increment de la conducta associada als estats d'ansietat (Revest i altres, 2009). Partint d'aquestes dades, la neurogènesi adulta podria ser necessària per regular el comportament en condicions d'estrès. Partint d'aquesta idea, els animals amb neurogènesi adulta reduïda o eliminada presentarien una capacitat d'aprenentatge diferent en situacions d'estrès. La qüestió seria conèixer per què es produeixen aquestes diferències. Una possible explicació seria que podria ser a causa d'un diferent ús dels sistemes de memòria presents en el cervell. Principalment dos són els sistemes descrits: un és el sistema d'aprenentatge d'hàbits, implicat en l'aprenentatge estímul-resposta, depenent de l'estriat dorsal, en concret del nucli caudat i el putamen. L'altre sistema està implicat en un aprenentatge més complex i elaborat, en el sentit que requereix per exemple l'aprenentatge associatiu o estructural en rosegadors, o bé l'aprenentatge cognitiu en humans. Aquest últim sistema depèn de la integritat del lòbul temporal mitjà (Squire i altres, 2004). La lesió del corresponent sistema

neural impedeix l'aprenentatge associat al mateix sense afectar el contrari, de forma que la lesió de l'estriat dorsal impedeix l'aprenentatge estímul-resposta, però no l'aprenentatge espacial, i ocorre el mateix amb l'hipocamp, la regió estrella en la formació de la memòria dins del lòbul temporal mitjà (McDonald i White, 1993; Packard i altres, 1994; Packard i altres, 1996; Packard i McGaugh, 1996). En condicions normals, l'estrès interfereix amb l'ús dels sistemes de memòria, de forma que l'element emocional associat a l'aprenentatge pot determinar el tipus de resposta de l'individu. Normalment l'estrès produeix un ús del sistema estímul-resposta front al sistema cognitiu. Aquest efecte està documentat en animals d'experimentació i en humans (Packard, 2009).

Per tant, si suposem que els animals amb una neurogènesi adulta reduïda presenten una incapacitat per gestionar les seues emocions, una determinada situació d'estrès produiria un ús menys eficient del sistema hipocàmpic, de forma que les proves que depengueren exclusivament de l'hipocamp es veurien seriosament afectades. Si açò és cert, l'estrès associat a algunes proves de comportament contribuiria, junt amb la dificultat de la tasca, a explicar els dèficits presentats per diferents autors.

Des dels treballs de Fernando Nottebohm en la dècada dels 80, es va intuir clarament que la neurogènesi adulta estava relacionada amb l'aprenentatge, i aquesta sospita va motivar nombrosos investigadors a explorar aquesta possibilitat; els nostres equips formen part d'aquest grup d'investigadors. Avui dia, tres dècades després dels treballs de Nottebohm, desconexim quina és la relació entre l'aprenentatge i la producció de noves neurones en el cervell adult. Malgrat això, els treballs experimentals amb animals ofereixen cada dia més evidències que confirmen la possible funció de la neurogènesi adulta. A més a més, ara existeixen tipus d'aprenentatge concrets que exigeixen també determinades condicions ambientals i semblen exigir una neurogènesi adulta intacta per no minvar la capacitat cognitiva dels individus, reduint així la llista de possibles funcions en les quals participaria la neurogènesi adulta.

D'altra banda, la producció constant de noves neurones en el gir dentat i en el bulb olfatori adult, junt amb el fet que aquestes estructures no creixen proporcionalment a aquesta producció cel·lular, ens indica que perden constantment neurones, és a dir, perden les unitats que els formen. Segons el nostre parer, ací sorgeix una pregunta que ens pot ajudar en el futur a entendre tant el mecanisme del gir dentat i del bulb olfatori, com el paper de la neurogènesi adulta: està relacionada la mort de cèl·lules granulars o interneurons amb l'aprenentatge? Si fóra així, la neurogènesi adulta podria representar simplement un sistema de reposició d'unitats, i allò realment important seria saber per què han de morir neurones adultes. Nous experiments exploraran aquesta via. La neurogènesi adulta representa un nou secret del qual encara queda molt per conèixer.

