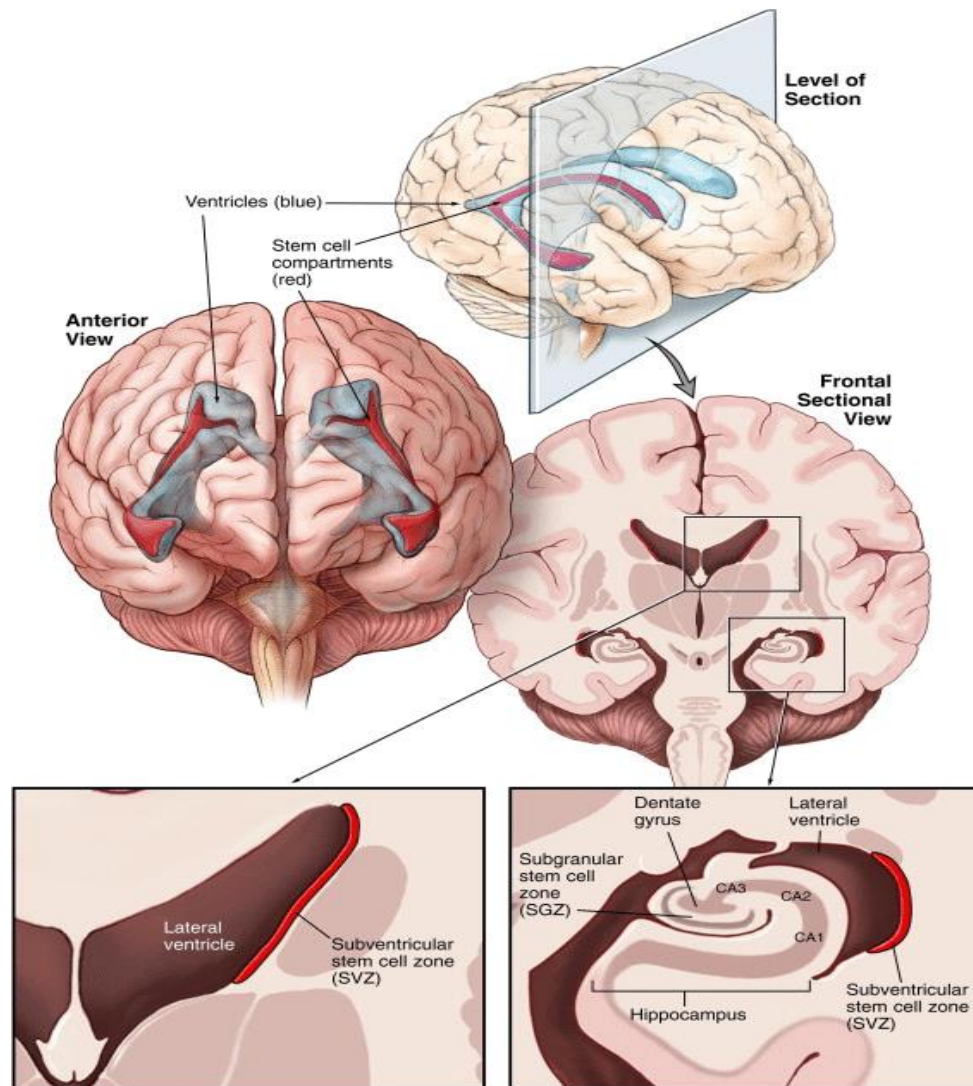


FACULTAD DE BIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA



NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autor: Laura Villar Leveque

Tutor: Sara Rosalía Morcuende Fernández

Curso 2021/2022

ÍNDICE

ÍNDICE.....	0
RESUMEN.....	1
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes	2
2. Objetivos y métodos.....	4
3. Nichos neurogénicos	5
3.1 ZSV	5
3.2 ZSG.....	8
3.3 Otros nichos neurogénicos.....	11
4. Función de la neurogénesis adulta.....	12
5. Regulación de la neurogénesis.....	14
5.1 Factores de nicho y reguladores intrínsecos a la célula	14
5.2 Factores extrínsecos y enfermedad de Alzheimer	17
6. Diferencias entre especies y aspectos evolutivos	19
7. Efecto del envejecimiento en la neurogénesis adulta	22
7.1 Controversia entre estudios humanos	24
8. Conclusión y perspectivas de futuro	27
9. Bibliografía.....	28

RESUMEN

En los años 60 se encontraron por primera vez evidencias que apoyaban la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto de mamíferos. Desde entonces, se han realizado multitud de estudios para confirmar esos primeros hallazgos. Actualmente, se sabe que existen dos principales regiones en el cerebro adulto donde se lleva a cabo la formación de nuevas neuronas, la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales y la zona subgranular (ZSG) del giro dentado (GD) del hipocampo, aunque existen otras zonas del cerebro en las que se ha registrado neurogénesis. Estas nuevas neuronas derivan de células madre neurales (CMNs) que proliferarán y se diferenciarán en distintos tipos de células hasta finalmente madurar en neuronas que se integrarán en los circuitos existentes, donde intervendrán en el proceso de aprendizaje y en la formación y almacenaje de recuerdos, así como ayudarán al mantenimiento y plasticidad sináptica del circuito. Las distintas etapas de autorrenovación y diferenciación por las que pasan las CMNs están reguladas por distintos factores como son los factores de crecimiento, los morfógenos, las moléculas de señalización, los neurotransmisores, además de por factores externos como el ambiente, o por la aparición de enfermedades neurodegenerativas. La formación de nuevas neuronas parece verse comprometida conforme se va envejeciendo, es por ello que algunos autores cuestionan la existencia de neurogénesis en el humano adulto. Sin embargo, estas discrepancias pueden deberse a que la mayoría de los estudios se habían llevado a cabo en animales, por lo que, tanto los protocolos utilizados, como los criterios en los que basar sus conclusiones, deben refinarse y terminar de adaptarse a humanos, debido a que existen diferencias filogenéticas del sistema nervioso que deben tenerse en cuenta a la hora de llevar a cabo experimentos en los mismos.

1. Introducción

Durante mucho tiempo se pensó que el sistema nervioso era fijo e incapaz de regenerarse. Aunque es cierto que en la mayoría del cerebro las neuronas se generan antes de nacer y nunca se intercambian, ahora está bien establecido que las células madre generan continuamente nuevas neuronas en al menos dos regiones del cerebro a lo largo de la vida en la mayoría de los mamíferos: la zona subgranular (ZSG) del giro dentado (GD) del hipocampo, el cual es importante para la formación de la memoria y las funciones cognitivas¹, y la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales, desde donde se generaran neuronas que

posteriormente migrarán al bulbo olfativo (BO), importante para el sentido del olfato^{2,3}. La neurogénesis en el cerebro humano adulto es un acontecimiento neuroplástico ampliamente aceptado que permite al cerebro adaptarse a estímulos intrínsecos y extrínsecos⁴. Sin embargo, sólo recientemente ha sido posible adquirir datos cuantitativos sobre el alcance y la dinámica de la neurogénesis adulta en los seres humanos⁵. Durante décadas, prevaleció el escepticismo sobre la observación de nuevas neuronas debido a que, metodológicamente, los primeros estudios se vieron limitados por la escasez de técnicas de tinción y de marcadores neuronales específicos, ya que la inmunohistoquímica aún estaba en desarrollo. Los avances tecnológicos fueron factores clave para establecer la neurogénesis en mamíferos adultos como un concepto biológico⁶. A pesar de ello, aunque se ha avanzado mucho en la caracterización de las células madre/progenitores neurales (CMNs) adultos, aún nos falta conocer en detalle los mecanismos que ayudan a mantener la reserva de los CMNs asegurando la neurogénesis de por vida, cómo los factores extrínsecos y/o intrínsecos que promueven la quiescencia y la activación de los progenitores o cómo surgen los distintos linajes neurales y su función específica⁷. Numerosos estudios han demostrado que la gran mayoría de las especies de mamíferos conservan la neurogénesis durante la vida adulta. El establecimiento de la neurogénesis adulta como una nueva área de investigación, podría ayudar a mejorar los tratamientos de muchos trastornos neurológicos⁴, así como la capacidad para recuperarse del estrés, lesiones cerebrales o simplemente tener un envejecimiento saludable⁸.

1.1 Antecedentes

Ramón y Cajal mediante su estudio del alcance de las terminaciones nerviosas y la estructura de las células con el método de plata reducida, definió las células neuroepiteliales como los elementos de soporte en el cerebro temprano. Estas, en el tubo neural temprano son el único tipo de célula presente y, por lo tanto, sirven como células madre, así como "células de nicho" que proporcionan señales críticas para la función de las células madre. Una vez establecida las características anatómicas y funcionales de la célula nerviosa por Cajal, Waldeyer creó la palabra neurona para sintetizar el concepto⁹.

Ya en el siglo XIX se reconocía que una clase de pequeñas células nerviosas, las células granulares, mostraban una alta tasa de actividad proliferativa en la corteza cerebelosa en animales jóvenes. Sin embargo, durante mucho tiempo, se pensó que la mayoría de las neuronas se generaban antes del nacimiento y que, por lo tanto, el cerebro no tenía capacidad de regeneración. Joseph Altman fue el primero en describir la neurogénesis adulta en el cerebro

de mamíferos. Mediante la inyección intraventricular de timidina marcada radiactivamente en el cerebro de ratas adultas, Altman observó cómo se añadían neuronas nuevas en varias regiones del cerebro, incluyendo el GD y el BO a los 20 días del nacimiento de la rata, tanto por la multiplicación local como por la migración de células que se multiplican¹.

La demostración directa de la existencia de la neurogénesis provino de estudios en aves cantoras de la mano de Fernando Nottebohm en la década de 1980. Nottebohm publicó un estudio en el que exponía como la habilidad de los pájaros cantores para aprender nuevas canciones demostraba que sus cerebros tenían la capacidad de crear nuevas células y por tanto nuevos recuerdos que les ayudaba a memorizar las canciones. Identificó las células recién formadas como neuronas basándose no sólo en su estructura, sino también en sus propiedades electrofisiológicas y en su integración funcional en los núcleos de control del canto. Esto sugería que las CMNs con capacidad de autorrenovación a largo plazo y de generación de neuronas y glía persistían en el cerebro adulto¹⁰.

No fue hasta aproximadamente una década después que se retomaron los estudios sobre la neurogénesis en el cerebro adulto. Reynolds y Weiss descubrieron que el cerebro de las ratas, más concretamente el núcleo estriado, contenía células madre que podían ser inducidas a proliferar *in vitro* mediante la adición de factores de crecimiento. Demostraron que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) induce la proliferación de un pequeño número de células, las cuales producen grupos de células con propiedades antigénicas de las células madre neuroepiteliales. Bajo condiciones adecuadas *in vitro*, estas células madre crecen hasta formar agregados de células llamadas ‘neuroesferas’ que se diferenciarán en células de glía y neuronas con fenotipos típicos del estriado *in vivo*. Desde entonces, la presencia de CMNs en mamíferos y la adición de nuevas neuronas en el BO y el hipocampo adultos ha sido ampliamente confirmada¹¹. Además, el descubrimiento de las neuroesferas proporcionó por primera vez un método *in vitro* para producir nuevas neuronas en grandes cantidades a partir de cerebros de mamíferos adultos e impulsó el campo del trasplante neuronal como estrategia de reparación cerebral¹².

También en los años 90 se confirmó la existencia de dos principales áreas cerebrales en el cerebro adulto de los roedores que generan nuevas neuronas, la zona subgranular (ZSG) del GD y la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales². Estudios más recientes realizados *in vivo* indican la posibilidad de que haya bajos niveles de neurogénesis adulta en otras regiones del cerebro y que, en determinadas circunstancias, las neuronas jóvenes puedan ser reclutadas en regiones fuera del BO y el GD⁵.

