

Neurogénesis en cerebro adulto

Neurogenesis in adult brain

Elkin Navarro-Quiroz¹, Roberto Navarro-Quiroz², Pierine España-Puccini³,
Mostapha Ahmad⁴, Anderson Díaz-Pérez⁵, José Luis Villarreal⁶, Lucy Vásquez⁷,
Augusto Torres⁸

Resumen

La lesiones cerebrales de cualquier etiología, incluyendo traumatismos, enfermedades neurodegenerativas o accidentes cerebrovasculares, suponen alteraciones irreversibles en la función cognitiva, el sistema motor y somatosensorial, e incluso de personalidad. En la actualidad no existen tratamientos eficientes, por tanto, la búsqueda de opciones terapéuticas para aumentar la tasa de reemplazo neuronal en el sistema nervioso central es uno de los líneas de investigación más activas en la neurociencia actual. En este sentido, el descubrimiento de la reposición neuronal a partir de células madre neurales (NSC) en el sistema nervioso central (SNC) adulto ha supuesto un nuevo enfoque en el desarrollo de terapias para este tipo de lesiones cerebrales. El descubrimiento de células madre neurales (NSC) en el cerebro adulto, abrió la posibilidad del desarrollo de nuevas terapias neuroregenerativas basadas en la reposición neuronal a partir de NSC (neurogénesis). En condiciones fisiológicas, existe neurogénesis a partir de NSC en dos zonas del cerebro adulto: el hipocampo y la zona subventricular (SVZ), mientras que en el resto del cerebro adulto no existe neurogenesis o es escasa. Sin embargo, cuando hay una lesión cerebral, estas NSC son reclutadas en el perímetro donde se produjo y se puede ver como proliferan células con características de precursores neurales (NPC). En esta publicación se hace una revisión exhaustiva de los conocimientos actuales sobre la neurogénesis en cerebro adulto.

Palabras claves: Neurogénesis, cerebro adulto, hipocampo, células madre neurales.

Fecha de recepción: 8 de julio de 2017
Fecha de aceptación: 20 de septiembre de 2017

¹ Ph. D., Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla orcid.org/0000-0001-7567-6409

² Centro de Investigación en Salud para el Trópico, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia. <https://orcid.org/00000002-3604-3702>

³ Estudiante de Maestría, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad del Norte, Barranquilla <https://orcid.org/0000-0001-6276-4338>

⁴ M. Sc., Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla <https://orcid.org/0000-0002-3825-9478>

⁵ Ph. D., Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Universidad Rafael Núñez, Universidad Popular del Cesar <https://orcid.org/0000-0003-2448-0953>

⁶ Estudiante de doctorado, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-7240-7462>

⁷ MD, Clínica Reina Catalina, Barranquilla.

⁸ Universidad popular del César, Valledupar Colombia.

Correspondencia: Mostapha Ahmad Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla (Colombia).

Abstract

Brain injuries of any etiology including traumatic injuries, neurodegenerative diseases or strokes are very common and involve irreversible impairments in cognitive function, motor and somatosensory system, and even personality. These types of lesions lack effective curative treatments, with the search for therapeutic options being one of the most active fields of research in current neuroscience. In this sense, the discovery of neural replenishment from neural stem cells (NSC) in the adult central nervous system (CNS) has been a new approach in the development of therapies for this type of brain injury. The discovery of neural stem cells (NSCs) in the adult brain has opened up the possibility of developing new neuroregenerative therapies based on neural replenishment from neural stem cells (neurogenesis). In physiological conditions, neurogenesis exists from NSC only in two areas of the adult brain, the hippocampus and the subventricular zone (SVZ), whereas in the rest of the adult brain there is no or little neurogenesis. However, when a brain injury occurs, these NSCs are recruited into the perimeter of the lesion and cells with proliferating neural precursor (NPC) characteristics can be seen. The publication provides a comprehensive review of current knowledge on neurogenesis in adult brain.

Key words: Neurogenesis, cerebro adulto, hipocampo, células madre.

NEUROGÉNESIS: VISIÓN DE CONJUNTO

Durante mucho tiempo se pensó que el sistema nervioso era fijo e incapaz de regeneración. Aunque es cierto que la mayoría de las neuronas en el cerebro se generan antes del nacimiento y nunca se intercambian, también quedó establecido que las neuronas nuevas son generadas continuamente por las células madre mediante un proceso que se denomina neurogénesis. Esto ocurre principalmente para la formación del sistema nervioso (SN) durante el desarrollo embrionario, y se lleva a cabo a través de una serie de procesos de fina regulación que incluyen: proliferación de células madre neurales, generación de precursores con alta tasa proliferativa, formación de neuroblastos, migración, crecimiento axónico y generación del árbol dendrítico, establecimiento de sinapsis y al final: maduración a neurona madura funcional. Desde hace unas décadas sabemos que este proceso neurogénico permanece activo en localizaciones específicas del sistema nervioso adulto de mamíferos –los llamados *nichos* neurogénicos–, los cuales permiten un reemplazo celular en estas localizaciones que perdura toda la vida (1).

El reemplazo celular en el SN adulto se lleva a cabo a partir de células madre neurales localizadas en los nichos neurogénicos que son capaces de autorrenovarse y de generar células diferenciadas propias de este tejido, como son: las neuronas y las células de glía (2). Cuando se aíslan estas células madre a partir de tejido fresco de cerebro adulto, y se cultivan en las condiciones adecuadas, reproducen *in vitro* las características funcionales propias de estas células madre neurales *in vivo* (3).