6. Reflexió final

Què es pot recomanar des de la neurociència i la psicologia a una persona del carrer per afavorir la seua neurogènesi de manera equilibrada i, al capdavall, la seua salut cerebral (física i mental)? Hi ha molts bons manuals de salut mental que indirectament tracten sobre aquest aspecte, però el que està comprovat és que l'estrès inhibeix la neurogènesi, mentre que l'exercici suau i regular l'afavoreix. Per tant, la nostra recomanació seria:

1. *Fes exercici físic suau de forma regular.* Proposa't fer exercici cada dia o cada dos dies. Talla la teua activitat a mig matí o vesprada i fes estiraments; si el teu treball és sedentari, planifica interrupcions de la teua activitat cada hora o hora i mitja per incorporar-te i caminar, fer estiraments, flexions, respirar profundament, etc.
2. *Duu un ritme de somni-vigília.* En la natura i en els éssers vius s'ha observat que hi ha molts fenòmens que es regeixen per cicles; cada un d'aquests cicles es produeix amb una periodicitat diferent. En el cas dels éssers vius, aquests ritmes es denominen bioritmes, i existeixen diferents tipus de bioritmes que afecten el nostre comportament de distintes maneres. Procura dormir amb regularitat.
3. *Fes descansos breus durant el dia.* Els ergonistes recomanen cada vegada més tallar l'activitat continuada, ja que els descansos breus permeten recuperar-se amb facilitat i concentrar-se amb més intensitat en el treball, a més que és convenient canviar de postura per evitar problemes d'esquena.
4. *Millora la teua respiració.* Els nostres avantpassats utilitzaven com sistema de relaxació la respiració lenta i profunda, contant fins a cinc amb els ulls tancats i visualitzant cada número que contaven, respirant amb l'abdomen, eixamplant-lo i comprimint-lo. Aprèn a relaxar-te i a «desconnectar» per mitjà de tècniques orientals (meditació, ioga, etc.) o utilitzant procediments occidentals (mètodes de Jakobson, de Schultz, etc.).
5. *Cuida l'alimentació.* Mantén una alimentació variada perquè tingues tots els tipus de nutrients que necessita el teu organisme (fins i tot el teu cervell). L'alimentació mediterrània, basada en un gran percentatge de fruites, verdures, cereals i en el menjar lent i en companyia de persones afins, afavoreix l'equilibri físic i mental. Evita el consum de substàncies tòxiques; hi ha bibliografia científica abundant que demostra el seu efecte pernicios sobre el funcionament cerebral i sobre la salut en general.
6. *Duu una vida mental i socialment activa.* Està demostrat que els animals amb un ambient enriquit mantenen una neurogènesi millor. Procura establir objectius personals d'aprenentatge (llegeix, aprèn llengües o a tocar un instrument musical o destreses manuals simples o mentals, o informàtica, etc.) i proposa't dur una vida socialment rica; demana i dona suport a familiars i a amics, que també són una bona xarxa de suport en cas de necessitat, participa en activitats lúdiques (balls de saló, grups d'activitat física; fes esport en grup amb regularitat, etc.) i en activitats altruistes: participa en organitzacions no governamentals.

Com es deia antigament: «som el nostre cervell i el nostre cor», i ambdós estan dins del nostre propi ambient personal i familiar; a més, tant la persona com la família no poden ser substituïdes per cap altra institució; cultivem-los perquè, malgrat tot, enriqueixen la nostra vida i la fan molt més agradable.

BIBLIOGRAFIA

- ABRAHAM, I. i altres (1998): «Corticosterone peak is responsible for stress-induced elevation of glutamate in the hippocampus», *Stress*, 2, 171-181.
- AIRAN, R.D. i altres (2007): «High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression», *Science*, 317, 819-823.