Lois y Álvarez-Buylla descubrieron que las células precursoras que se dividían cerca del ventrículo lateral migran largas distancias antes de diferenciarse en neuronas en el BO². Steveni ya informó que, en la neurogénesis adulta, se añaden espontáneamente nuevas neuronas a los circuitos funcionales de un cerebro maduro. Así pues, el injerto de diferentes tipos de células en el cerebro ha aportado nuevos conocimientos sobre los factores que regulan la supervivencia y la integración de las nuevas neuronas en los circuitos cerebrales¹³. Sin embargo, no fue hasta unos años más tarde que se descubrió que solo los precursores neuronales trasplantados de la eminencia ganglionar medial embrionaria, pero no de la eminencia ganglionar lateral o del neocórtex, tenían la capacidad de dispersarse ampliamente desde la ZSV adulta hasta el BO¹⁴.

A finales de la década de 1990, a partir de la idea original de Altman sobre la posibilidad de que podían añadirse nuevas neuronas a otras regiones del cerebro como el tálamo o la corteza cerebral tanto de forma espontánea como después de lesiones, surgieron estudios que apoyaban esta idea o la refutaban. Sin embargo, hoy en día se sabe que hay bajos niveles de neurogénesis adulta en otras regiones del cerebro y que, en determinadas circunstancias, las neuronas jóvenes puedan ser reclutadas en regiones fuera del BO y el GD⁵.

2. Objetivos y métodos

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sobre la neurogénesis adulta en el cerebro, así como de sus características, sus principales componentes y la regulación de esta. También veremos algunas de las diferencias que se dan a lo largo de la escala filogenética y los diferentes problemas que enfrentan los científicos a la hora de estudiar la neurogénesis adulta, lo cual conlleva discrepancias entre los distintos autores.

Para llevar a cabo este trabajo se ha hecho uso de buscadores de artículos científicos tales como Pubmed, Scopus, Ncbi, Research Gate y Science Direct. Se ha procedido a la búsqueda de términos como “Neurogénesis en el cerebro adulto”, “Nichos neurogénicos”, “Neurogenesis in the SVZ”, “Neurogenesis in the SGZ”, “Neural Stem Cells” y “Neural Disorders”. Además, se ha utilizado Mendeley como gestor de almacenamiento y como gestor de citas bibliográficas.

3. Nichos neurogénicos

El cerebro adulto de los mamíferos presenta un tipo de células llamadas células madre neurales o CMNs que contribuyen a la plasticidad del cerebro durante toda la vida¹⁵. Estas células endógenas residen en dos microentornos especializados o "nichos" principales en el cerebro de los mamíferos con características moleculares y celulares específicas, dónde se lleva a cabo la autorrenovación de las células madres y la diferenciación de los progenitores⁹. Estos nichos neurogénicos son la ZSV que recubre los ventrículos laterales^{2,16} y la ZSG dentro del GD del hipocampo^{1,17}, localizada en la interfase entre la capa granular y el hilus del GD¹⁸.

De manera general, los nichos neurogénicos están compuestos de factores solubles, moléculas unidas a la membrana, matriz extracelular, células ependimarias, células vasculares y linajes inmaduros y maduros de CMNs¹⁹. Sin embargo, durante el desarrollo, estos nichos embrionarios y las células que los componen varían de forma continua, ya que los morfógenos y señales celulares que los regulan cambian de manera constante. Por el contrario, en el adulto, los procesos de desarrollo local se producen durante toda la vida del animal y sin muchos cambios, debido a que algunos de los componentes del nicho persisten en el tiempo y desempeñan papeles críticos para la neurogénesis adulta, tales como los morfógenos Notch, BMPs, Eph/efrinas, Noggin y Shh; y la proximidad a una lámina basal que ayuda en el mantenimiento y la diferenciación de las células madre⁹.

Las CMNs pasan por diferentes etapas durante la neurogénesis para convertirse en nuevas neuronas que se integrarán en el circuito existente, como la proliferación, la selección del linaje, la migración, la supervivencia, la integración y la maduración funcional. Estas etapas se solapan parcialmente y son interdependientes²⁰.

3.1 ZSV

La ZSV está situada en las paredes laterales de los ventrículos laterales. Contiene la mayor población de células proliferantes, tanto células madre como progenitoras que están implicadas en el funcionamiento del sistema olfativo (Fig. 1)⁹.

Las CMNs residentes, también llamadas células de tipo B o células proliferantes lentas, dan lugar a dos poblaciones, las denominadas células de tipo B1 y las células de tipo B2, ambas con características de astrocitos. Además, se han identificado diferentes subtipos de astrocitos de la ZSV en función de su localización a lo largo del ventrículo, su expresión de factores de transcripción y el destino de su progenie neuronal (Fig. 2)²¹.

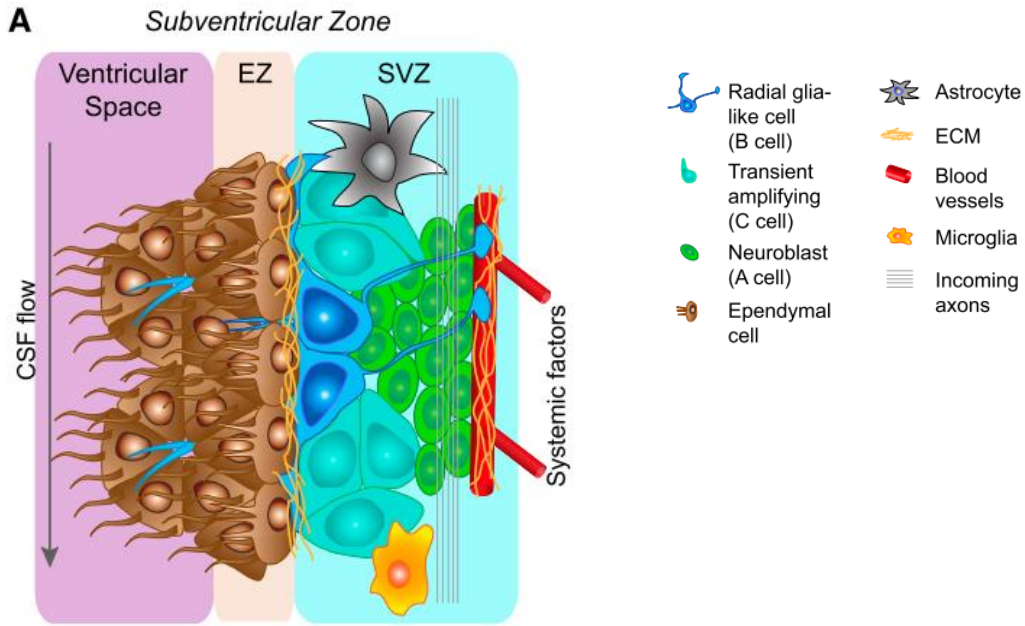


Figura 1. Diagrama esquemático de los componentes celulares y moleculares del nicho de la ZSV. Además de las células presentes en la ZSV, tanto los astrocitos y la microglía, localizadas en el espacio ependimal, como las células ependimarias que contactan con el líquido cefalorraquídeo, contribuyen a la arquitectura celular del nicho¹⁹.

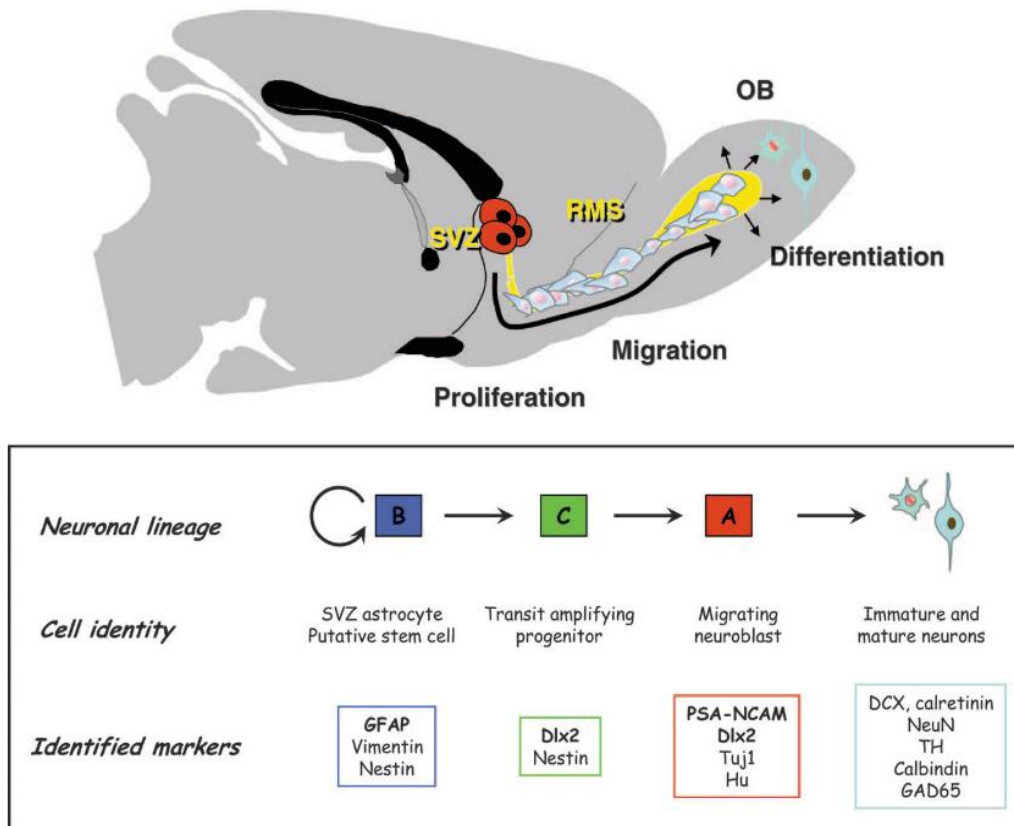


Figura 2. Esquema de la neurogénesis en la ZSV. En la parte superior tenemos la vista sagital de un cerebro de roedor que muestra los lugares de neurogénesis en la ZSV y los distintos pasos que la componen. En la imagen inferior tenemos un esquema de la secuencia de tipos celulares implicados en el linaje neural y los

marcadores específicos que permiten la identificación celular. Los marcadores que aparecen en negrita son específicos de cada etapa²².

Las células B1 son las denominadas astrocitos de la ZSV²¹. En ratones adultos jóvenes, hay aproximadamente 7000 células B1 por cada pared lateral de los ventrículos laterales²³. Se encuentran predominantemente en estado quiescente, pero al activarse tienen la capacidad de generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (una única célula B genera exclusivamente uno de los tres tipos, pero no los tres)²¹. Sin embargo su capacidad de autorrenovación es limitada, agotándose en pocas semanas²⁰. Conservan las propiedades de las células gliales radiales (GRs), ya que poseen una morfología similar, forman terminaciones apicales con el líquido cefalorraquídeo mediante un cilio primario (Fig. 1)⁷ y expresan marcadores como Nestina, Vimentina³, Sox 2 junto con la proteína 2 de resistencia al arsenito (Ars2)²⁴, el transportador de glutamato (GLAST), la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la proteína de unión a lípidos cerebral (BLBP) (Fig. 2)²¹. Además, tienen polaridad apico-basal. Se localizan bajo la capa endimaria, de manera que su proceso apical está intercalado entre las células endimarias³ mientras que su proceso basal se proyecta a través de la ZSV y termina contactando con los vasos sanguíneos, concretamente los capilares²³. La lámina basal de la ZSV es rica en laminina y colágeno-1, y existe un tejido "conectivo" perivascular asociado, compuesto por fibroblastos y macrófagos. Además, está interdigitado con astrocitos que funcionan tanto como células madre, como células de nicho⁹.