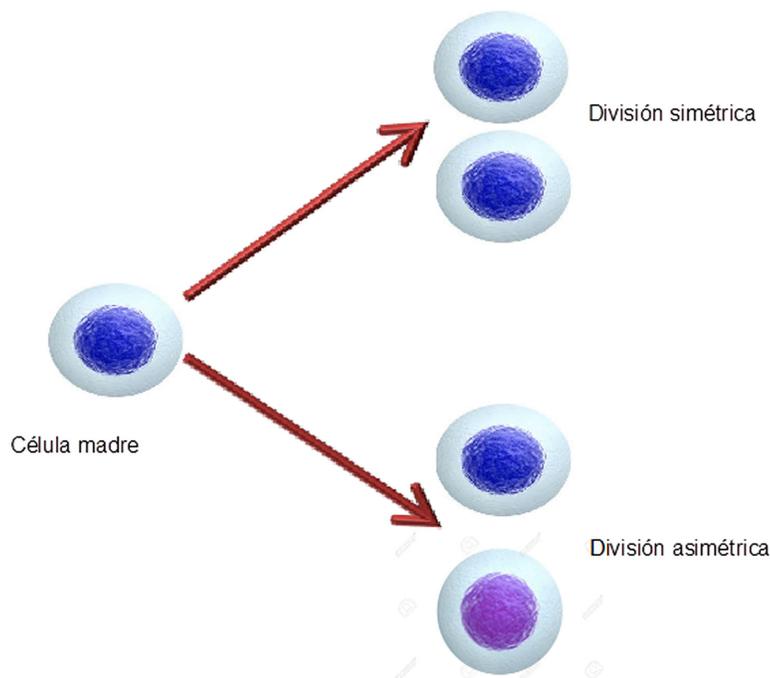
Factores de crecimiento como el EGF o el bFGF promueven la proliferación y/o la determinación del destino de las células progenitoras neurales (CPN) a través de la interacción con tirosina quinasas receptoras; estas últimas receptoras activan moléculas de señalización intracelular, incluyendo la familia de las proteínas quinasas C (PKC). Varios miembros de esta familia PKC se expresan en regiones neurogénicas y participan en varias cascadas de señalización iniciadas por factores de crecimiento, que a menudo determinan la especificidad del factor de crecimiento. Diez serina-treonina quinasas constituyen la familia PKC, que se divide en 3 subfamilias:

las clásicas (α , β_1 , β_2 y γ), las noveles (δ , ε , θ y η) y las atípicas (ζ y λ). Las PKC ζ y λ atípicas han estado implicadas en la transición de NSC a neuronas, y varias otras isoformas de PKC se expresan en CPN aisladas de la SVZ de ratas recién nacidas, entre las que PKC ε parece ser relevante para la diferenciación astrocítica. Es plausible que determinadas isoformas de PKC puedan estar implicadas en otros aspectos específicos de la neurogénesis adulta, como autorregeneración de CPN, proliferación, supervivencia o diferenciación neuronal (4)

CÉLULAS MADRE Y POTENCIALIDAD CELULAR

Las células madre son células no especializadas que poseen dos características fundamentales: una es la capacidad de autorrenovarse

llevando a cabo divisiones tanto simétricas como asimétricas y otra es la capacidad de diferenciarse en células especializadas en respuesta a diferentes señales (figura 1). Cuando una célula madre prolifera, puede dar origen a dos células hijas idénticas a ella (división simétrica) o bien a una célula hija idéntica a la original y a otra que posee un potencial de división más limitado (división asimétrica). En el caso del primer tipo de división, lo que ocurre es un aumento de la población de células madre, mientras que en el caso de la división asimétrica resulta una generación de progenitores con potencial de especialización hacia un linaje celular definido, sin que por ello se afecte el número de células madre, que se autorrenueva en cada división asimétrica (5).



Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Características de una célula madre. Son células con capacidad de multiplicarse a través de divisiones simétricas y de autorrenovarse/diferenciarse tras procesos de división asimétrica.

La diferenciación celular se define como el proceso mediante el cual células no especializadas adquieren funciones específicas, y con ello la generación de tejidos complejos y/o órganos. Este proceso está controlado por vías de señalización celular y mantenido a través de mecanismos epigenéticos de regulación, como la activación o el silenciamiento de genes específicos que determinan el destino celular (6). Así, una célula madre realiza este proceso imponiendo un patrón de expresión génica distinto y heredable a la célula hija sin alterar la secuencia de ADN primaria. Por ello ocurren cambios estructurales de orden superior en la organización de la arquitectura de la cromatina (por ejemplo, remodelado del nucleosoma, compartimentalización nuclear, etc.) y cambios químicos de la cromatina, como metilación del ADN, acetilación/desacetilación de histonas (7). Todos estos procesos en conjunto determinan la expresión génica y la consiguiente especialización celular. Por lo tanto, aunque la gran mayoría de células de un organismo multicelular comparten un idéntico genotipo, durante el desarrollo se generan diversidad de tipos de células que poseen perfiles de expresión génica dispares, estables, y distintas funciones celulares. El análisis de estos procesos ha dado lugar a que la especificación del linaje celular sea considerada como un fenómeno epigenético que posee un rol determinante en el establecimiento de la identidad celular durante el desarrollo y a través de la vida de un organismo (8).

La capacidad de tener divisiones asimétricas en las células madre se conoce como potencialidad, y depende del estadio de desarrollo del organismo y del tejido donde se encuentren estas células. Así, el cuerpo humano está compuesto por más de 400 tipos distintos de células, todos y cada uno originados de una sola célula madre. Por su nivel de potencialidad, las células

madre se pueden clasificar en totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes.

Las células madre totipotentes tienen la capacidad de producir cualquier célula diferenciada en el organismo y en tejidos extraembrionarios (ej., placenta). En los seres humanos, existen células madre totipotentes en el cigoto, o célula inicial formada por la unión del óvulo y espermatozoide, y en las primeras fases de división embrionaria (9).

Las células pluripotentes son aquellas que pueden dar lugar a cualquier tipo celular que se encuentre en las tres capas germinales primarias del embrión, y son conocidas como células madre embrionarias (*ESC*, por su sigla en inglés: *Embryonic stem cells* o *ES cells*). (10).

