

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neurogénesis en el animal adulto: del estado fisiológico a la lesión o enfermedad

*López Tendilla, L. C.,¹ Mosqueda Cabrera, M. Á.,¹ Arzate Vázquez, D. M.*²*

RESUMEN

Hasta hace seis décadas, se creía que el nacimiento de las neuronas que constituyen el sistema nervioso solo ocurría durante el desarrollo embrionario. El estudio de la neurogénesis en el adulto es fundamental para desarrollar estrategias que permitan recuperar las poblaciones neuronales perdidas después de una lesión o en el curso de las enfermedades neurodegenerativas. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica del conocimiento actual acerca de la capacidad neurogénica del encéfalo adulto de diferentes especies animales en condiciones fisiológicas y en situaciones de lesión o enfermedad, haciendo hincapié en la influencia de la inflamación sobre la regeneración del sistema nervioso en el animal adulto. La neuroinflamación tiene efectos negativos sobre las células nerviosas; sin embargo, en los casos en que no pueda ser eliminada, la modulación de la microglía y otras células inflamatorias puede ser una alternativa para conseguir efectos benéficos.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas; microglía; neurogénesis; neuroinflamación; regeneración.

ABSTRACT

Six decades ago it was believed that neurons of the nervous system were only born during embryonic development. The study of adult neurogenesis is essential to develop strategies focused on specific neuronal regeneration after a lesion or in the course of neurodegenerative diseases in which an inflammatory state is established. The aim of this review was to compile and discuss on the current knowledge of adult

1 Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco. Departamento El Hombre y su Ambiente. División de Ciencias Biológicas y de la Salud; Ciudad de México, México.

2 Instituto Cajal-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo; Madrid, España.

* Autora para correspondencia: Tel. +34 915 85 47 34; dulce.arzate@cajal.csic.es/arvaz.dm@gmail.com

neurogenesis in normal and injury or disease conditions, and the influence of inflammation on the regeneration of the nervous system in the adult animal. There is evidence that neurogenesis exists in several animal species, but its extent and its rate vary greatly between them. Neuroinflammation has negative effects on neuronal integrity and survival; however, the modulation of the microglia and other inflammatory cells during neuronal regeneration processes has been proven to produce beneficial effects.

Keywords: microglia; neurodegenerative diseases; neurogenesis; neuroinflammation; regeneration.

INTRODUCCIÓN

La neurogénesis en el adulto es el proceso mediante el cual se generan neuronas nuevas que pueden integrarse a los circuitos neuronales preexistentes (Kempermann, 2006). Este descubrimiento ocurrió a partir de las observaciones de Joseph Altman en 1960, quien identificó células nuevas usando timidina radiactiva (timidina-3H) (Altman y Das, 1965, 1966; revisado en: Acevedo-Triana, 2014). Las células marcadas tenían una morfología parecida a las neuronas en el bulbo olfatorio (BO) y en el hipocampo de ratas y gatos (Colucci-D'Amato, Bonavita, & Di Porzio, 2006; Gould, 2007); sin embargo, en ese momento no se contaba con métodos que demostraran fehacientemente que las células marcadas eran neuronas (Acevedo-Triana, 2014). Posteriormente, en 1984, Michael Kaplan replicó los estudios de Altman (Kaplan y Hinds, 1977; revisado en: Acevedo-Triana, 2014), pero introduciendo técnicas de microscopía electrónica, demostrando que las células marcadas sí eran neuronas (Colucci-D'Amato *et al.*, 2006). Actualmente, se acepta que la neurogénesis del sistema nervioso central (SNC) contribuye a la generación de neuronas nuevas, tanto en la homeostasis como en estados patológicos (Gutiérrez *et al.*, 2011), aunque en mamíferos es un proceso limitado (Kempermann, Wiskott, & Gage, 2004). El descubrimiento de la neurogénesis en el encéfalo adulto es fundamental para comprender el funcionamiento del sistema nervioso (SN) y posiblemente desarrollar estrategias de reemplazo neuronal, que permitan recuperar las poblaciones celulares perdidas en diversos procesos neurodegenerativos. Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un

grupo heterogéneo de afecciones del SNC (Pavón & Lorigados, 2019). De los 50 millones de personas que viven con demencia en el mundo, dos tercios sufren la enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que el resto tienen demencia vascular, demencia mixta, demencia con cuerpos de Lewy o degeneración frontotemporal (DFT). Todas estas enfermedades causan daños irreparables en las células cerebrales y es posible que esa comunidad aumente a 152 millones de personas para el año 2050 (Informe Mundial sobre el Alzheimer, 2018).