Las células B2 tienen apariencia estrellada, semejante a los astrocitos parenquimatosos, y se localizan en la periferia de la ZSV, creando una barrera entre el estriado y la ZSV. No entran en contacto con el ventrículo pero sí con los vasos sanguíneos. Las células B2 no son neurogénicas y no se sabe con exactitud cuál es su función²³.

La neurogénesis en el ZSV comienza con las células B1 que se dividen lentamente para dar lugar a precursores amplificadores del tránsito (células activas proliferantes o células tipo C) por división celular asimétrica^{3,20}. Las células C siguen en contacto con la vasculatura. Estas proliferan rápidamente y dividen de 3 a 4 veces antes de diferenciarse en neuroblastos (interneuronas migratorias jóvenes o células tipo A)^{18,20,21}. Las células C expresan la proteína Homeobox 2 (DLX-2) y Nestina²⁵. En ratones adultos jóvenes, las células B1 producen alrededor de 10.000 células A cada día⁷.

Las células A, antes de volver a diferenciarse, deben migrar una larga distancia (de varios mm) a lo largo de la corriente migratoria rostral (CMR) hacia el BO (Fig. 2). Durante la migración, forman una cadena de 30-40 células a lo largo de la ZSV, situándose unas cerca de

otras^{18,20}. Al contrario de lo que ocurre en el desarrollo del sistema nervioso central, la migración de las células A a lo largo de la CMR no ocurre a través de la glía radial (independiente de los astrocitos), sino que consiste en una migración tangencial, que va de caudal a rostral, y se da en cadenas a través de una estructura tubular formada por astrocitos especializados^{18,20}. El movimiento de estas células se produce de forma escalonada, es decir, extienden un apéndice con un cono de crecimiento, y luego translocando el cuerpo celular hacia la punta del cono de crecimiento; este proceso se repite, dando lugar a un movimiento celular "saltatorio". Las células de tipo A expresan de manera característica la molécula de adhesión a celular neural polisialilada (PSA-NCAM) y β -tubulina III (TUJ1)²⁵. También, pero no de forma exclusiva, expresan DLX-2, DCX (importante para la migración neuronal) y la proteína mediadora de respuesta al colapso 4 (CRMP-4)²⁴. Unos 5 días después, las células A supervivientes alcanzan el BO, se desprenden de la cadena y comienzan a migrar de manera radial a sus posiciones finales para alcanzar la capa glomerular, dónde se diferenciarán localmente en interneuronas periglomerulares, o la capa de células granulares (CCG) dónde se diferenciarán en interneuronas granulares (Fig. 2). Ambas son interneuronas inhibitorias que modulan la actividad de las neuronas que se proyectan a la corteza olfativa²⁰. El último paso de la neurogénesis en el ZSV es la integración sináptica en el circuito neuronal existente^{20,26}.

Existe otro tipos de células en el ZSV, las células ciliares endodimales (tipo E). Estas revisten el lumen del ventrículo, y entre sus funciones está promover la recirculación del líquido cefalorraquídeo¹⁸. Las superficies apicales de las células E rodean a los dominios apicales de las células B1, formando una estructura de molinete. Estas células no poseen propiedades progenitoras ni funcionan como CMNs⁷.

3.2 ZSG

La neurogénesis hipocampal adulta (NHA), en la etapa post embrionaria, genera principalmente neuronas granulares (CG) dentadas a partir de las CMNs del hipocampo. Estas CG son neuronas excitatorias que forman la mayor parte del GD²⁷. Funcionalmente, el GD recibe información de la corteza entorrinal (CE) y envía información a través del circuito trisináptico a lo largo de fibras musgosas al subcampo Cornu Ammonis 3 y 1 (CA3 y CA1) (Fig. 3), desempeñando así un papel fundamental en el aprendizaje y la memoria (CE-GD-CA3-CA1-CE) (Fig. 3)²⁸. La datación con carbono indica que se añaden unas 700 nuevas CG cada día en el GD humano adulto por hemisferio cerebral²⁹. A diferencia de las CMNs en el ZSV,

las GRs no están en contacto con los ventrículos. Sin embargo, sí que contactan con las GRs vecinas, las células C y la vasculatura³⁰.

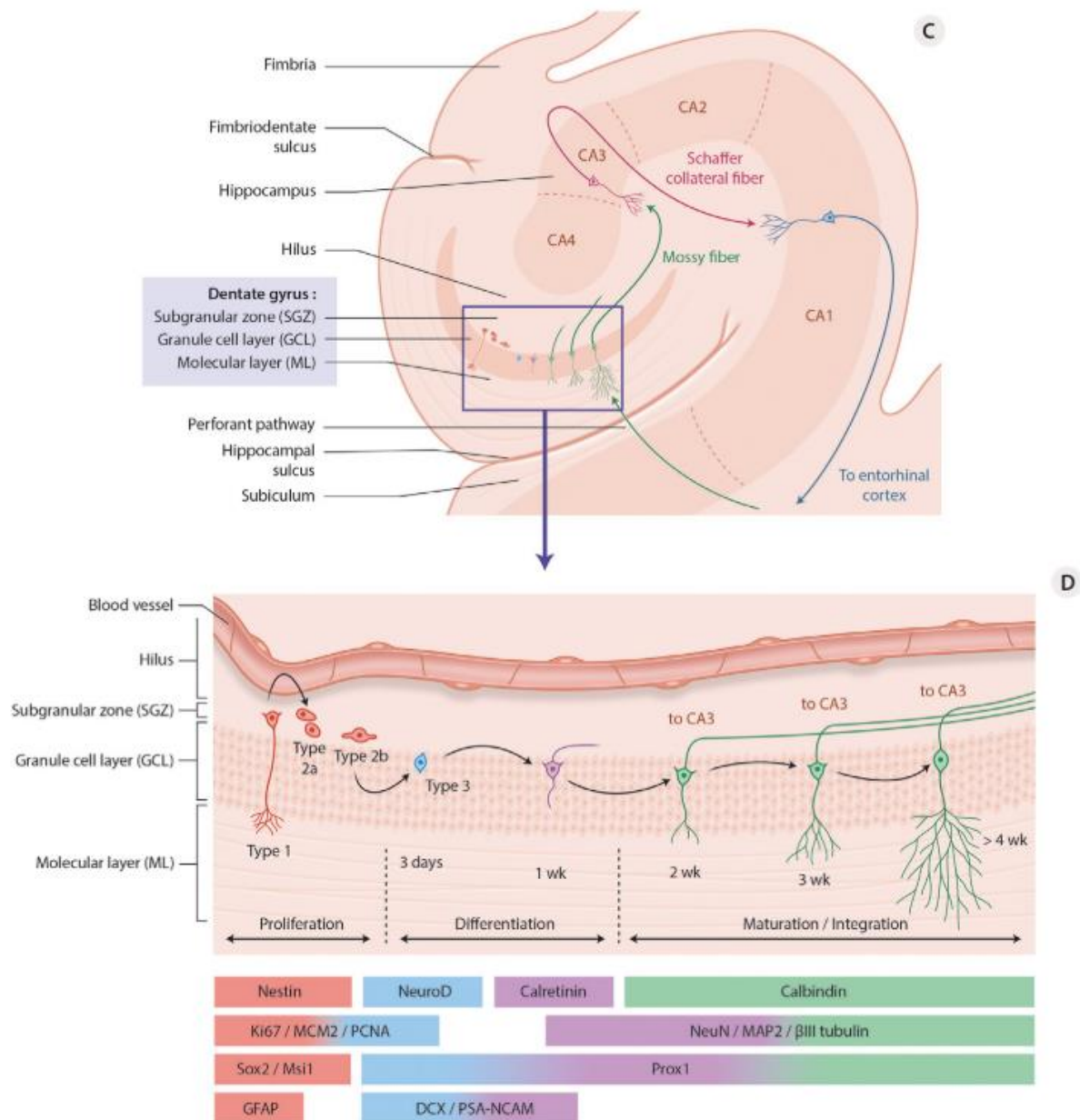


Figura 3. (C) Representación de los elementos que forman parte del lóbulo medio temporal, del que forma parte el hipocampo, región en la que ocurre el circuito trisináptico, implicado en la memoria y el aprendizaje, y el GD, dónde ocurre la NHA; (D) Ampliación del GD y esquema de las etapas de las que consta la NHA, así como los distintos tipos de células que lo componen y los marcadores que identifican cada etapa²⁸.

Como se mencionó anteriormente, la NHA está dividida en varios pasos consecutivos (4 o 5 según el autor): (1) activación de las GRs quiescentes; (2) amplificación de precursores no radiales y progenitores intermedios; (3) generación de neuroblastos a través de la selección de linajes; (4) migración de neuronas inmaduras y (5) la integración y maduración de los CGs

nacidos de adultos (Figura 3)²⁰. En los humanos, son necesarias más de 4 semanas para generar CGs maduras que tendrán diferentes fenotipos y propiedades según la etapa de maduración en la que se encuentren, siendo muy similares en cuanto a sus propiedades a las CGs ya residentes²⁸.

La mayoría de las CMNs (células tipo 1, células similares a la glía radial o células B), las cuáles se creen que serían una subpoblación de astrocitos similares a aquellas en la ZSV del cerebro adulto (células B)¹⁸, se encuentran en un estado quiescente y no se autorrenuevan activamente, como revelan los marcadores de proliferación Ki67 o el Antígeno Nuclear de Células Proliferantes (PCNA)²⁸. Tanto las señales extrínsecas del entorno como los factores intrínsecos influyen en la elección de las CMNs entre permanecer quiescentes o entrar en un estado activo. Por ejemplo, las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) producidas por las CG y las propias CMNs promueven la quiescencia³¹. Tienen propiedades astrogliales⁷, debido a que, al igual que los astrocitos, poseen morfología similar a las GR, con extremos vasculares y propiedades electrofisiológicas pasivas. Además, expresan GFAP, junto con Y-box2 (Sox2), filamentos intermedios Nestina, el factor de licencia de replicación de ADN MCM2 y Musashi1 (Msi-1) (Fig. 3), que participan en la regulación de la vía de señalización Notch²⁸.

Cuando las células tipo 1 se activan, pueden dividirse simétricamente para generar una población amplificadora de células progenitoras no similar a la RG (células tipo 2 o células D)^{20,27}. Las células tipo 2 son consideradas progenitores neurales y presentan una morfología específica con proyecciones laterales cortas²⁸. Las células tipo 2 pueden diferenciarse en neuronas inmaduras en base a la expresión de diferentes proteínas, dando lugar a las de tipo 2a y tipo 2b²⁰. Las células de tipo 2a se caracterizan porque siguen expresando Nestina, Sox2 y MCM2 pero no GFAP; además, siguen siendo altamente proliferativas, expresando Ki67 y PCNA. Las células de tipo 2b también son proliferativas (Ki67, PCNA), comenzando a mostrar un linaje neural (células tipo 3). Estas, a diferencia de las 2a, se caracterizan por la interrupción de la expresión de Nestina, mientras que comienza a expresarse la doble cortina (DCX), la diferenciación neurogénica (NeuroD), PSA-NCAM y la homeobox 1 relacionada con el próspero (Prox1) (Fig. 3)²⁸.

Durante esta transición de CMNs a neuronas, la mayoría de las nuevas células serán eliminadas mediante apoptosis dentro de las primeras 3 semanas después del nacimiento y solo un pequeño número de estas células que sobreviven, las células tipo 3, formarán parte del circuito neuronal^{27,31}. Las células de tipo 3 se consideran neuronas inmaduras o neuroblastos, con capacidad proliferativa muy reducida. Todavía expresan PCNA, DCX, PSA-NCAM, NeuroD, Prox1 y MCM2 (Fig. 3)²⁸.