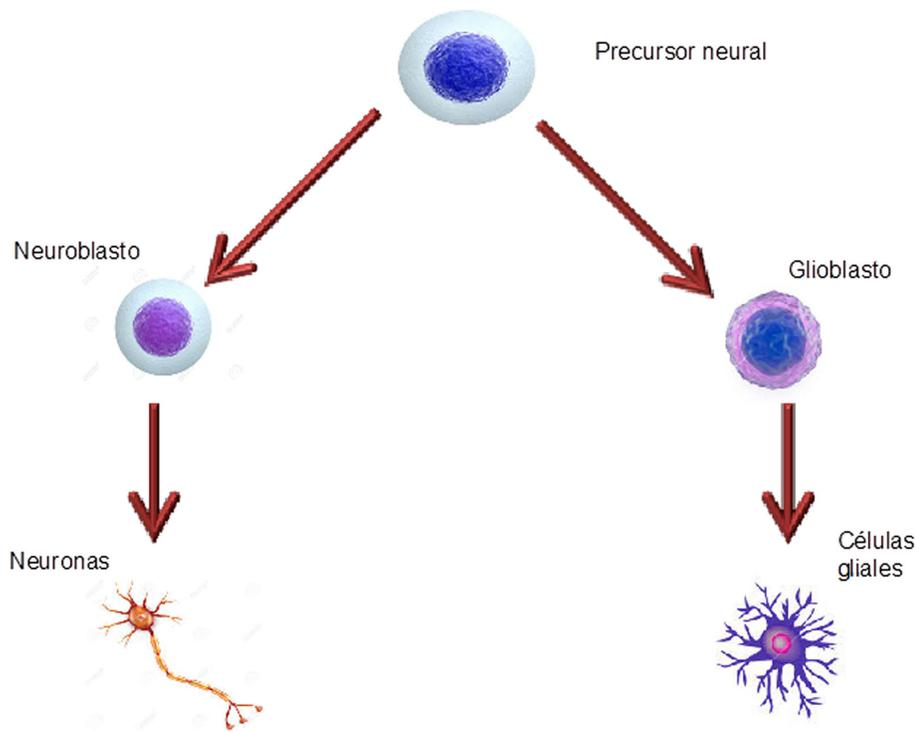
Las células madre específicas de tejido, también conocidas como células madre de adulto o somáticas, son células multipotenciales que permanecen tras el desarrollo embrionario en tejidos diferenciados u órganos y pueden dar origen a todos o muchos de los tipos celulares de ese órgano o tejido. Las mejor caracterizadas son las células madre hematopoyéticas de la médula ósea, que pueden dar origen a todos los linajes celulares de la sangre (11), y las células madre neurales (*NSC*, *neural stem cells*), que residen en el SN adulto (12).

CÉLULAS MADRE SOMÁTICAS NEURALES

Las células madre somáticas neurales son células multipotentes capaces de dar origen a precursores neurales también multipotentes que generarán neuronas mediante neurogénesis o células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) mediante gliogénesis, según las señales moleculares que reciban del entorno. La neurogénesis, definida como el proceso de generar neuronas

funcionales a partir de células madre neurales, fue concebida de forma tradicional como un proceso que ocurría solo durante estadios embrionarios y perinatales en mamíferos (13), por lo que durante mucho tiempo se consideró que en el SNC adulto no se generaban nuevas neuronas. Sin embargo, los trabajos de Altman y Das dieron las primeras evidencias anatómicas de la generación de nuevas células en el hipocampo de ratas posnatales (14). Más adelante fue demostrada en aves la integración funcional de nuevas neuronas en el SNC (15), y posteriormente se logró obtener células madre neurales multipotentes de cerebro de mamífero adulto

y a partir de ellas generar nuevas neuronas y astrocitos (16). El estudio de la neurogénesis en mamíferos adultos se vio fortalecido con la introducción del trazador de proliferación celular bromodesoxiuridina (BrdU), un análogo sintético de timidina que puede ser detectado en neuronas de nueva formación si estas provienen de células precursoras que han proliferado durante la exposición del animal al fármaco, y con la demostración de la permanencia activa de neurogénesis en el cerebro humano adulto durante toda la vida del individuo, así como en el resto de mamíferos (17).



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Multipotencialidad de las células madre neurales. Las células madre neurales son células capaces de generar neuroblastos y glioblastos, los cuales pueden producir neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, es decir, todos los tipos celulares de estirpe neural.

Las células madre neurales tienen una muy baja capacidad proliferativa. Cuando estas células madre se activan y llevan a cabo divisiones asimétricas dan lugar a progenitores neurales, células de fenotipo indiferenciado con gran capacidad de autorreplicación, que pueden dar lugar a precursores con capacidad proliferativa limitada, pero comprometidos con alguna de las estirpes neurales. Existen precursores gliales (glioblastos) y precursores neuronales (neuroblastos) que darán lugar a glía o a neuronas, respectivamente. Estos precursores son unipotenciales, tienen una capacidad proliferativa limitada, y a medida que se dividen pierden capacidad de autorreplicación diferenciándose como células maduras (18, 19) (figura 2).

NEUROGÉNESIS EN MAMÍFEROS ADULTOS

Al principio los estudios de Altman y Das (14), que indicaban la generación de nuevas neuronas en el hipocampo de rata adulta, pasaron desapercibidos hasta cuando se conoció la existencia de células madre en el cerebro adulto (16). Con estos descubrimientos, simultáneos al de la existencia de células madre en otros tejidos adultos no considerados “regenerativos”, se desmoronó el paradigma previo de la neurobiología, según el cual las neuronas adultas eran irremplazables. En mamíferos adultos, la neurogénesis ocurre en condiciones fisiológicas en dos regiones neurogénicas principales; la primera de estas es la zona situada adyacente al epéndimo en la pared lateral de los ventrículos laterales: la zona subventricular (SVZ) (20); la segunda es el giro dentado del hipocampo (DG) (21). Mientras que en el hipocampo los precursores neuronales se diferencian cerca de su lugar de origen, en la zona subventricular (SVZ) se generan neuroblastos que, en roedores, migran largas distancias a través del llamado camino migratorio rostral (RMS) hasta el bulbo

olfatorio (OB), donde pasan a ser interneuronas granulares y periglomerulares, principalmente gabaérgicas o dopaminérgicas, que participan en procesos plásticos de aprendizaje olfativo (22).

NEUROGÉNESIS EN LA ZONA SUBVENTRICULAR (SVZ)

La SVZ es una lámina germinal que se forma durante el desarrollo embrionario. Dicha lámina germinal persiste a lo largo de la vida adulta reteniendo su capacidad neurogénica y gliogénica, y dando cobijo a una gran población de células proliferantes. En la SVZ encontramos diferentes tipos celulares: neuroblastos proliferantes (tipo A), células proliferantes lentas (tipo B), células activas proliferantes (tipo C), y células ciliares endodimales (tipo E). Los neuroblastos proliferantes en roedores adultos migran en cadenas hacia el bulbo olfatorio. Las células proliferantes lentas (tipo B) aparecen entrelazando a las células tipo A. Algunos estudios han demostrado que las células tipo B en verdad son astrocitos que constituyen la mayor parte de las células madre neurales de la SVZ (23). Las células activas proliferantes (tipo C) forman grupos en distintas cadenas a través de la zona subventricular. Las células ciliares endodimales (tipo E) revisten el lumen del ventrículo, y entre sus funciones está promover la recirculación del líquido cefalorraquídeo. Las células tipo B se dividen dando lugar a células tipo C, y a su vez estas son las encargadas de generar neuroblastos (células tipo A), las cuales llegan a través de la ruta migratoria rostral (RMS) hacia el OB donde se diferencian como interneuronas maduras. Al contrario de lo que ocurre en el desarrollo del SNC, la migración de los neuroblastos generados en la SVZ no ocurre a través de la glía radial, sino que consiste en una de tipo tangencial que se da en cadenas a través de una estructura tubular formada por astrocitos especializados (24).