Los procesos neurodegenerativos se han asociado a estados de inflamación (Al-Onaizi *et al.*, 2020). La neuroinflamación implica una respuesta coordinada entre la microglía y las células del SNC (astrocitos y células inmunitarias periféricas) (DiSabato, Quan, & Godbout, 2016) como consecuencia de una lesión, una infección o un proceso neurodegenerativo (Pacheco *et al.*, 2012; revisado en: Fernández, 2017). Cuando el proceso no está debidamente regulado provoca una neuroinflamación crónica y neurodegeneración; por ejemplo, la EA, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la esclerosis múltiple (EM) (Mammanna *et al.*, 2018). Algunos estudios realizados en mamíferos, principalmente en ratas, demuestran que la inflamación cerebral inhibe la formación de neuronas nuevas (Ekdahl *et al.*, 2003). Sin embargo, en otro estudio se argumenta que la respuesta celular de la microglía es diferente dependiendo del sitio de la lesión, ya que los genes de activación y regulación inmunitaria varían entre distintas regiones del encéfalo. Además, se ha reportado que la microglía tipo M1 (proinflamatoria) y la de tipo M2 (antiinflamatoria) ayudan a la proliferación de células progenitoras de oligodendrocitos y a la diferenciación de oligodendrocitos, a través de la secreción de activina-A, respectivamente (Adams & Gallo, 2018). Estudios llevados a cabo en pez cebra han demostrado que la inflamación aguda ocasionada por una lesión puede promover la regeneración del SNC, proporcionando señales para el inicio de la proliferación y la neurogénesis regenerativa (Kyritsis *et al.*, 2012). Se ha sugerido que la inflamación tiene un papel dual, por lo que nuestro objetivo consistió en realizar una revisión bibliográfica del conocimiento actual sobre el potencial neurogénico del encéfalo adulto y la influencia de la inflamación en la regeneración del SN.

1. Neurogénesis en el encéfalo adulto

De manera general podemos decir que el SN tiene dos clases de células: células nerviosas (neuronas) y células gliales (glía) (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2000). Anteriormente, se consideraba que la regeneración del SN durante la vida adulta no era posible; sin embargo, gracias a los estudios de diversos autores se descubrió que el encéfalo es capaz de generar neuronas nuevas que pueden integrarse a los circuitos neuronales preexistentes (Kempermann, 2006). Estos estudios se iniciaron a partir de las observaciones de Joseph Altman y su grupo de investigación en 1960, quienes identificaron células nuevas en el BO y en el hipocampo de ratas y gatos usando timidina radiactiva, las cuales aparentemente tenían morfología neuronal (Acevedo-Triana, 2014). Años más tarde, Kaplan y Hinds, mediante autorradiografía de cortes de cerebro de ratas adultas, demostraron que las células marcadas eran neuronas con dendritas, axones y sinapsis distinguibles (Kaplan y Hinds, 1977; revisado en: Owji & Shoja, 2020). Posteriormente, Nottebohm y Goldman administraron timidina tritiada a canarios, marcando un número considerable de neuronas y neuroglía en la región del centro vocal superior del canto (HVC) (Goldman y Nottebohm, 1983; revisado en: Owji & Shoja, 2020).

La generación de una neurona nueva, que se denomina neurogénesis adulta, es un proceso complejo, que implica la existencia de células troncales neurales (CTN) de naturaleza glial y ocurre principalmente en la zona subgranular (ZSG) del hipocampo y la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales, aunque también en la eminencia media del hipotálamo, se han identificado algunos tanicitos con propiedades de células progenitoras neurales (CPN), las cuales migran al parénquima hipotalámico y pueden diferenciarse en neuronas funcionales (Docampo-Seara *et al.*, 2020; Kempermann *et al.*, 2004; Xu *et al.*, 2005). En los primeros dos sistemas (ZSG y ZSV), las CTN, denominadas células tipo I (o tipo B), son células gliales con una baja tasa de proliferación; las células de tipo II (tipo C o progenitores de amplificación transitoria) son altamente proliferativas (Kempermann *et al.*, 2004); mientras que las células tipo III (o tipo A) son neuroblastos migrantes con baja actividad proliferativa (Navarro-Quiroz *et al.*, 2018), que madurarán en neuronas nuevas funcionales. En el hipotálamo, los tanicitos expresan marcadores de CTN, como nestina (Lee *et al.*, 2012), y se agrupan en dos tipos:

tanicitos α y tanicitos β . Los tanicitos α proyectan al núcleo dorsomedial (DMH) y al núcleo ventromedial (VMH), mientras que los tanicitos β proyectan al núcleo arcuato ventromedial y a la eminencia media (Uriarte, 2020).