El estado postmitótico temprano de las células jóvenes comienza aproximadamente una semana después de la división. DCX, PSA-NCAM y Prox1 se observa en pocas células postmitóticas, mientras que de forma reciente y transitoria empieza a expresarse la proteína de unión al calcio (calretinina) y la proteína nuclear específica de la neurona (NeuN). Al igual que las neuronas maduras, también expresan TUJ1 y la proteína asociada a los microtúbulos 2 (MAP2) (Fig. 3)²⁸. Estas células son excitadoras y poseen una mayor plasticidad. Estas neuronas inmaduras comienzan la fase de integración/maduración sobre la segunda semana postdivisión. Es entonces cuando, las nuevas neuronas migran una corta distancia hacia la CCG y desarrollan axones y dendritas. Establecen las primeras sinapsis mediante el alargamiento de los axones hacia la región CA3 y las dendritas a la capa molecular²⁷.

El proceso de maduración continúa hasta 7 u 8 semanas, aunque en mamíferos superiores puede durar hasta 6 meses²⁰, tiempo en el que una CG recién formada se integra en la red neuronal existente, formando sinapsis glutamatérgicas²⁷. La fase de maduración postmitótica tardía se caracteriza porque en las CG maduras (células G) la expresión de calretinina se detiene y es reemplazada por la expresión de calbindina. Además, se produce la detención de la expresión de DCX y PSA-NCAM, así como la expresión continuada de los marcadores Prox1, NeuN, tubulina β III y MAP2 (Fig. 3)²⁸.

3.3 Otros nichos neurogénicos

Existen otras zonas del cerebro adulto en las que se ha registrado neurogénesis como el neocórtex, la amígdala, el cuerpo estriado y la sustancia negra, entre otros. La existencia de CMNs en estas regiones se confirmó por la formación de neuroesferas *in vitro*¹¹. Sin embargo, se plantea la duda de si realmente existe neurogénesis *in vivo* en estas zonas, ya que en la mayoría de los estudios esta neurogénesis se ha encontrado muy limitada y debe ser inducida por diversos factores no fisiológicos como, por ejemplo, distintos tipo de lesiones, estrés o bien enfermedades que causan pérdida neuronal²⁰. Este no es el caso del hipotálamo y las capas que rodean al tercer ventrículo, donde se han encontrado evidencias de que no solo existe neurogénesis como respuesta a un daño sino también en condiciones naturales^{4,18}.

Además del cerebro, también se descubrió neurogénesis adulta en el sistema nervioso periférico (SNP). Las CMNs del SNP sólo producen neuronas o células gliales como respuesta a las lesiones, no de manera espontánea. Esta neurogénesis subyace en la capacidad intrínseca del SNP de reparación y regeneración. Sin embargo, la capacidad de regeneración depende de

la edad del paciente, del mecanismo de la lesión y de la proximidad de la lesión al cuerpo de las células nerviosas⁴.

La mayoría de las pruebas que demuestran la existencia de neurogénesis en otros lugares del cerebro derivan de estudios en animales. En roedores y primates no humanos, algunos informes han sugerido que la neurogénesis continúa en el neocórtex adulto, debido a que se han encontrado pruebas de que se expresa DCX en las células de la corteza piriforme y estas eran estrictamente postmitóticas. Sin embargo, en humanos, se ha demostrado que la neurogénesis neocortical está restringida al desarrollo y que, por tanto, las neuronas corticales son tan viejas como el individuo⁵.

Se ha descrito la neurogénesis adulta en el estriado de primates no humanos adultos. En los monos ardilla, se descubrió que un subconjunto de células recién nacidas, en lugar de llegar al BO, se desviaba de la CMR hacia una zona del estriado ventral llamada tubérculo olfativo, donde mostraron un fenotipo neuronal maduro. En humanos, la incorporación del análogo de la timidina yododesoxiuridina en las interneuronas estriatales ha permitido confirmar la generación postnatal de interneuronas en el estriado. Sin embargo, mediante estudios realizados en roedores, se ha especulado sobre la posibilidad de que los neuroblastos y las nuevas neuronas del estriado humano adulto deriven de la zona subcallosa, una zona extendida de los ventrículos laterales. También es posible que las nuevas neuronas estriatales deriven de otras zonas, como de células locales dentro del parénquima^{4,5}. El cuerpo estriado es una zona filogenéticamente nueva, cuya proporción crece paralelamente al neocórtex con la creciente complejidad del cerebro. Los humanos muestran una neurogénesis estriatal adulta muy pronunciada en comparación con los roedores y los monos, quizá relacionada con la mejora de las habilidades emocionales, cognitivas y de movimiento. Curiosamente, este paralelismo falla con el hipocampo³².

4. Función de la neurogénesis adulta

Diversos estudios han informado sobre la función de la generación de neuronas en el cerebro adulto. La adición de nuevas neuronas en el circuito existente, unido a la pérdida de las neuronas más antiguas, maximiza el efecto de las funciones de las nuevas neuronas dentro del circuito, al contrario de lo que pasaría si sólo hubiera un intercambio de neuronas, lo cual tendría menos efecto. Por tanto, la generación adulta de neuronas serviría más para mantener a un grupo

de neuronas con propiedades específicas que para reemplazar las neuronas individuales que se van perdiendo con la edad²⁹.

Las CMNs de la ZSV ayudan al mantenimiento del BO mediante una alta tasa de recambio celular en el mismo. Esta integración continua de nuevas neuronas tiene un papel importante en la función olfativa, como la discriminación olfativa y la plasticidad de los circuitos olfativos. Las nuevas interneuronas del bulbo olfativo son importantes para la memoria olfativa a corto plazo y el aprendizaje asociativo olfativo flexible, lo que confiere al individuo la capacidad de adaptación del comportamiento^{4,19}.

Las CMNs de la ZSG ayudan a la plasticidad sináptica del circuito existente en el GD al establecer nuevos contactos sinápticos con las neuronas maduras, como un método de potenciación a largo plazo¹⁹. De esta manera, contribuyen a la formación de nuevos recuerdos y a la capacidad de distinción y almacenaje de memorias distintas. El hipocampo forma parte del sistema límbico por lo que también se ha sugerido que desempeñan un papel importante en la regulación del estado de ánimo y en los comportamientos afectivos⁴. Se ha observado que las nuevas neuronas son necesarias para la integración de la nueva información, la contextualización de esta y la separación eficiente de patrones, mientras que las células granulares viejas son necesarias para la finalización de patrones, que sirve para asociar recuerdos similares entre sí^{29,33}.

Los tipos de aprendizaje dependientes del hipocampo, tales como el condicionamiento del parpadeo de trazo y el entrenamiento en el laberinto acuático en roedores, parecen aumentar el número de neuronas en el GD³⁴. Por el contrario, el aprendizaje independiente de hipocampo, como el condicionamiento de parpadeo de retardo, no parece alterar el número de neuronas³⁵. Sin embargo, aunque parece que para que el número de neuronas aumente es necesario participar en una tarea para la que el hipocampo es esencial, se observó que lo que realmente se producía es una mayor supervivencia de aquellas células que se generaron antes del entrenamiento, más que una mayor producción de neuronas en sí³⁴. Aunque hay algunos estudios que respaldan la idea de que la NHA no es necesaria para el aprendizaje como tal, sino para un nivel avanzado de funcionalidad³³.

5. Regulación de la neurogénesis

5.1 Factores de nicho y reguladores intrínsecos a la célula

Como se ha mencionado anteriormente, las distintas etapas de autorrenovación y diferenciación por las que pasan las CMNs están controladas por factores solubles, moléculas unidas a la membrana y por la matriz extracelular presentes en el nicho (Fig. 4). Estas señales de nicho solubles y no solubles pueden proceder de las propias células madre, de sus progenitores y de las células vecinas al nicho²⁴.

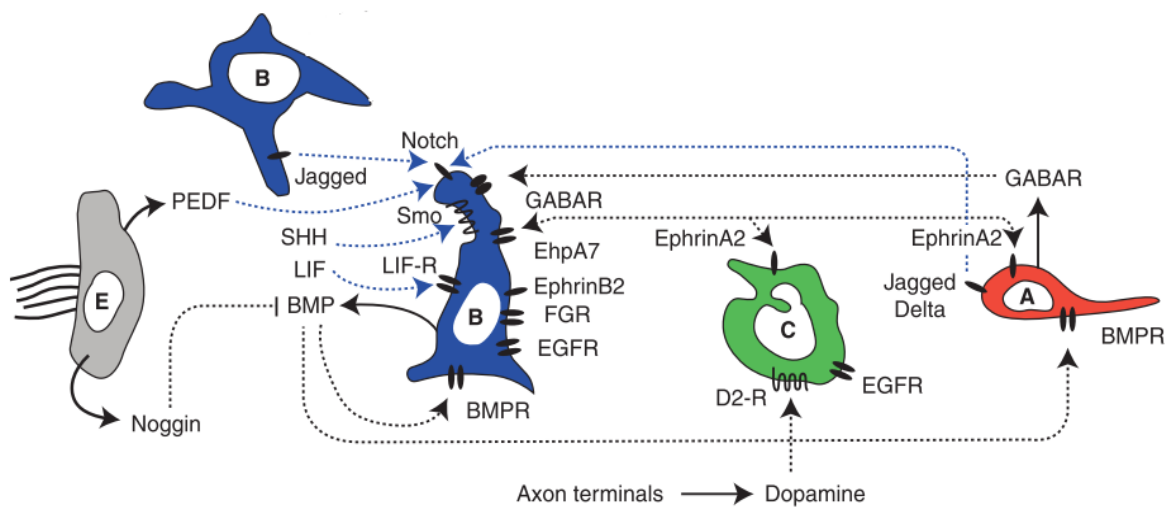


Figura 4. Interacciones de factores de nicho de la ZSV y reguladores intrínsecos a la célula. Las flechas sólidas indican la fuente celular de un factor secretado cuando se conoce y las líneas punteadas indican las interacciones moleculares, tanto conocidas como hipotéticas²⁴.

El líquido cefalorraquídeo contiene muchas moléculas de señalización que se consideran importantes para la regulación de la neurogénesis. Entre ellas se encuentran la proteína Sonic Hedgehog (Shh), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF)⁷. FGF-2 y EGF son mitógenos utilizados para la proliferación de las CMNs de la ZSV *in vitro* que mostrarán propiedades de células madre multipotentes²⁴. EGF actúa principalmente sobre las poblaciones de células C, las cuales son inducidas para dividirse e invadir el cerebro adyacente, y esta población ampliada de células C muestra propiedades de células madre multipotentes *in vitro* (Fig. 4). Mientras que EGF no se encuentra realmente en la ZSV, los ratones knockouts para el ligando EGFR-factor de crecimiento transformante α (TGF α), que si se expresa en la célula, tienen una neurogénesis reducida y menos neuronas nuevas que llegan al BO. EGF y FGF-2 también pueden desempeñar un papel

en el control del destino celular de las células de la ZSV e incluso pueden provocar la desdiferenciación de las CMNs⁹.

Durante el proceso de maduración de las CMNs a neuronas, como se explicó anteriormente, la mayoría de las células recién nacidas mueren por apoptosis, y sólo un pequeño número logra integrarse en el circuito existente como neuronas maduras. Las células apoptóticas son rápidamente eliminadas mediante fagocitosis por la microglía presente en la ZSG adulta. Es entonces cuando la microglía libera factores de crecimiento como FGF-2 y VEGF para mantener la homeostasis de la cascada neurogénica de base³¹. VEGF es una proteína angiogénica que estimula la neurogénesis de la ZSV y de la ZSG cuando se infunde intraventricularmente, lo que sugiere un vínculo entre la angiogénesis y la neurogénesis²⁴.