Otra consideración a tener en cuenta de la neurogénesis en la SVZ de individuos adultos es que las NSC de esta zona no son todas iguales, sino que existe una topografía a lo largo de la pared lateral del ventrículo que determina su propia progenie. Además, estudios epigenéticos revelan que las modificaciones en la cromatina juegan un papel importante en la neurogénesis del cerebro adulto (25).

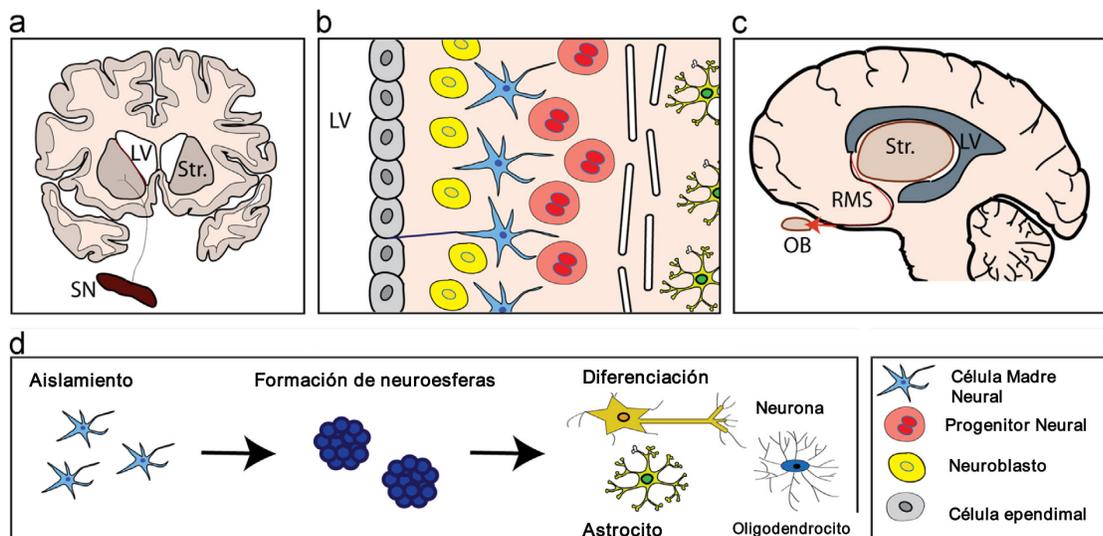
Por otro lado, en la SVZ también se generan precursores gliales que posteriormente se diferencian como oligodendrocitos en el cuerpo calloso y que participan en la reparación de lesiones (26).

En el caso de los humanos, aunque los primeros estudios indicaban que no existía neurogénesis SVZ-RMS-OB, se ha observado que neuroblastos de la SVZ migran por una vía

diferente hacia el cuerpo estriado y una vez allí se diferencian como neuronas maduras (27).

NEUROGÉNESIS EN EL GIRO DENTADO DEL HIPOCAMPO (DG)

En la zona subgranular del hipocampo, localizada entre la capa granular y el hilus del DG, existe otro nicho neurogénico. De acuerdo a los resultados de Seri et al. (28), las células madre en dicha zona serían una subpoblación de astrocitos (células B), similares a las células B de la SVZ, que se dividen dando lugar a precursores neuronales (células D), que, a su vez, proliferan y maduran generando nuevas neuronas granulares. Luego estas últimas migran distancias cortas hacia la capa granular donde se diferencian y proyectan sus axones como neuronas granulares maduras (células G) (figura 3) (29).



Fuente: Modificado de Van den Berge y cols., 2013.

Figura 3. Sistema neurogénico en cerebro humano adulto. a. Ubicación de la zona subventricular (SVZ, línea roja) en una sección coronal del cerebro humano. La SVZ se encuentra entre el ventrículo lateral (LV) y el estriado (Str.). El estriado es inervado por la sustancia negra (SN). b. Composición celular de la SVZ. Las células endimarias (gris) separan el ventrículo lateral de la SVZ, que consta de cuatro tipos de células principales: astrocitos de nicho (no mostrados), células madre neurales

astrocíticas (azul), células progenitoras neurales (rojas) y neuroblastos (amarillo). La SVZ se separa del estriado subyacente (en el lado derecho de la imagen) por una capa de mielina (barras blancas). c. Vista sagital de la corriente migratoria rostral (RMS, flecha roja), mediante la cual los neuroblastos emigran al bulbo olfatorio (OB) en cerebro de ratones; En cerebro humano los neuroblastos migran al estriado. d. Después del aislamiento y cultivo de las células del tejido de la zona subventricular, se forman neuroesferas *in vitro* y estas células pueden diferenciarse en astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Esto muestra que las NSC derivadas de SVZ pueden proliferar y diferenciarse.

NEUROGÉNESIS EN OTROS NICHOS NEUROGÉNICOS DEL CEREBRO ADULTO

Existen otras zonas del cerebro adulto en las que se ha registrado neurogénesis. Este 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 (30). Algunos estudios plantean que existe en esta zona una población de precursores neurales residentes capaces de generar nuevas neuronas (31).

Se han descrito otras zonas neurogénicas como por ejemplo el neocórtex (32), la amígdala (33), el estriado (34) y la sustancia negra (35), entre otras; sin embargo, esto es un punto de gran debate entre la comunidad científica, puesto que en la mayoría de los casos esta neurogénesis es inducida por diversos factores no fisiológicos como, por ejemplo, distintos tipos de lesiones, estrés o bien enfermedades que causan pérdida neuronal.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LAS CÉLULAS PRESENTES EN LA SVZ

Astrocitos tipo B1: Estas células son por excelencia las células madre de las regiones neurogénicas. Presentan un núcleo poco denso ya que su cromatina suele estar dispersa y su contorno suele ser irregular (36). Poseen una proyección única hacia el ventrículo y otro pro-

ceso basal que contacta con vasos sanguíneos (37). Estos procesos mantienen a estas células en contacto con señales provenientes del líquido cefalorraquídeo o de la lámina basal, así como de los vasos sanguíneos (38). Además, estas células tienen receptores para muchos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGF2 o bFGF) (39) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (40).