Se ha sugerido que la neurogénesis posnatal generalizada en vertebrados no-mamíferos puede estar relacionada con el crecimiento del encéfalo en respuesta al crecimiento de los sistemas sensoriales. Los peces, anfibios y reptiles recién nacidos son considerablemente pequeños y su SNC necesita adaptarse a un cambio corporal considerable y al aumento de la información sensorial; por ello, es probable que en estos organismos la neurogénesis posnatal se deba a la necesidad de aumentar la capacidad de procesamiento del SNC para incrementar la aferencia sensorial primaria; mientras que en los mamíferos la neurogénesis es limitada, pues sus sistemas sensoriales están completamente desarrollados, en términos de número de receptores sensoriales, poco después del nacimiento (Kaslin, Ganz, & Brand, 2008).

Se ha reportado proliferación posnatal y neurogénesis en varias áreas del encéfalo adulto de reptiles, como en el BO, el cuerpo estriado, la cresta dorsoventricular, la corteza, el núcleo esférico —en lagartijas, pero no en tortugas— y el cerebelo (López-García *et al.*, 1988; García-Verdugo *et al.*, 1989; Pérez-Sánchez *et al.*, 1989; Marchioro *et al.*, 2005; revisado en: Kaslin *et al.*, 2008). Los tipos celulares encontrados en la zona ventricular (ZV) de reptiles y aves son el A, el B y el E. Las células tipo A o células migratorias experimentan cambios morfológicos al migrar hacia su lugar de destino (indicativo de maduración neuronal). Mientras que las células tipo B o glía radial, y las células tipo E (ependimocitos) son progenitores multipotenciales de diversos tipos celulares, incluyendo las neuronas (García-Verdugo *et al.*, 1986; revisado en: Delgado, 2008).

2. Principales regiones neurogénicas en el encéfalo adulto: bulbo olfatorio, hipocampo e hipotálamo

El BO tiene la capacidad de incorporar neuronas nuevas generadas, a partir de CTN localizadas en las paredes de los ventrículos laterales, en la ZSV, aunque un estudio reciente también ha identificado CTN residentes del BO (Defterali *et al.*, 2021). Las neuronas nuevas inmaduras provenientes de la ZSV migran a través de una vía tangencial, denominada vía migratoria rostral (VMR), hacia el BO. Una vez

en el BO, se diferencian en neuronas granulares y periglomerulares. Las neuronas que se integran constantemente al BO, se incorporan a circuitos olfatorios previamente establecidos o están relacionadas con la inducción, facilitación y generación de circuitos olfatorios nuevos estimulados por alguna conducta en particular, como puede ser la búsqueda de comida, el cuidado de las crías o la selección de la pareja (Paredes & Corona, 2011).

El hipocampo es una estructura del sistema límbico que participa en el procesamiento de la memoria y en procesos de aprendizaje. La generación de neuronas nuevas se lleva a cabo específicamente en el giro dentado (GD); dichas neuronas se derivan de las CTN que se localizan en la ZSG. Dado que el hipocampo es una estructura esencial con funciones como aumentar la resiliencia frente al estrés, mejorar la separación de patrones y la formación de la memoria de tipo espacial y emocional, se ha considerado que la neurogénesis hipocámpal tiene un papel importante en la formación y regulación de conductas emotivas y de aprendizaje (Ramírez-Rodríguez *et al.*, 2013; Sung *et al.*, 2020) y un mejor estado antidepresivo (Santarelli *et al.*, 2003; revisado en: Wang *et al.*, 2020).

Otra zona del encéfalo adulto en la que se ha registrado neurogénesis, es el hipotálamo. Estudios recientes han demostrado que se integran neuronas nuevas a la eminencia media y al núcleo arcuato en animales adultos. Este proceso parece depender del estado metabólico y nutricional (Navarro-Quiroz *et al.*, 2018). Mediante la determinación de la proliferación celular en el hipotálamo de ratón, a través del marcaje con 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU) en ratones posnatales y adultos, se observó la presencia de células BrdU positivas en la base del tercer ventrículo de la eminencia media y se describió que la tasa de neurogénesis en esta región es alrededor de cinco veces mayor que la observada en otras regiones hipotalámicas (Lee *et al.*, 2012).

En seres humanos, un estudio realizado *post mortem* en pacientes con cáncer, se encontró que la neurogénesis continúa durante la edad adulta en la circunvolución dentada del hipocampo (Eriksson *et al.*, 1998). De hecho, se acepta que en humanos también se encuentran activos los nichos neurogénicos del hipocampo y la ZSV, aunque aún no está claro si la actividad neurogénica persiste en la edad adulta (Moreno-Jiménez *et al.*, 2021) o se pierde a edades tempranas (Sorrells *et al.*, 2018), lo cual parece depender de los métodos de preservación del

tejido y de inmunomarcaje de neuronas nuevas que han usado los diferentes grupos de investigación.