Entre los sistemas de señalización celular que regulan la neurogénesis está la proteína que controla la transcripción, la proteína SHH y el sistema de señalización WNT³⁶. SHH es un importante morfógeno pleiotrópico que controla la formación de patrones, la proliferación y la supervivencia celular durante la embriogénesis. Además, actúa como regulador extracelular para la activación de las CMNs tanto en la ZSG como en la ZSV³¹. La sobreexpresión de Shh cerca del GD aumenta la proliferación y la neurogénesis de las células de la ZSG. En la ZSV, Shh promueve la proliferación y apoya la supervivencia de las células tipo C (Fig. 4)⁹.

WNT, de la familia de moléculas de señalización Wnt, es importante para la comunicación celular³⁶. Actúan a través de vías canónicas y no canónicas en distintas etapas del linaje neurogénico para el mantenimiento de las células madre, la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la orientación de los axones en el GD de animales adultos²⁴.

Las BMPs son consideradas morfógenos dorsales. Las BMP promueven la diferenciación astrocitaria de los precursores de la ZSV a expensas de la oligodendrogénesis y la neurogénesis^{4,9,24}. Las BMP son producidas por las CG y las propias CMNs, como método de regulación de la quiescencia y su mantenimiento a largo plazo en las CMNs través de la señalización BMP-Smad³¹. Noggin, un antagonista de las BMP es secretado localmente por las células endimarias y las células E. Mientras que en la ZSV adulta las BMP como BMP4 inhiben la proliferación celular y favorecen la diferenciación glial de precursores tempranos, Noggin libera esta inhibición, lo que promueve la proliferación de células de la ZSV y la neurogénesis tanto *in vitro* como en localizaciones ectópicas *in vivo*. El "equilibrio" entre las BMP y sus antagonistas parece controlar los niveles de neurogénesis y gliogénesis a partir de CMNs en los nichos cerebrales adultos^{9,24}.

Las BMP actúan junto con el factor inhibidor de la leucemia (LIF) en las CMNs para mantener la autorrenovación y suprimir la diferenciación en las células madre embrionarias.

Además, al igual que las BMP, LIF induce la diferenciación de astrocitos GFAP+ a partir de CMNs. Sin embargo, mientras que las células GFAP+ inducidas por BMP salen del ciclo celular, adoptan una morfología estrellada y tienen un potencial limitado de CMN, las células GFAP-inducidas por LIF tienen una morfología bipolar/tripolar, se reinician en el ciclo celular, expresan marcadores de células progenitoras y se comportan como CMNs en cultivo^{9,24}.

La familia de receptores Notch son proteínas transmembrana que, según el contexto, participan en la decisión del destino de las células en desarrollo o mediante su activación en las células postnatales de la SVZ, impiden la migración de los neuroblastos hacia el BO al suprimir la diferenciación neuronal y disminuir la proliferación, manteniendo así las propiedades de las CMNs precursoras, creando un tipo celular más "quiescente"^{9,18,24}. Por el contrario, la inactivación de la señalización Notch hace que casi todas las CMNs de la ZSV se diferencien en células de tipo C y A²⁴. Notch1 y dos ligandos asociados a la membrana, Delta1 y Jagged1, se expresan tanto en la ZSV como en la ZSG adulta (Fig. 4). La inducción retroviral de Notch activado (ActN) en el cerebro embrionario promueve la identidad glial radial y produce densos grupos de astrocitos en la ZSV después del nacimiento. Wnt parece inducir la expresión de Jagged1 en las células C, que a su vez activan la señalización de Notch1 en las células de tipo B1, manteniendo una reserva neurogénica en la ZSV. Hes1 y Hes5, de la familia de factores de transcripción Hairy/enhancer of split (Hes), se expresan en la ZSV adulta junto con el receptor Notch y los ligandos afines. La mala expresión de alguno de estos factores en el cerebro embrionario inhibe la diferenciación neuronal y mantiene el fenotipo GR²⁴.

Los receptores Eph y sus ligandos unidos a la membrana de las efrinas controlan la neurogénesis de la ZSV a través de un mecanismo de retroalimentación (Fig. 4). Mediante la señalización ephrinA2-EphA7 se inhibe la proliferación de la ZSV. Es decir, las células de tipo B1 que expresan EphA7 inhiben la proliferación de las células de tipo A y C a través de ephrinA2. Estudios recientes también sugieren que EphB2 actúa regulando la conversión de algunas células ependimales en astrocitos tras una lesión local. Además, la quiescencia de las células B1 parece estar controlada por las señales de Notch y Eph, que actúa de forma descendente a la vía de señalización de Notch, actuando ambas de forma independiente²⁴.

Varios neurotransmisores diferentes desempeñan un papel en la regulación de la neurogénesis. La serotonina (5-HT), a través de la activación de receptores, regula la proliferación y la neurogénesis en el BO y el GD³⁶. Además, parece ser que la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina median los efectos antidepresivos/ansiolíticos mediante la activación de los receptores 5HT1A y 5HT4 presentes en las CGs maduras del GD³⁷. Otro neurotransmisor que modula la formación de neuronas

nuevas es la dopamina. La dopamina es liberada por neuronas dopaminérgicas que inervan los nichos neurogénicos y activa los receptores de dopamina D2. Estos regulan la neurogénesis adulta estimulando la del factor neurotrófico ciliar (CNTF), que se libera en la ZSV y la ZSG, provocando un aumento de la proliferación de precursores neurales³⁸. Sin embargo, la dopamina también puede inhibir la proliferación de CMNs; la ablación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y del área tegmental ventral que también se proyectan a la ZSV y la ZSG, provoca una reducción de la proliferación y la neurogénesis⁷. Por otra parte, en la ZSV las células A liberan ácido gamma-aminobutírico (GABA), activando los receptores GABAA de las células B1, reduciendo así la proliferación celular y favoreciendo la diferenciación de los progenitores neurales a neuroblastos (Fig. 4). GABA puede funcionar como una señal de retroalimentación negativa para regular a la baja la producción de neuroblastos. Paralelamente, las células B1 y C secretan la proteína inhibidora de la unión al diazepam (DBI), que compite con GABA para unirse a los receptores GABAA, aumentando la proliferación y la neurogénesis de la ZSV²⁴. En la ZSG, GABA también disminuye la proliferación celular al activar los receptores GABAA. Las CMNs del hipocampo expresan de manera autónoma DBI, que modula negativamente a GABAA para promover la proliferación de las CMNs³¹.

Estas son solo algunas de las formas por la que la neurogénesis, tanto adulta como embrionaria, es regulada en el cerebro. La tasa de proliferación de las CMNs y la tasa de supervivencia de las neuronas nacidas en la edad adulta disminuyen significativamente con la edad, presumiblemente debido a cambios tanto intrínsecos como extrínsecos a las células. Estos incluyen cambios en el estado metabólico, los programas transcripcionales y epigenéticos, la regulación hormonal, el medio sistémico y la señalización neurotrófica⁶.

5.2 Factores extrínsecos y enfermedad de Alzheimer

Se ha demostrado que las experiencias positivas, como el aprendizaje, la exposición a un entorno enriquecido y la actividad física, pueden invertir parcialmente el declive de la neurogénesis relacionado con la edad³⁴. Además, otros componentes, como el estrés, la dieta, el sueño, los acontecimientos de la vida y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas pueden regular negativamente la neurogénesis en los adultos (Fig. 5)³⁶.

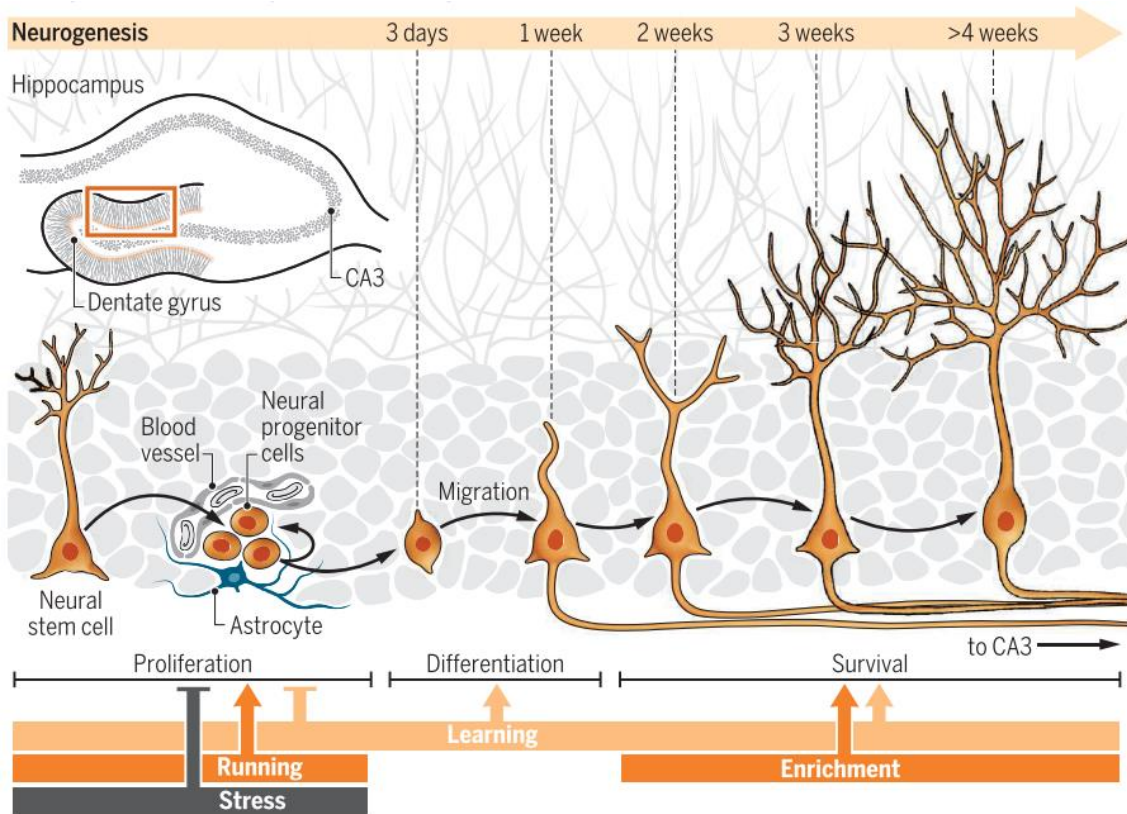


Figura 5. Algunos factores como el estrés, el ejercicio voluntario, un ambiente enriquecido o el aprendizaje modulan la neurogénesis. El enriquecimiento tiene un efecto complementario al aumentar la supervivencia de las neuronas durante su maduración. Por el contrario, el estrés suprime la proliferación de células progenitoras neurales. Los efectos del aprendizaje son más complejos, suprimiendo la neurogénesis en algunas etapas y aumentándola en otras³⁹.

En las enfermedades neurodegenerativas, se ha visto que la formación de neuronas nuevas se encuentra alterada. La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral que se caracteriza por la pérdida progresiva de memoria y graves déficits cognitivos. El envejecimiento es un proceso complejo e irreversible que se produce a través de múltiples órganos y sistemas celulares, con.

En las personas con Alzheimer, tanto el potencial proliferativo como el nivel de los factores que ayudan a la regeneración se encuentran disminuidos, con una consecuente pérdida de conexiones sinápticas en el hipocampo y el córtex entorrinal^{27,36}, una reducción del volumen y el peso del cerebro, y un agrandamiento de los ventrículos en áreas específicas, acompañado de la deposición de placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares⁴⁰. Los pacientes con EA presentan una disminución del número de neuronas inmaduras, una alteración del número de células progenitoras y proliferativas, y un bloqueo en la maduración de los neuroblastos⁴¹. Sin embargo, el número de células granulares dentadas completamente maduras no se modifica⁴².