Precursores tipo C: Proviene de los astrocitos B1 y son células con gran actividad mitótica. Su contorno celular es liso y el núcleo presenta invaginaciones. Suelen tener contacto con neuroblastos en migración por uniones intercelulares. Presentan una tasa proliferativa casi diez veces mayor a las demás células, así que se les ha dado el nombre de precursores altamente proliferativos (36). Estas células no suelen migrar y se las puede encontrar formando agrupaciones que se dividen muy rápidamente dando lugar a neuroblastos que suelen iniciar su migración (41). Estas células en condiciones *in vitro* pueden reprogramarse y hacerse multipotentes, siempre que se las mantenga en contacto con los factores de crecimiento apropiados. Estas células presentan receptores para EGF y bFGF (42).

Neuroblastos, células tipo A: Proviene de los precursores tipo C, y migran grandes distancias de una forma especial que se conoce como migración en cadena. Tienen morfología bipolar, con un núcleo frecuentemente alargado (36). Suelen mantener su capacidad de proliferación durante la migración, algo que diferencia a la

neurogénesis adulta en la SVZ de la neurogénesis que ocurre durante el desarrollo embrionario o en el hipocampo adulto (36).

Células endodiales (tipo E1 y tipo E2): Son células ciliadas y la diferencia entre ellas reside en el número de cilios que presentan. Las E1 tienen muchos cilios, mientras que las E2 solo tienen dos (37). Existe una gran controversia en torno a estas células, puesto que si bien una parte de la comunidad científica defiende que son células madre, por otro lado, otros científicos señalan que esto únicamente se da en condiciones patológicas (43). En cualquier caso, se ha demostrado que las células endodiales contribuyen a la formación del nicho neurogénico, ya que con el movimiento de sus cilios desplazan el líquido cefalorraquídeo haciendo que los factores tróficos y otras señales moleculares que contiene entren en contacto con las células neurogénicas, para modular su proliferación y diferenciación, así como la migración de los neuroblastos hacia el bulbo olfatorio (44).

Astroцитos tipo B2: Son astroцитos protoplasmáticos. Estas células suelen ser más pequeñas que las células del tipo B1 (36). No suelen proliferar o su tasa de división es muy baja (45). Tanto los astroцитos B1 como los B2 suelen rodear a las cadenas de neuroblastos, conformando unas estructuras tubulares a través de las que migran estas neuronas inmaduras. Los astroцитos B2 son los proveedores del bFGF que estimula la proliferación de las células B1 (39) y, a diferencia de estas últimas, no expresan receptores para EGF.

CULTIVO DE PRECURSORES NEURALES *IN VITRO*

Un paso importante para la comprensión de los mecanismos de proliferación, diferenciación y muerte de precursores neurales ha sido

la demostración de que los progenitores inmaduros multipotenciales pueden ser aislados del SNC adulto y propagados en cultivo. Estas células crecen *in vitro* como agregados esféricos no adherentes llamados neuroesferas, y son capaces de generar neuronas, astroцитos y oligodendrocitos cuando se las cultiva en ausencia de mitógenos (23).

NICHOS NEUROGÉNICOS. REGULACIÓN DE LA NEUROGÉNESIS

La capacidad neurogénica de la SVZ durante la etapa adulta podría deberse a que las células madre neurales encuentren en la SVZ el microambiente adecuado para dividirse y generar neuronas. Prueba de ello es que cuando precursores de la SVZ se trasplantan a otra zona del cerebro, las células mueren o se diferencian a glía (46), mientras que si son trasplantadas a la SVZ de otro animal, los precursores se integran, se diferencian como neuroblastos y migran en la dirección correcta (23). Por tanto, para que se lleve a cabo el proceso de neurogénesis es necesario no solo que existan células madre capaces de originar neuroblastos, sino también que estén inmersas en un nicho neurogénico adecuado, es decir, un microambiente especializado compuesto por una compleja estructura formada por células ancladas en la membrana basal, factores solubles, vasos sanguíneos que facilitan la exposición de los precursores neurales a factores sistémicos, moléculas unidas a membranas y una matriz extracelular que rodea a las células (47). Algunas moléculas poseen una importancia crucial para la generación de este nicho como, por ejemplo, el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), Notch, proteínas morfogenéticas de hueso (BMP), Noggin, *Sonic hedgehog* (Shh), etc. Otra molécula relacionada con el nicho neurogénico es el óxido nítrico, pero se ha descrito que los precursores neurales contactan con neuronas nitrérgicas

(48), y que dicho óxido inhibe la proliferación de estos precursores. Moléculas como Notch impiden la diferenciación neuronal y mantienen las propiedades de las células madre neurales (49); ; además, Notch bloquea la migración de los neuroblastos hacia el OB (50). La sobreexpresión de Shh aumenta la proliferación y la neurogénesis en el giro dentado (51). Las BMP promueven la diferenciación como astrocitos en la SVZ a expensas de la oligodendrogénesis y neurogénesis (52). Existe otra proteína llamada Noggin, producida por las células endociliares, que es antagonista a las BMP, lo que contribuye de forma decisiva al carácter neurogénico de dicha región (53). Otras moléculas importantes son los factores de crecimiento ya que la decisión celular de proliferar o diferenciarse depende de señales extracelulares que activan vías de señalización intracelulares específicas y que, a su vez, desencadenan respuestas que conducirán hacia alguna de las estirpes neurales. Los factores de crecimiento como bFGF y EGF constituyen señales que ejercen un importante papel en el desarrollo del SNC (54), en la reparación y supervivencia neuronal (55), neurogénesis y proliferación en el desarrollo de la corteza cerebral (56) y plasticidad celular en precursores neurales humanos (57). La vía de señalización Wnt juega en NSC, pero la naturaleza de las señales Wnt involucradas sigue siendo incierto (58).

REPOSICIÓN NEURONAL A PARTIR DE CÉLULAS MADRE EN LESIONES CEREBRALES

Existen diferentes tipos de lesiones cerebrales experimentales importantes para el estudio de los mecanismos a estas asociados. Entre ellas encontramos: lesiones traumáticas del cerebro (TBI); lesiones isquémicas, ya sean difusas o focales (MCAO, oclusión intralaminar de la arteria cerebral media, o bien inducidas por láser), y lesiones excitotóxicas, entre otras.