- ALTMAN, J. i G.D. DAS (1965): «Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats», *The Journal of Comparative Neurology*, 124, 319-335.
- ALVAREZ-BUYLLA, A. i altres (2002): «Identification of neural stem cells in the adult vertebrate brain», *Brain Research Bulletin*, 57, 751-758.
- BEN MENACHEM-ZIDON, O. i altres (2008): «Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis», *Neuropsychopharmacology*, 33, 2251-2262.
- BENGZON, J. i altres (1997): «Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 10432-10437.
- BIEBL, M. i altres (2000): «Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain», *Neuroscience Letters*, 291, 17-20.
- CAMERON, H.A. i E. GOULD (1994): «Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus», *Neuroscience*, 61, 203-209.
- CAMERON, H.A. i altres (1998): «Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters», *The Journal of Neurobiology*, 36, 287-306.
- CAMERON, H.A. i altres (1995): «Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus», *The Journal of Neuroscience*, 15, 4687-4692.
- CLELLAND, C.D. i altres (2009): «A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation», *Science*, 325, 210-213.
- CZECH, B. i altres (2001): «Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 12796-12801.
- CZECH, B. i altres (2002): «Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis», *Biological Psychiatry*, 52, 1057-1065.
- DUAN, X. i altres (2007): «Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain», *Cell*, 130, 1146-1158.
- DUMAN, R.S. i M. MONTEGGIA (2006): «A neurotrophic model for stress-related mood disorders», *Biological Psychiatry*, 59, 1116-1127.
- ERIKSSON, P.S. i altres (1998): «Neurogenesis in the adult human hippocampus», *Nature Medicine*, 4, 1313-1317.
- GARCIA-VERDUGO, J.M. i altres (2002): «The proliferative ventricular zone in adult vertebrates: a comparative study using reptiles, birds, and mammals», *Brain Research Bulletin*, 57, 765-775.
- GE, S. i altres (2006): «GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain», *Nature*, 439, 589-593.
- GOULD, E. i altres (1999): «Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation», *Nature Neuroscience*, 2, 260-265.
- GOULD, E. i altres (1997): «Adrenal steroids suppress granule cell death in the developing dentate gyrus through an NMDA receptor-dependent mechanism», *Brain Research, section Developmental Brain Research*, 103, 91-93.
- GOULD, E. i altres (1998): «Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 3168-3171.
- GRAY W.P. i L.E. SUNDSTROM (1998): «Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat», *Brain Research*, 790, 52-59.
- HELLSTEN J. i altres (2005): «Electroconvulsive seizures induce angiogenesis in adult rat hippocampus», *Biological Psychiatry* 58, 871-878.
- JAHOLKOWSKI P. i altres (2009): «New hippocampal neurons are not obligatory for memory formation; cyclin D2 knockout mice with no adult brain neurogenesis show learning», *Learning & Memory*, 16, 439-451.
- JESSBERGER S. i altres (2009): «Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats», *Learning & Memory*, 16, 147-154.
- JIANG W. i altres (2005a): «Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects», *The Journal of Clinical Investigation*, 115, 3104-3116.
- JIANG W. i altres (2005b): «Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects», *The Journal of Clinical Investigation*, 115, 3104-3116.

- KAPLAN M.S. i D.H. BELL (1984): «Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus», *The Journal of Neuroscience*, 4, 1429-1441.
- KAPLAN M.S. i J.W. HINDS (1977): «Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs», *Science*, 197, 1092-1094.
- KEMPERMANN G. i F.H. GAGE (2000): «Neurogenesis in the adult hippocampus», *Novartis Foundation Symposium*, 231, 220-235.
- KEMPERMANN G. i altres (2004): «Milestones of neuronal development in the adult hippocampus», *Trends in Neuroscience* 27, 447-452.
- KEMPERMANN G. i altres (2008): «The contribution of failing adult hippocampal neurogenesis to psychiatric disorders», *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 290-295.
- KOO J.W. i R.S. DUMAN (2008): «IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 751-756.
- KUHN H.G. i altres (2007): «Changes in neurogenesis in dementia and Alzheimer mouse models: are they functionally relevant?», *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 281-289.
- KUKEKOV V.G. i altres (1999): «Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain», *Experimental Neurology*, 156, 333-344.
- LEUNER B. i altres (2006): «Is there a link between adult neurogenesis and learning?», *Hippocampus*, 16, 216-224.
- LEUNER B. i altres (2004): «Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory», *The Journal of Neuroscience*, 24, 7477-7481.
- MADSEN T.M. i altres (2003): «Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat», *Neuroscience*, 119, 635-642.
- MALBERG J.E. i R.S. DUMAN (2003): «Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment», *Neuropsychopharmacology*, 28, 1562-1571.
- MALBERG J.E. i altres (2000): «Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus», *The Journal of Neuroscience*, 20, 9104-9110.
- MANEV H. i altres (2001): «Neurogenesis and neuroprotection in the adult brain. A putative role for 5-lipoxygenase?», *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939, 45-51.
- MCDONALD R.J. i N.M. WHITE (1993): «A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum», *Behavioral Neuroscience*, 107, 3-22.
- MESHI D. i altres (2006): «Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment», *Nature Neuroscience*, 9, 729-731.
- MIRESCU C. i altres (2006): «Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 19170-19175.
- MIROCHNIC S. i altres (2009): «Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease», *Hippocampus*, 19, 1008-1018.
- MURRAY K.D. i altres (2008): «Molecular correlates of laminar differences in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus», *The Journal of Neuroscience*, 28, 12010-12022.
- NACHER J. i altres (2003): «NMDA receptor antagonist treatment increases the production of new neurons in the aged rat hippocampus», *Neurobiology of Aging*, 24, 273-284.
- NAKAGAWA S. i altres (2002): «Localization of phosphorylated cAMP response element-binding protein in immature neurons of adult hippocampus», *The Journal of Neuroscience*, 22, 9868-9876.
- NOTTEBOHM F. (1989): «From bird song to neurogenesis», *Scientific American*, 260, 74-79.
- NOTTEBOHM F. (2002): «Neuronal replacement in adult brain», *Brain Research Bulletin*, 57, 737-749.
- PACKARD M.G. (2009): «Anxiety, cognition, and habit: a multiple memory systems perspective», *Brain Research*, 1293, 121-128.
- PACKARD M.G. i altres (1994): «Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 8477-8481.
- PACKARD M.G. i altres (1996): «Stria terminalis lesions attenuate memory enhancement produced by intracaudate nucleus injections of oxotremorine», *Neurobiology of Learning and Memory*, 65, 278-282.
- PACKARD M.G. i J.L. MCGAUGH (1996): «Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning», *Neurobiology of Learning and Memory*, 65, 65-72.