Algunos estudios realizados en ratones muestran como un ambiente enriquecido generan niveles aumentados de neurotrofina 3 (NT-3) y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Además, el ambiente enriquecido induce una disminución de la proteína β -amiloide y genera un aumento en la expresión de los genes asociados con el aprendizaje y la memoria, y genes asociados con la formación de neuronas nuevas y con el proceso de supervivencia celular³⁶.

De la misma manera, el estrés disminuye la proliferación de células pluripotenciales al disminuir los niveles de factores tróficos y aumentar los niveles de glucocorticoides, de manera que estos, en consecuencia, regularán a la baja la expresión de BDNF, clave para regular el crecimiento neuronal, la supervivencia y la plasticidad de las CMNs y las neuronas nacidas en la edad adulta³⁷. El estrés crónico provoca la contracción de CG, la disminución de la neurogénesis y promueve la apoptosis en el GD⁴; además, afecta al tamaño del hipocampo, pudiéndose observar una pérdida de volumen en pacientes que han experimentado eventos estresantes y en pacientes con depresión mayor. Esta disminución del volumen se asocia con una menor densidad sináptica del hipocampo. Así, una disminución del NHA inducida por el estrés puede provocar un descontrol del hipocampo sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, desregulando las respuestas al estrés. Dado que el estrés puede contribuir a la etiología de la depresión, este es un factor de riesgo para la depresión mayor³⁷.

6. Diferencias entre especies y aspectos evolutivos

Mediante el estudio del cerebro a lo largo de la escala filogenética, se ha observado que, cuanto mayor sea tanto el número de neuronas, como la proporción y organización de estructuras cerebrales concretas, los individuos poseerán ventaja selectiva al proporcionarles una mayor posibilidad de adaptabilidad cognitiva para conquistar diversos nichos ecológicos al mejorar los dominios funcionales asociados⁵. En casi todos los taxones estudiados, incluidos los insectos, crustáceos, reptiles, aves y mamíferos, el sistema olfativo parece incorporar y/o producir nuevas neuronas a lo largo de la vida. Los sistemas olfativos de reptiles, aves y mamíferos parecen compartir una vía migratoria común a lo largo del ventrículo hasta el BO, donde las nuevas neuronas tienden a madurar hasta convertirse en neuronas olfativas⁴³. Sin embargo, se ha observado una disminución de la capacidad olfativa en aquellos grupos que parecen hacer un mayor uso de la visión y por tanto, tienen una menor dependencia del olfato, como los primates superiores y las aves. Esta regresión funcional está asociada a una

disminución del volumen del BO en todos los grupos filogenéticos de primates, y de forma más extrema en los humanos, mientras que los anfibios parecen carecer de neurogénesis en el BO^{5,43}.

Estudios comparativos realizados entre especies de primates diurnos y nocturnos, ha revelado que la neurogénesis del BO en primates nocturnos puede parecerse más a la de los roedores nocturnos (como las ratas y los ratones) que a la de los primates diurnos (humanos), siendo muy limitada en estos últimos. Esta diferencia en el tamaño del BO parece cumplir un papel en las tareas espacio-ambientales, especialmente entre aquellas especies que tienen mayor dependencia del olfato para obtener información acerca de la posición de otros individuos, los límites territoriales y el alimento, como los animales nocturnos y los solitarios⁴⁴. Otra posible explicación puede deberse a que en roedores y mamíferos, la mayoría de las neuronas generadas en la ZSV se integran en el BO. Sin embargo, en primates, las células parecen que se desvían de la CMR para integrarse en otras regiones como el estriado⁵. La diferente organización celular y densidad de los astrocitos de la ZSV varía mucho entre los mamíferos, formando un sistema grueso de canales en los roedores y una red más suelta e incompleta en otras especies, por lo que podría afectar a su actividad en el mantenimiento de la neurogénesis (Fig. 6)⁴⁵.

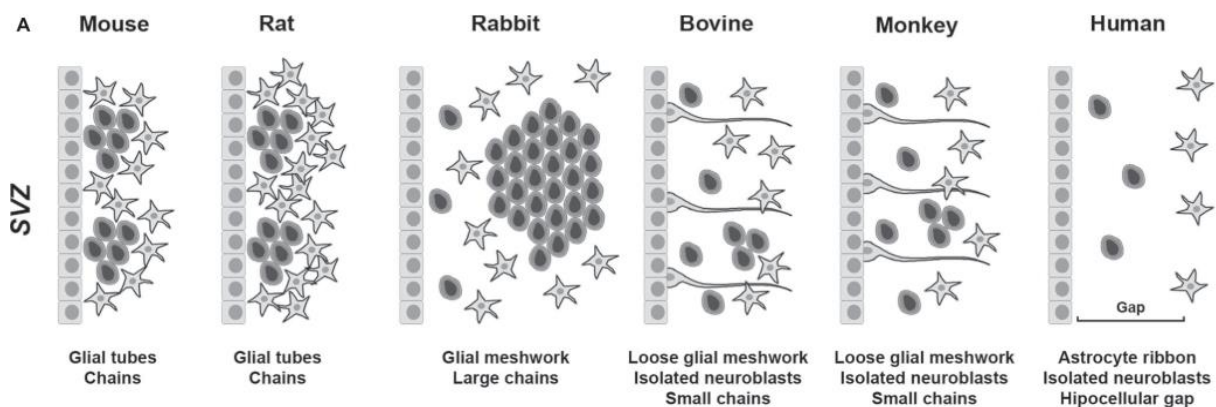


Figura 6. Diferencias entre las distintas formas de organización espacial astrocítica y al ensamblaje de los neuroblastos en cadenas del ZSV en diferentes mamíferos ⁴⁵.

Por el contrario, los volúmenes relativos del hipocampo son bastante similares a lo largo de las especies, lo que apoya la hipótesis de que es una estructura con capacidad avanzada para resolver aquellas tareas que requieren de funcionalidades más especializadas⁵. El GD en los mamíferos es una estructura que surgió más tarde filogenéticamente, tal como se ha podido observar en roedores y primates, incluidos los humanos. Curiosamente, se ha detectado neurogénesis en todas las especies de mamíferos terrestres, pero no en mamíferos acuáticos ni en algunos mamíferos voladores estudiados³³. Por ejemplo, ciertas especies de murciélagos muestran una proliferación celular persistente en la zona subventricular, pero no en el

hipocampo. También existen importantes diferencias entre especies y órdenes en cuanto a dónde se producen las neuronas, hacia dónde migran y dónde se incorporan finalmente. En general, parece claro que aquellos cerebros de mayor tamaño y con un sistema nervioso más complejo, la neurogénesis adulta se ve restringida al GD y el BO. La principal hipótesis expone que este fenómeno puede estar mediado por funciones complejas, fundamentalmente de procesamiento y almacenamiento de información espacial, como la separación de patrones, la consolidación de la memoria y la espacialidad olfativa, las cuales se dan exclusiva o predominantemente por estas dos regiones del cerebro. Se cree que el objetivo es reducir el coste de producción de nuevas neuronas, al igual que se espera que disminuya el potencial de desregulación que da lugar a un mayor riesgo de cáncer cerebral o de disfunciones psicológicas⁴³.

Algunos tipos neuronales de la corteza dorsomedial de los reptiles, el área parahipocampal de las aves y la región CA3 de los mamíferos parecen presentar homología. Por ejemplo, algunas pruebas han revelado un circuito entre el palio dorsal y el palio dorsolateral en el pez eléctrico (*Apteronotus leptorhynchus*), similar al circuito del hipocampo en los mamíferos; este circuito puede realizar el mismo patrón de separación y finalización atribuido a los circuitos del giro dentado y del CA3, tareas que están estrechamente relacionadas con la neurogénesis del hipocampo adulto en los roedores³². En los peces, anfibios y reptiles, la neurogénesis en el adulto parece ser un proceso continuo a lo largo de la vida por el que se añaden nuevas neuronas al cerebro a medida que el organismo crece. En cambio, aunque ni las aves ni la mayoría de los mamíferos siguen creciendo después de la edad adulta, la neurogénesis persiste hasta la edad adulta. En el caso de las aves adultas, se producen aumentos netos estacionales en el número de nuevas neuronas que se incorporan al núcleo del canto del tamaño, no es un proceso continuo⁴³. Este aumento es en parte resultado de los cambios en VEGF y la vascularización del núcleo del canto. Un fenómeno similar ocurre en los roedores cuando realizan ejercicio voluntario, en el que ocurre un aumento de la proliferación celular como resultado del aumento del VEGF y del BDNF. En las aves, al igual que pasaba con el BO de los primates nocturnos y diurnos, también se ha encontrado una correlación entre la tasa de neurogénesis y las diferencias de cada especie en cuanto a la dependencia de la memoria espacial, incluyendo el tamaño del territorio o del área de distribución y el tipo de alimento. Aquellas especies, como los carboneros, que almacenan comida para el invierno, tiende a tener tasas mucho más altas de reclutamiento y migración neuronal en el hipocampo que aquellas especies, como los gorriones domésticos, que no almacenan comida para el invierno, observándose poca o nula incorporación de neuronas nuevas en el hipocampo. Del mismo

modo, aquellas especies con grandes territorios tienen un hipocampo más grande o denso con mayor tasa de neurogénesis adulta que las especies relacionadas con territorios más pequeños⁴³.

Una de las diferencias clave entre roedores y primates, radica en la maduración más lenta de las células recién generadas en primates, así como de un hipotético estado quiescente, el cual le confiere una mayor plasticidad sináptica y una integración más duradera de las nuevas neuronas³³. Este hallazgo tiene profundas implicaciones fisiológicas, ya que estas "neuronas en espera" altamente plásticas contribuirían a una mayor excitabilidad de estas células que podría prolongarse considerablemente en los organismos de larga vida, lo que puede suponer una importante ventaja evolutiva a estas especies al permitir una mayor flexibilidad cognitiva⁴². La presencia de progenitores primarios similares y los pasos subsiguientes de especificación celular/ diferenciación siguen patrones comunes en los roedores y en otros mamíferos. Cómo se adaptan anatómicamente estos procesos a la diferente anatomía cerebral y su resultado funcional en relación con el entorno en el que viven los animales marca la diferencia entre las distintas especies⁴⁵.

7. Efecto del envejecimiento en la neurogénesis adulta

La mayoría de los estudios coinciden en que la proliferación en el ZSV y el ZSG disminuye drásticamente con la edad. Estudios realizados en ratones, encuentran que se produce un descenso significativo de la proliferación de CMNs y por tanto, son menos las CMNs que migran al OB, así como se produce una ralentización de la fase posterior de la neurogénesis. En estos modelos, el número de neuronas recién nacidas que migran al BO se reduce un 71% en ratones desde los 2 meses (jóvenes) hasta los 24 meses (viejos)^{26,33}. La ZSV, estructuralmente, sufre un adelgazamiento durante el envejecimiento y la proliferación se restringe a la esquina dorsolateral, según se ha visto en ratones de 19-22 meses²⁶. Este adelgazamiento va acompañado de la pérdida del revestimiento ependimal y la interpolación de astrocitos y microglía en el ependima, por lo que el número de CMNs se reduce, resultando en un menor contacto con el líquido cefalorraquídeo. Algunos sugieren que este declive va estrechamente unido a una menor generación de nuevas neuronas o que puede deberse a un aumento de la quiescencia de las CMNs^{26,33}. Sin embargo, se ha encontrado neurogénesis del hipocampo en ratas de hasta 27 meses de edad. Song y sus colaboradores demostraron que las CMNs individuales son capaces de activarse, volver a la quiescencia y reactivarse de forma limitada⁶.