Asociado a la presencia de lesiones en el SNC se ha observado un aumento de la proliferación de precursores neurales en el giro dentado del hipocampo (59) y en la SVZ (60) directed migration, and neurodifferentiation (PMD, que da lugar a la producción de nuevos neuroblastos que eventualmente migran en dirección a la zona lesionada. Sin embargo, la capacidad de regeneración es muy escasa, se ha descrito una reposición neuronal entre un 0.2 y un 10 %, según el área afectada y el tipo de lesión (61). Por otra parte, las lesiones cerebrales inducen la aparición localizada de células con características de precursores neurales que proliferan y que generan nuevas células gliales, pero no neuronas (62). Una de las alternativas que podría contribuir a resolver, o al menos a paliar, los problemas clínicos que plantean las enfermedades que cursan con pérdida neuronal es el trasplante de células madre. Ya hace muchos años que varios laboratorios han intentado este cometido, trasplantando células madre de origen embrionario (63), células madre de animales adultos (64), o bien células madre sometidas a diferentes grados de diferenciación *in vitro*. El fenómeno más generalmente observado es que si bien las células madre que se implantan en las zonas neurogénicas del cerebro, como la zona subventricular o el bulbo olfativo de roedores, se diferencian como neuroblastos y se convierten en neuronas maduras, cuando el trasplante se produce en otras zonas, inician la ruta de diferenciación glial (65). Todos estos resultados indican que en el tejido cerebral lesionado se dan las condiciones que favorecen la diferenciación glial, pero no neuronal de las células madre neurales, ya sean propias o trasplantadas. Esto se debe a que el conjunto de interacciones de citoquinas y de contactos celulares que se generan en una zona de lesión tisular (expresión de nuevos factores de crecimiento y sus correspondientes receptores, etc.), difiere notablemente de las condiciones existentes en las regiones neurogénicas.

En lesiones del SNC se observa una rápida activación de células madre neurales que contribuye a la formación de una cicatriz glial alrededor del área lesionada (66). La cicatriz generada en la lesión se compone de varios elementos celulares, incluidos astrocitos, microglía, progenitores de oligodendrocitos y fibroblastos (67). Aunque la función de esta cicatriz es, en esencia, impedir que el daño prosiga (68), las células presentes en ella elaboran una compleja matriz extracelular que impide la formación de axones de nuevas neuronas, así como la migración de células hacia esta área (69). Dentro de esta cicatriz se observa un aumento significativo de la proliferación de células gliales (70). Se ha observado que los astrocitos reaccionan al daño hipertrofiando su citoplasma y aumentando la síntesis de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), y muchos también vuelven a re-expresar marcadores de progenitores indiferenciados como vimentina o nestina (71). Como respuesta al proceso inflamatorio generado por el daño, se produce un gran número de células de microglía (72). Esta adquiere una forma ameboide y contribuye a la secreción de moléculas proinflamatorias, que regulan el comportamiento de las células de glía y contribuyen a la disminución de la supervivencia neuronal (73). Sin embargo, los mecanismos que subyacen bajo la respuesta proliferativa en una lesión y la formación de células de glía a expensas de neuronas no se han descrito en detalle todavía, y existen diferentes opiniones al respecto.

Varios autores consideran que las lesiones constituyen un nicho gliogénico/no-neurogénico que si se modifica mediante la activación de genes que determinan el destino hacia la estirpe neuronal a expensas de la glial, permitiría regenerar el tejido dañado. En este sentido, estudios recientes realizados en pez cebra muestran que se puede inducir

a las células progenitoras de glía radial de la SVZ para que reaccionen frente a una lesión produciendo neuroblastos que migran hacia la zona lesionada, y que pueden sobrevivir más de tres meses llegando a diferenciarse como neuronas maduras (74).

CONCLUSIONES

La neurogénesis del adulto es proceso conservado entre los mamíferos. Sin embargo, hasta hace poco los datos cuantitativos sobre su alcance se hizo disponible en los seres humanos, en gran parte debido a los desafíos metodológicos para estudiar este proceso en humanos. Existe neurogénesis en el hipocampo en humanos adultos, y esta se constituye en una gran oportunidad para el diseño de estrategias terapéuticas ante enfermedades neurodegenerativas como parkinson, alzheimer y huntington entre otras.

Conflicto de interés: ninguno

Financiación: recursos propios.

REFERENCIAS

1. Bergmann O, Spalding KL, Frisén J. Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a018994-. doi:10.1101/cshperspect.a018994
2. Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin AJ. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174:93-112. doi:10.1002/ajmg.b.32429
3. Bergström T, Forsberg-Nilsson K. Neural stem cells: brain building blocks and beyond. *Ups J Med Sci.* 2012;117:132-42. doi:10.3109/03009734.2012.665096
4. Geribaldi-Doldán N, Flores-Giubi E, Muriello-Carretero M, García-Bernal F, Carrasco M, Macías-Sánchez AJ, et al. 12-Deoxyphor-