- PARENT J.M. (2007): «Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus», *Progress in Brain Research*, 163, 529-540.
- PARENT J.M. i altres (2006): «Prolonged seizures recruit caudal subventricular zone glial progenitors into the injured hippocampus», *Hippocampus*, 16, 321-328.
- PARENT J.M. i altres (1997): «Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus», *The Journal of Neuroscience*, 17, 3727-3738.
- RAMÓN Y CAJAL, S. (1913–1914): «*Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* (2 vol)», Madrid, Imprenta de Hijos de Nicolás Moya.
- REIF A. i altres (2006): «Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression», *Molecular Psychiatry*, 11, 514-522.
- REVEST J.M. i altres (2009): «Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors», *Molecular Psychiatry*, 14, 959-967.
- REYNOLDS B.A. i S. WEISS (1992): «Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system», *Science*, 255, 1707-1710.
- RODRIGUEZ J.J. i altres (2008): «Impaired adult neurogenesis in the dentate gyrus of a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease», *Public Library of Science ONE*, 3, e2935.
- ROLA R. i altres (2004): «Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice», *Experimental Neurology*, 188, 316-330.
- ROVIO S. i altres (2005): «Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease», *The Lancet Neurology*, 4, 705-711.
- SAHAY A. i altres (2007): «Dentate gyrus neurogenesis and depression», *Progress in Brain Research*, 163, 697-722.
- SAHAY A. i R. HEN (2007): «Adult hippocampal neurogenesis in depression», *Nature Neuroscience*, 10, 1110-1115.
- SANTARELLI L. i altres (2003): «Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants», *Science*, 301, 805-809.
- SAXE M.D. i altres (2006): «Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 17501-17506.
- SCHMIDT-HIEBER C. i altres (2004): «Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus», *Nature*, 429, 184-187.
- SCOTT B.W. i altres (1998): «Kindling-induced neurogenesis in the dentate gyrus of the rat», *Neuroscience Letters*, 248, 73-76.
- SHORS T.J. i altres (2001): «Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories», *Nature*, 410, 372-376.
- SHORS T.J. i altres (2002): «Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning», *Hippocampus*, 12, 578-584.
- SIDMAN R.L. i I.L. MIALE (1959): «Cell proliferation and migration in the primitive ependymal zone: an autoradiographic study of histogenesis in the nervous system», *Experimental Neurology*, 1, 322-333.
- SNYDER J.S. i altres (2005): «A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory», *Neuroscience*, 130, 843-852.
- SQUIRE L.R. i altres (2004): «The medial temporal lobe», *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.
- STANFIELD B.B. i J.E. TRICE (1988): «Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections», *Experimental Brain Research*, 72, 399-406.
- TANAPAT P. i altres (2001): «Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism», *The Journal of Comparative Neurology*, 437, 496-504.
- TASHIRO A. i altres (2006): «NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus», *Nature*, 442, 929-933.
- VAN P.H. i altres (1999): «Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus», *Nature Neuroscience*, 2, 266-270.
- VAN P.H. i altres (2002): «Functional neurogenesis in the adult hippocampus», *Nature*, 415, 1030-1034.
- WANG F.S. i altres (2008): «Effects of lead exposure on protein kinase C and calmodulin expression in hippocampus and neurobehavioral function of baby rats», *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 26, 139-142.
- WESTENBROEK C. i altres (2004): «Chronic stress and social housing differentially affect neurogenesis in male and female rats», *Brain Research Bulletin*, 64, 303-308.

- WILSON R.S. i altres (2002): «Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease», *The Journal of the American Medical Association*, 287, 742-748.
- WOLF S.A. i altres (2006): «Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease», *Biological Psychiatry*, 60, 1314-1323.
- WONG E.Y. i J. HERBERT (2004): «The corticoid environment: a determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus», *European Journal of Neuroscience*, 20, 2491-2498.
- WONG E.Y. i J. HERBERT (2005): «Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus», *European Journal of Neuroscience*, 22, 785-792.
- WONG E.Y. i J. HERBERT (2006): «Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus», *Neuroscience*, 137, 83-92.
- ZHAO S. i altres (2007): «Balance between neurogenesis and gliogenesis in the adult hippocampus: role for reelin», *Developmental Neuroscience*, 29, 84-90.