En cuanto a la neurogénesis adulta en la ZSV en humanos, estos parecen ser los únicos entre los mamíferos cuya adición de nuevas neuronas al BO es prácticamente insignificante después del período perinatal. Las estimaciones realizadas basadas en la expresión de DCX apoyan esta falta de neurogénesis debido a los pocos neuroblastos que pueden encontrarse en la CMR y en la datación por carbono de las neuronas del BO⁵. La incapacidad neurogénica de la ZSV durante la etapa adulta podría deberse a la inexistencia en el ZSV de un microambiente adecuado en el que las CMNs puedan dividirse y generar neuronas. Prueba de ello son los estudios de trasplantes realizados en los que precursores de la ZSV son trasplantados a otra zona del cerebro y las células o bien mueren o se diferencian a glía, mientras que si son trasplantadas a la ZSV de otro animal, los precursores se integran, se diferencian como neuroblastos y migran en la dirección correcta¹⁸.

Por otro lado, en el GD humano adulto, el recambio diario es del 0,004%, inferior al de los ratones adultos (0,03-0,06%) y de los monos adultos (0,02%). Los cambios cualitativos y cuantitativos en la neurogénesis del hipocampo adulto relacionados con la edad comparten características similares con los modelos murinos³². En humanos, la mayoría de estudios se ha encontrado una disminución del número de células DCX+ durante la edad adulta y la vejez en el hipocampo, hecho que va estrechamente ligado a una menor generación de nuevas neuronas y en consecuencia, a un notable declive cognitivo relacionado con el envejecimiento²⁹. Sin embargo, mediante el método de datación por radiocarbono, se ha confirmado que en el hipocampo se produce una tasa constante de neurogénesis hasta bien entrada la novena década de vida^{39,41}. Se ha descubierto que las tasas de neurogénesis dependen de la edad del individuo o de mecanismos neuropatológicos, como la EA y la depresión, así como de cambios en el microambiente local, el cual implica cambios en los niveles de moléculas inhibitoras o en los niveles de factores promotores de la neurogénesis^{6,39,42}.

En conjunto, los estudios llevados a cabo por los grupos de investigación de Moreno-Jiménez y de Tobin confirman muy bien la existencia de NHA en el GD humano a lo largo del envejecimiento normal y patológico. El equipo de investigación de Moreno-Jiménez identificó miles de neuronas inmaduras marcadas con DCX en el GD de 13 sujetos neurológicamente sanos de entre 43 y 87 años de edad, con una reducción modesta a lo largo del envejecimiento. A continuación, investigaron el estado del NHA en 45 pacientes con EA de entre 52 y 97 años de edad. Los pacientes con EA mostraron sistemáticamente un menor número de células DCX+ que los individuos neurológicamente sanos. Los hallazgos de este grupo sugieren que la EA es una condición que difiere del envejecimiento fisiológico normal y que, además de las reducciones en las neuronas inmaduras debido al envejecimiento normal, mecanismos

neuropatológicos independientes contribuyen a la reducción de las neuronas inmaduras en la EA⁴¹.

Por otro lado, el equipo de Tobin estudió la correlación entre el número de células DCX+PCNA+ y la capacidad cognitiva. En el cerebro de los 18 sujetos analizados se detectaron células Nestina+ y/o PCNA. También se detectaron CMNs Nestin+Sox2+, Nestin+Ki67+ y Nestin+Sox2+Ki67, neuronas inmaduras (DCX+) y neuroblastos proliferantes DCX+PCNA+ entre los pacientes. El análisis del modelo lineal reveló una relación entre los números más altos de células DCX+PCNA+ y las puntuaciones cognitivas más altas⁴⁶. Los hallazgos de estos dos trabajos plantean, por primera vez, la posibilidad de que el deterioro de la NHA comprometa la función hipocampal en la EA, y posiblemente provocar déficits cognitivos en la EA. Además, confirman la existencia de CMNs, neuroblastos y neuronas inmaduras en el envejecimiento, y en el hipocampo de la EA⁴⁷.

7.1 Controversia entre estudios humanos

Múltiples autores han estudiado la neurogénesis en humanos adultos y se han realizado cientos de experimentos para demostrar su existencia. A pesar de que actualmente la existencia de esta está aceptada como un hecho demostrado, aún existen investigadores que dudan de su veracidad. Como ejemplo, tenemos el grupo de investigación de Álvarez-Buylla, el cual, utilizando DCX, el factor de transcripción SRY (región determinante del sexo Y), SOX2, la proteína nuclear KI-67 y PSA-NCAM, demostró que, a partir de los 13 años de edad, los niveles de neurogénesis disminuyen hasta niveles indetectables en el hipocampo humano. Estos hallazgos son similares a la falta de nuevas neuronas en los cerebros adultos mamíferos con vidas largas y comportamientos complejos, como son los delfines, marsopas y ballenas³². Sin embargo, el caso más sobresaliente que creó controversia es el de los grupos de investigación de Sorrells y Boldrini quienes llegaron a conclusiones opuestas en estudios publicados el mismo año (2018) (Fig. 7). Por un lado, Boldrini y sus colaboradores reportaron la existencia de neurogénesis durante toda la vida del ser humano, con niveles similares desde los 14 hasta los 79 años de edad⁸. Sin embargo, el grupo de Sorrells concluyó que la neurogénesis en el ZSG humano desciende a cantidades indetectables durante la infancia, a diferencia de otras especies en las que la neurogénesis adulta neurogénesis se conserva⁴⁸. Ambos basan sus principales observaciones en la expresión individual o combinada de marcadores de células progenitoras intermedias y neuronas inmaduras tempranas, DCX y PSA-NCAM. Ambas proteínas se utilizan como marcador indirecto de la neurogénesis adulta³³.

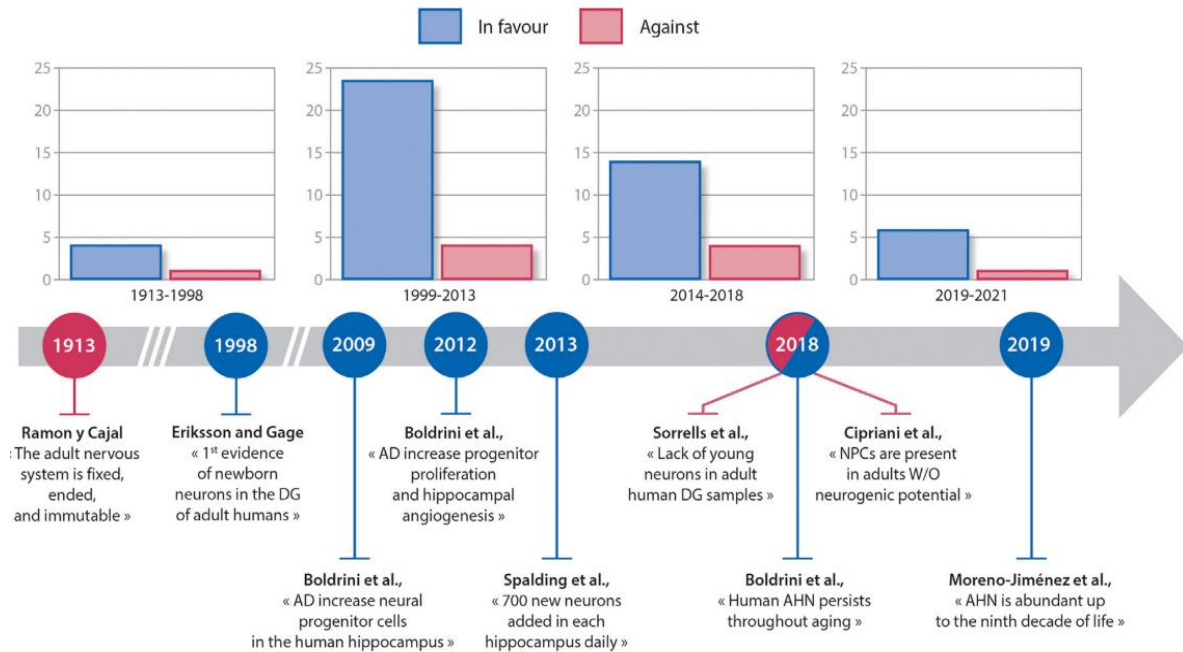


Figura 7. Línea de tiempo con las publicaciones sobre neurogénesis del hipocampo en humanos adultos. Las publicaciones marcadas en rojo demostraron resultados negativos y las publicaciones en azul, positivo. Desde el dogma de Ramón y Cajal hasta la actualidad, la línea de tiempo se ha dividido en cuatro periodos según los principales descubrimientos en el campo de la NHA²⁸.

La diferencia entre los resultados de ambos estudios puede deberse, entre otras cosas, a los criterios utilizados para definir las neuronas nacidas en la edad adulta. Sorrells y col. y otros estudios basan sus conclusiones sobre la neurogénesis en el análisis histológico de los marcadores de las células precursoras y de su estado proliferativo, así como de la ausencia de características morfológicas de los primeros estadios inmaduros³³. Por tanto, definieron solo las células DCX+/PSA-NCAM+ como neuronas nacidas en la edad adulta (neuronas inmaduras), sin contar las células DCX- /PSA-NCAM+, las cuáles mostraban características de neuronas maduras, observando sólo las primeras durante el primer año de vida, con una fuerte disminución con la edad y sólo unas pocas neuronas jóvenes aisladas a los 7 y 13 años de edad. Sin embargo, el desarrollo y la morfología de las neuronas nacidas en la edad adulta en el GD humano no se ha caracterizado claramente, ya que nuestro conocimiento deriva de estudios que utilizan ratones como modelo. Además, la maduración de las neuronas de los mamíferos superiores tardan al menos 6 meses en completarse, siendo un proceso más lento que en roedores, y con diferentes patrones genéticos y de expresión de marcadores^{6,49,50}. Una posible explicación dada por Sorrells podría ser la inexistencia de un nicho de células madre en el ZSG, por lo que no podría existir una continuidad de la neurogénesis⁵⁰.

En el estudio de Boldrini y col. fueron capaces de detectar todos los tipos de células inmaduras y maduras en el GD humano adulto. Realizaron una doble inmunohistoquímica para DCX y neurofilamentos (NF) para tratar de identificar las dendritas de las células DCX+ que no se encontraban marcadas al usar solo DCX como marcador neuronal. Encontraron células DCX+/NF+ con morfología alargada y dendritas que se extienden a través de la CCG, con morfología migratoria en la ZSG humana adulta³². Además, no se observó una disminución significativa en el número de células con la edad, excepto por las células tipo 1 (GFAP/Sox2/Nestina+), que mostraron una posible disminución de la reserva de estas dependiente de la edad específicamente en el GD anterior-medial, pero sin cambios en el GD posterior. Este hecho demostró la existencia de una reserva de CMNs multipotentes autorrenovables a lo largo de la vida del ser humano⁸. Este estudio difiere de otros en que intenta correlacionar el impacto del estilo de vida del individuo en la tasa de neurogénesis, la angiogénesis y el volumen tisular. Esto les permitió observar que tanto los valores de neuroplasticidad como de angiogénesis disminuyen con la edad en el GD anterior, pero sin cambios en el volumen del mismo, lo cual se ve reflejado en una menor capacidad cognitiva y emocional en el envejecimiento^{8,33,49}.

Otra diferencia entre los distintos estudios que se han realizado y que puede explicar los distintos resultados obtenidos son la duración del retraso postmortem (RPM), los métodos de fijación y conservación de las muestras y los protocolos de tinción, los cuáles deben ser estrictamente controlados. En especial, la duración del RPM es crucial para la detección de DCX, ya que varios estudios han demostrado que la tinción con DCX se debilita a las pocas horas de la muerte, siendo necesario limitar este período a 38 horas y mantener el tejido a un pH>6,0. Además, el tejido debe extraerse con una manipulación mínima. El cumplimiento de estos requisitos no sólo garantiza la precisión y rapidez del proceso de disección, sino que también contribuye a preservar la calidad macroscópica del tejido^{6,28,33,41}.