- bols promote adult neurogenesis by inducing neural progenitor cell proliferation via PKC activation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 91-111. doi:10.1093/ijnp/pyv085
5. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006;441:1068-1074. doi:10.1038/nature04956
 6. Leseva M, Knowles BB, Messerschmidt DM, Solter D. Erase-Maintain-Establish: Natural Reprogramming of the Mammalian Epigenome. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2015;80:155-63. doi:10.1101/sqb.2015.80.027441
 7. Sequeira-Mendes J, Gutierrez C. Genome architecture: from linear organisation of chromatin to the 3D assembly in the nucleus. *Chromosoma*. 2016;125:455-469. doi:10.1007/s00412-015-0538-5
 8. Patmanidi AL, Champeris Tsaniras S, Karmitros D, Kyrousi C, Lygerou Z, Taraviras S. Concise Review: Geminin-A Tale of Two Tails: DNA Replication and Transcriptional/Epigenetic Regulation in Stem Cells. *Stem Cells*. 2017;35:299-310. doi:10.1002/stem.2529
 9. Sobhani A, Khanlarkhani N, Baazm M, Mohammadzadeh F, Najafi A, Mehdinejadi S, et al. Multipotent Stem Cell and Current Application. *Acta Med Iran*. 2017;55:6-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188938>
 10. Lyssiotis CA, Lairson LL, Boitano AE, Wurdak H, Zhu S, Schultz PG. Chemical Control of Stem Cell Fate and Developmental Potential. *Angew Chemie Int Ed*. 2011;50:200-242. doi:10.1002/anie.201004284
 11. Chivu-Economescu M, Rubach M. Hematopoietic Stem Cells Therapies. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;12:124-133. doi:10.2174/1574888X10666151026114241
 12. Homem CCF, Repic M, Knoblich JA. Proliferation control in neural stem and progenitor cells. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:647-659. doi:10.1038/nrn4021
 13. Becker S. Neurogenesis and pattern separation: time for a divorce. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017;8:e1427. doi:10.1002/wcs.1427
 14. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965;124:319-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5861717>
 15. Paton JA, O'Loughlin BE, Nottebohm F. Cells born in adult canary forebrain are local interneurons. *J Neurosci*. 1985;5:3088-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414419>
 16. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*. 1992;255:1707-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553558>
 17. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4:1313-1317. doi:10.1038/3305
 18. Gage FH, Coates PW, Palmer TD, Kuhn HG, Fisher LJ, Suhonen JO, et al. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:11879-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524867>
 19. Cameron EG, Goldberg JL. Promoting CNS repair. *Science*. 2016;(80)353. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/353/6294/30.long>
 20. Lim DA, Álvarez-Buylla A. The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8:a018820. doi:10.1101/cshperspect.a018820
 21. Zhang K, Zhou Y, Zhao T, Wu L, Huang X, Wu K, et al. Reduced Cerebral Oxygen Content in the DG and SVZ. In Seagroves T, editor. Situ Promotes Neurogenesis in the Adult Rat Brain In Vivo. *PLoS One*. 2015;10:e0140035. doi:10.1371/journal.pone.0140035

22. Lazarini F, Gabellec M-M, Moigneu C, de Chaumont F, Olivo-Marin J-C, Lledo P-M. Adult Neurogenesis Restores Dopaminergic Neuronal Loss in the Olfactory Bulb. *J Neurosci.* 2014;34:14430-14442. doi:10.1523/JNEUROSCI.5366-13.2014
23. Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell.* 1999;97:703-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10380923>
24. Ribeiro Xavier AL, Kress BT, Goldman SA, Lacerda de Menezes JR, Nedergaard M. A Distinct Population of Microglia Supports Adult Neurogenesis in the Subventricular Zone. *J Neurosci.* 2015;35:11848-11861. doi:10.1523/JNEUROSCI.1217-15.2015
25. Lim DA, Álvarez-Buylla A. Adult neural stem cells stake their ground. *Trends Neurosci.* 2014;37:563-71. doi:10.1016/j.tins.2014.08.006
26. Rushing G, Ihrie RA. Neural stem cell heterogeneity through time and space in the ventricular-subventricular zone. *Front Biol.* 2016;11:261-284. doi:10.1007/s11515-016-1407-1
27. Ernst A, Frisén J. Adult neurogenesis in humans- common and unique traits in mammals. *PLoS Biol. Public Library of Science;* 2015;13:e1002045. doi:10.1371/journal.pbio.1002045
28. Seri B, García-Verdugo JM, McEwen BS, Álvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci.* 2001;21:7153-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549726>
29. Van den Berge SA, van Strien ME, Hol EM. Resident adult neural stem cells in Parkinson's disease—The brain's own repair system? *Eur J Pharmacol.* 2013;719:117-127. doi:10.1016/j.ejphar.2013.04.058
30. Haan N, Goodman T, Najdi-Samiei A, Stratford CM, Rice R, El Agha E, et al. Fgf10-expressing tanycytes add new neurons to the appetite/energy-balance regulating centers of the postnatal and adult hypothalamus. *J Neurosci.* 2013;33:6170-80. doi:10.1523/JNEUROSCI.2437-12.2013
31. Lee DA, Bedont JL, Pak T, Wang H, Song J, Miranda-Angulo A, et al. Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat Neurosci.* 2012;15:700-2. doi:10.1038/nn.3079
32. Dayer AG, Cleaver KM, Abouantoun T, Cameron HA. New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *J Cell Biol.* 2005;168:415-27. doi:10.1083/jcb.200407053
33. Fowler CD, Liu Y, Ouimet C, Wang Z. The effects of social environment on adult neurogenesis in the female prairie vole. *J Neurobiol.* 2002;51:115-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932953>
34. Bédard A, Gravel C, Parent A. Chemical characterization of newly generated neurons in the striatum of adult primates. *Exp Brain Res.* 2006;170:501-512. doi:10.1007/s00221-005-0233-5
35. Zhao M, Momma S, Delfani K, Carlen M, Cassidy RM, Johansson CB, et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100: 7925-7930. doi:10.1073/pnas.1131955100
36. Doetsch F, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci.* 1997;17:5046-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9185542>
37. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell.* 2008;3:265-78. doi:10.1016/j.stem.2008.07.004
38. Kerever A, Schnack J, Vellinga D, Ichikawa N, Moon C, Arikawa-Hirasawa E, et al. Novel extracellular matrix structures in the

- neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from the extracellular milieu. *Stem Cells*. 2007;25:2146-57. doi:10.1634/stemcells.2007-0082
39. Mudò G, Bonomo A, Di Liberto V, Frinchi M, Fuxe K, Belluardo N. The FGF-2/FGFRs neurotrophic system promotes neurogenesis in the adult brain. *J Neural Transm*. 2009;116:995-1005. doi:10.1007/s00702-009-0207-z
 40. Doetsch F, Petreanu L, Caille I, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron*. 2002;36:1021-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495619>
 41. García-Verdugo JM, Doetsch F, Wichterle H, Lim DA, Álvarez-Buylla A. Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *J Neurobiol*. 1998;36:234-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712307>
 42. Cesetti T, Obernier K, Bengtson CP, Fila T, Mandl C, Hölzl-Wenig G, et al. Analysis of stem cell lineage progression in the neonatal subventricular zone identifies EGFR+/NG2-cells as transit-amplifying precursors. *Stem Cells*. 2009;27:1443-54. doi:10.1002/stem.74
 43. Spassky N, Merkle FT, Flames N, Tramontin AD, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Adult Ependymal Cells Are Postmitotic and Are Derived from Radial Glial Cells during Embryogenesis. *J Neurosci*. 2005;25:10-18. doi:10.1523/JNEUROSCI.1108-04.2005
 44. Sawamoto K, Wichterle H, González-Pérez O, Cholfin JA, Yamada M, Spassky N, et al. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science*. 2006;311:629-32. doi:10.1126/science.1119133
 45. Lois C, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science*. 1996;271:978-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8584933>
 46. Herrera DG, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Adult-derived neural precursors transplanted into multiple regions in the adult brain. *Ann Neurol*. 1999;46:867-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589539>
 47. Álvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*. 2004;41:683-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003168>
 48. Moreno-López B, Romero-Grimaldi C, Noval JA, Murillo-Carretero M, Matarredona ER, Estrada C. Nitric Oxide Is a Physiological Inhibitor of Neurogenesis in the Adult Mouse Subventricular Zone and Olfactory Bulb. *J Neurosci*. 2004;24:85-95. doi:10.1523/JNEUROSCI.1574-03.2004
 49. Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M, Mori K, Kageyama R. Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in developing and adult brains. *J Neurosci*. 2010;30:3489-98. doi:10.1523/JNEUROSCI.4987-09.2010
 50. El Bejjani R, Hammarlund M. Notch Signaling Inhibits Axon Regeneration. *Neuron*. 2012;73:268-278. doi:10.1016/j.neuron.2011.11.017
 51. Lai K, Kaspar BK, Gage FH, Schaffer D V. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo. *Nat Neurosci*. 2002;6:21-27. doi:10.1038/nn983
 52. Xi G, Best B, Mania-Farnell B, James CD, Tomita T. Therapeutic Potential for Bone Morphogenetic Protein 4 in Human Malignant Glioma. *Neoplasia*. 2017;19:261-270. doi:10.1016/j.neo.2017.01.006
 53. Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron*. 2000;28:713-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163261>
 54. Guillemot F, Zimmer C. From cradle to grave: the multiple roles of fibroblast growth factors in neural development. *Neuron*. 2011;71:574-88. doi:10.1016/j.neuron.2011.08.002
 55. Silva-Vargas V, Crouch EE, Doetsch F. Adult neural stem cells and their niche: a dynamic duo during homeostasis, regeneration, and

- aging. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23:935-942. doi:10.1016/j.conb.2013.09.004
56. Raballo R, Rhee J, Lyn-Cook R, Leckman JF, Schwartz ML, Vaccarino FM. Basic fibroblast growth factor (Fgf2) is necessary for cell proliferation and neurogenesis in the developing cerebral cortex. *J Neurosci.* 2000;20:5012-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864959>
57. Jordan PM, Ojeda LD, Thonhoff JR, Gao J, Boehning D, Yu Y, et al. Generation of spinal motor neurons from human fetal brain-derived neural stem cells: role of basic fibroblast growth factor. *J Neurosci Res.* 2009;87:318-32. doi:10.1002/jnr.21856
58. Elizalde C, Campa VM, Caro M, Schlangen K, Aransay AM, Vivanco M dM, et al. Distinct roles for Wnt-4 and Wnt-11 during retinoic acid-induced neuronal differentiation. *Stem Cells.* 2011;29:141-53. doi:10.1002/stem.562
59. Wang C, Zhang M, Sun C, Cai Y, You Y, Huang L, et al. Sustained increase in adult neurogenesis in the rat hippocampal dentate gyrus after transient brain ischemia. *Neurosci Lett.* 2011;488:70-75. doi:10.1016/j.neulet.2010.10.079
60. Fallon J, Reid S, Kinyamu R, Opole I, Opole R, Baratta J, et al. In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:14686-91. doi:10.1073/pnas.97.26.14686
61. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med.* 2002;8:963-970. doi:10.1038/nm747
62. Seidenfaden R, Desoeuvre A, Bosio A, Virard I, Cremer H. Glial conversion of SVZ-derived committed neuronal precursors after ectopic grafting into the adult brain. *Mol Cell Neurosci.* 2006;32:187-98. doi:10.1016/j.mcn.2006.04.003
63. Cao Q, Zhang YP, Howard RM, Walters WM, Tsoulfas P, Whittmore SR. Pluripotent Stem Cells Engrafted into the Normal or Lesioned Adult Rat Spinal Cord Are Restricted to a Glial Lineage. *Exp Neurol.* 2001;167:48-58. doi:10.1006/exnr.2000.7536
64. Lane MA, Lepore AC, Fischer I. Improving the therapeutic efficacy of neural progenitor cell transplantation following spinal cord injury. *Expert Rev Neurother.* 2017;17:433-440. doi:10.1080/14737175.2017.1270206
65. Mligiliche NL, Xu Y, Matsumoto N, Idel C. Survival of neural progenitor cells from the subventricular zone of the adult rat after transplantation into the host spinal cord of the same strain of adult rat. *Anat Sci Int.* 2005;80:229-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333919>
66. Fawcett JW, Asher RA. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull.* 1999;49:377-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10483914>
67. Kawano H, Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Yoshioka N, Li HP, Kawamura K, et al. Role of the lesion scar in the response to damage and repair of the central nervous system. *Cell Tissue Res.* 2012;349:169-80. doi:10.1007/s00441-012-1336-5
68. Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH, Polito A, Ostenfeld T, Svendsen CN, et al. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice. *Neuron.* 1999;23:297-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399936>
69. Avram S, Shaposhnikov S, Buiu C, Mernea M. Chondroitin Sulfate Proteoglycans: Structure-Function Relationship with Implication in Neural Development and Brain Disorders. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-11. doi:10.1155/2014/642798
70. Liu L, Rudin M, Kozlova EN. Glial cell proliferation in the spinal cord after dorsal rhizotomy or sciatic nerve transection in the adult rat. *Exp brain Res.* 2000;131:64-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759172>

71. Buffo A, Rite I, Tripathi P, Lepier A, Colak D, Horn A-P, et al. Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:3581-6. doi:10.1073/pnas.0709002105
72. Rhodes KE, Moon LDF, Fawcett JW. Inhibiting cell proliferation during formation of the glial scar: effects on axon regeneration in the CNS. *Neuroscience*. 2003;120:41-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849739>
73. Benarroch EE. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology*. 2013;81:1079-1088. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a577
74. Kroehne V, Freudenreich D, Hans S, Kaslin J, Brand M. Regeneration of the adult zebrafish brain from neurogenic radial glia-type progenitors. *Development*. 2011;138: 4831-41. doi:10.1242/dev.072587