La mayoría de los estudios que han cuestionado o apoyado la persistencia de la NHA a lo largo de la vida se basan en el análisis histológico de marcadores indirectos de la NHA. Como excepciones tenemos a Eriksson y col. y Spalding y col. (Fig. 5). El primer estudio sobre la NHA realizado por Eriksson y col. utilizaron la incorporación de BrdU en cerebros de pacientes humanos, un análogo de la timina para rastrear el linaje del ADN de las células precursoras en división, junto con marcadores específicos de la célula como NeuN y GFAP, para identificar las neuronas nacidas en el adulto positivas a BrdU mediante microscopía confocal³². De esta manera, varios meses después de la administración, mediante el análisis de la coexpresión de varios marcadores neurales en las células con BrdU, se demostró la presencia de una población

de CGs dentadas restringidas al GD nacidas en la edad adulta. Estos resultados fueron respaldados por Spalding y col. que utilizaron la incorporación de ^{14}C por parte de las células en división para cuantificar el número de células recién generadas en el cerebro adulto humano⁴². Así, determinó que se incorporan 700 nuevas células granulares dentadas en el GD humano adulto por hemisferio cerebral al día, así como que mostró una leve disminución de la tasa de NHA neurogénesis con el envejecimiento³³. Estudios posteriores han confirmado estas observaciones y son consistentes con hallazgos de numerosos estudios realizados con ratones, que apoyan una leve disminución del número de células granulares dentadas inmaduras DCX con la edad^{36,41}.

Siguiendo con las diferencias entre los estudios de Boldrini y col. y Sorrells y col., aunque ambos utilizaron métodos inmunohistoquímicos con marcadores similares, Boldrini y col. usaron de manera adicional criterios estereológicos no sesgados para realizar el recuento de células en el GD, siendo un método de análisis cuantitativo imparcial para corregir observaciones en la cuantificación, por lo que es más fiable. La falta de especificidad neuronal en el inmunomarcaje de DCX, el cual se expresa también en las células gliales, puede ser responsable de falsos positivos. Otros, como Moreno-Jiménez y col. utilizaron posteriormente este método, obteniendo los mismos resultados. Además, la mayoría de los adultos de control estudiados por Sorrells y col. padecían diversas enfermedades y muchos de ellos presentaban RPM muy largas (de hasta 2 días antes de realizarse la fijación), mientras que Boldrini y col. utilizaron adultos física y psicológicamente sanos y sólo tenían breves intervalos RPM de menos de 5 horas^{33,42,49}. Por lo tanto, no se puede asegurar que los hallazgos de Sorrells y col. representen la neurogénesis del ZSG en la población general²⁸.

8. Conclusión y perspectivas de futuro

Los estudios de neurogénesis adulta en roedores y otras especies han proporcionado información básica sobre cómo se producen las nuevas neuronas, los factores que regulan la división de las células madre neurales y los progenitores intermedios, y la forma en que las neuronas jóvenes migran y se integran en el cerebro adulto, contribuyendo a la función y plasticidad de los circuitos neuronales. En general, la mayoría de los estudios apoyan la presencia de neurogénesis en el adulto, a pesar de que se sigue observando una disminución de las células madre en quiescencia con la edad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la interpretación y la reproducibilidad de los resultados se basan en los protocolos estandarizados

ya existentes del estudio del tejido cerebral. Aunque se ha avanzado mucho a lo largo de los años en la precisión de las técnicas de exploración y se han refinado los protocolos, en este momento, todavía requieren mayor solidez y reproducibilidad para llegar a una conclusión universal. A pesar de ello, el descubrimiento de la reposición neuronal a partir de CMNs ha supuesto un nuevo enfoque para la sustitución y reparación neural, así como la búsqueda de posibles terapias para lesiones cerebrales, incluyendo traumatismos, enfermedades neurodegenerativas o accidentes cerebrovasculares, los cuáles suponen alteraciones irreversibles en la función cognitiva, el sistema motor y somatosensorial, e incluso de personalidad.

9. Bibliografía

1. Altman, J. & Das, G. D. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* **207**, 953–956 (1965).
2. Lois, C. & Alvarez-Buylla, A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science (New York, N.Y.)*. **264**, 1145–1148 (1994).
3. Doetsch, F., Caille, I., Lim, D. A., Garcia, J. M. & Alvarez-Buylla, A. Subventricular Zone Astrocytes Are Neural Stem Cells in the Adult Mammalian Brain. **97**, 703–716 (1999).
4. Abdissa, D. Review Article on adult neurogenesis in humans. *Transl. Res. Anat.* **20**, 1–5 (2020).
5. Ernst, A. & Frisén, J. Adult Neurogenesis in Humans- Common and Unique Traits in Mammals. *PLoS Biol.* **13**, 1–12 (2015).
6. Kuhn, H. G., Toda, T. & Gage, F. H. Adult Hippocampal Neurogenesis : A Coming-of-Age Story. **38**, 10401–10410 (2018).
7. Obernier, K. & Alvarez-Buylla, A. Neural stem cells: Origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Dev.* **146**, 1–15 (2019).
8. Boldrini, M. *et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* **22**, 589–599 (2018).
9. Alvarez-Buylla, A. & Lim, D. A. For the long run: Maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* **41**, 683–686 (2004).
10. Goldman, S. A. & Nottebohm, F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **80**, 2390–2394 (1983).
11. Reynolds, B. A. & Weiss, S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science (New York, N.Y.)*. **255**, 1707–1710 (1992).
12. Lois, C. & Kelsch, W. Adult neurogenesis and its promise as a hope for brain repair. *Frontiers in Neuroscience* 1–3 (2014) doi:10.3389/fnins.2014.00165.
13. Stenevi, U., Björklund, A. & Svendgaard, N. A. Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival. *Brain Res.*

- 114**, 1–20 (1976).
14. Wichterle, H., Garcia-Verdugo, J. M., Herrera, D. G. & Alvarez-Buylla, A. Young neurons from medial ganglionic eminence disperse in adult and embryonic brain. *Nat. Neurosci.* **2**, 461–466 (1999).
 15. Van Praag, H., Kempermann, G. & Gage, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* **2**, 266–270 (1999).
 16. Sanai, N. *et al.* Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* **427**, 737–740 (2004).
 17. Eriksson, P. S. *et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* **4**, 1313–1317 (1998).
 18. Navarro-Quiroz, E. *et al.* Neurogenesis in adult brain. *Salud Uninorte* **34**, 144–159 (2018).
 19. Bond, A. M., Ming, G. L. & Song, H. Adult Mammalian Neural Stem Cells and Neurogenesis: Five Decades Later. *Cell Stem Cell* **17**, 385–395 (2015).
 20. Ceanga, M., Dahab, M., Witte, O. W. & Keiner, S. Adult Neurogenesis and Stroke: A Tale of Two Neurogenic Niches. *Front. Neurosci.* **15**, 1–18 (2021).
 21. Platel, J. C. & Bordey, A. The multifaceted subventricular zone astrocyte: From a metabolic and pro-neurogenic role to acting as a neural stem cell. *Neuroscience* **323**, 20–28 (2016).
 22. Abrous, D. N., Koehl, M. & Le Moal, M. Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. *Physiol. Rev.* **85**, 523–569 (2005).
 23. Mirzadeh, Z., Merkle, F. T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J. M. & Alvarez-Buylla, A. Neural Stem Cells Confer Unique Pinwheel Architecture to the Ventricular Surface in Neurogenic Regions of the Adult Brain. *Cell Stem Cell* **3**, 265–278 (2008).
 24. Lim, D. & Alvarez-Buylla, A. The Adult Ventricular – Subventricular Zone and Olfactory bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **8**, 1–35 (2016).
 25. Durán-moreno, M. Neurogénesis En La Zona Subventricular : Tumores Intraventriculares. *Res. Gate* 1–13 (2009).
 26. Cutler, R. R. & Kokovay, E. Rejuvenating subventricular zone neurogenesis in the aging brain. *Curr. Opin. Pharmacol.* **50**, 1–8 (2020).
 27. Babcock, K. R., Page, J. S., Fallon, J. R. & Webb, A. E. Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer’s Disease. *Stem Cell Reports* **16**, 681–693 (2021).
 28. Mendez-David, I. *et al.* Reviving through human hippocampal newborn neurons. *Encephale* 1–9 (2021) doi:10.1016/j.encep.2021.09.001.
 29. Spalding, K. L. *et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* **153**, 1219–1227 (2013).
 30. Seri, B., García-Verdugo, J. M., McEwen, B. S. & Alvarez-Buylla, A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J. Neurosci.* **21**, 7153–7160 (2001).
 31. Matsuda, T. & Nakashima, K. Natural and forced neurogenesis in the adult brain: Mechanisms and their possible application to treat neurological disorders. *Neurosci. Res.* **166**, 1–11 (2021).
 32. Augusto-Oliveira, M., Arrifano, G., Malva, J. & Crespo-Lopez, M. Adult Hippocampal Neurogenesis in Different Taxonomic Groups: Possible Functional Similarities and Striking Controversies. *Cells* **8**, 1–25 (2019).
 33. Kempermann, G. *et al.* Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell*

- Stem Cell* vol. 23 25–30 (2018).
34. Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A. & Shors J, T. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci.* **2**, 260–265 (1999).
 35. Shors, T. J. *et al.* Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* **414**, 938–938 (2001).
 36. Ramírez-Rodriguez, G., Benítez-King, G. & Kempermann, G. *Formación de neuronas nuevas en el hipocampo adulto: Neurogénesis. Salud Mental* vol. 30, 12-19 (2007).
 37. Planchez, B., Surget, A. & Belzung, C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects. *Curr. Opin. Pharmacol.* **50**, 88–95 (2020).
 38. Garcia-Garrote, M., Parga, J. A., Labandeira, P. J., Labandeira-Garcia, J. L. & Rodriguez-Pallares, J. Dopamine regulates adult neurogenesis in the ventricular-subventricular zone via dopamine D3 angiotensin type 2 receptor interactions. *Stem Cells* **39**, 1778–1794 (2021).
 39. Taupin, P. Adult neurogenesis in mammals. *Curr. Opin. Mol. Ther.* **8**, 345–351 (2006).
 40. Breijyeh, Z. & Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25 1–28 (2020).
 41. Moreno-Jiménez, E. P. *et al.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nat. Med.* **25**, 554–560 (2019).
 42. Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A. & Llorens-Martín, M. Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans. *J. Neurosci.* **41**, 2541–2553 (2021).
 43. Barker, J. M., Boonstra, R. & Wojtowicz, J. M. From pattern to purpose: How comparative studies contribute to understanding the function of adult neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* **34**, 963–977 (2011).
 44. Konefal, S., Elliot, M. & Crespi, B. The adaptive significance of adult neurogenesis: An integrative approach. *Front. Neuroanat.* **7**, 1–21 (2013).
 45. Bonfanti, L. & Peretto, P. Adult neurogenesis in mammals - a theme with many variations. *Eur. J. Neurosci.* **34**, 930–950 (2011).
 46. Tobin, M. K. *et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer’s Disease Patients. *Cell Stem Cell* **24**, 974–982 (2019).
 47. Choi, S. H. & Tanzi, R. E. Is Alzheimer’s Disease a Neurogenesis Disorder? *Cell Stem Cell* **25**, 7–8 (2019).
 48. Sorrells, S. F. *et al.* Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* **555**, 377–381 (2018).
 49. Lee, H. & Thuret, S. Adult Human Hippocampal Neurogenesis: Controversy and Evidence. *Trends Mol. Med.* **24**, 521–522 (2018).
 50. Sorrells, S. F. *et al.* Positive controls in adults and children support that very few, if any, new neurons are born in the adult human hippocampus. *J. Neurosci.* **41**, 2554–2565 (2021).