3. Potencial neurogénico en otras estructuras del encéfalo adulto

Existe debate entre la comunidad científica acerca de la presencia de neurogénesis en otras estructuras del encéfalo, como la amígdala, el estriado y la sustancia nigra. En la mayoría de los casos ha sido inducida por diversos factores no-fisiológicos, como lesiones, estrés o enfermedades que causan pérdida neuronal (Navarro-Quiroz *et al.*, 2018); y algunos estudios sugieren que las neuronas nuevas surgen de la migración de CTN y CPN que se originan típicamente en la ZSV (Jurkowski *et al.*, 2020). Sin embargo, otros estudios argumentan que en dichas estructuras ocurre un recambio a baja escala pero constante, debido a la presencia de grupos de CPN dentro de estas zonas que repueblan los circuitos neuronales locales, y que una falla en este proceso puede estar asociada al surgimiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson (Albright *et al.*, 2016; Jurkowski *et al.*, 2020). También, se han encontrado neuronas nuevas en la amígdala, la corteza piriforme y la corteza temporal de primates no-humanos; la amígdala y el hipotálamo de hembras de ratones de campo; y el núcleo del vago en ratas (Arzate & Covarrubias, 2020).

4. Neuroinflamación: aspectos generales

El SNC es un órgano “inmunoprivilegiado”, ya que cuenta con numerosas poblaciones de células mieloides y barreras defensivas, como las meninges (Martínez-Tapia *et al.*, 2018). En el encéfalo sano, la microglía está presente en un estado de reposo reaccionando rápidamente a alteraciones microambientales, cambiando su morfología y ejerciendo funciones como la fagocitosis y la secreción de mediadores inflamatorios (Russo, Barlati, & Bosetti, 2011). La neuroinflamación es un proceso inflamatorio dentro de la médula espinal o el encéfalo y está coordinado entre la microglía y otras células del SNC, como los astrocitos, las células endoteliales y las células inmunitarias periféricas, lo que involucra una gran producción de factores inmunológicos, como citocinas o quimiocinas (Cuadro I). También, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés Reactive Oxygen Species), que, de no ser controladas, promueven daño neuronal (DiSabato *et al.*, 2016; Martínez-Tapia *et al.*, 2018). En este sentido, se ha reportado que los procesos crónicos

inflamatorios conducen al desarrollo o progresión de enfermedades neurodegenerativas, como EA, EP, enfermedad de Huntington y EM (Sochocka, Diniz, & Leszek, 2017; Russo *et al.*, 2011). El proceso neuroinflamatorio ocurre como respuesta a daños celulares y tisulares provocados por diferentes factores, como infecciones por microorganismos, lesiones, isquemia, entre otros (Yilmaz *et al.*, 2019). Se sabe también que la neuroinflamación participa en la fisiopatología de la lesión cerebral secundaria, pero también en la reparación neuronal después de la isquemia cerebral al aumentar las citocinas proinflamatorias, la apoptosis neuronal, la neurogénesis y la neuroplasticidad (Jeon *et al.*, 2011; revisado en: Wang *et al.*, 2020). Las reacciones inflamatorias adecuadas facilitan la reparación, el recambio y la adaptación de los tejidos. Una reacción inflamatoria moderada conduce a la inhibición del sangrado resultante de un traumatismo y a la eliminación de tejidos necróticos, exotoxinas y endotoxinas (Sochocka *et al.*, 2017).

La activación de las células gliales desempeña funciones importantes en el desarrollo, el mantenimiento de la homeóstasis y la resolución de procesos neuroinflamatorios (Adams & Gallo, 2018). En respuesta a una lesión o invasión de patógenos, las células de la microglía —conocidas como los macrófagos del encéfalo— se transforman en microglía fagocítica activa; después migran y se acumulan en el sitio de la lesión, a través de un proceso conocido como quimiotaxis. La fagocitosis microglial puede necesitar diferentes tipos de receptores para iniciar esta función, como los receptores tipo Toll (TLR) con alta afinidad para unirse a patógenos microbianos extraños; el receptor activador expresado en células mieloides 2 (TREM-2), que reconoce sustancias celulares apoptóticas; receptores del complemento; receptores captadores (SR); el receptor pirimidinérgico P2Y6 (P2RY6); el complejo de antígenos de macrófagos 2 (MAC-2); el receptor de manosa; y el receptor de proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP). Estos receptores participan en la eliminación de células muertas en lesiones cerebrales, tanto agudas como crónicas (Fu *et al.*, 2014). Los macrófagos (y la microglía) son células extremadamente plásticas que pueden cambiar rápidamente su perfil funcional, a través de un proceso definido como polarización; de esta manera, se clasifican en proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios o resolutivos (M2). Los tipo M1 se caracterizan por su capacidad

para eliminar patógenos, presentar antígenos a los linfocitos T, para el inicio de respuestas adaptativas y producir niveles elevados de citocinas proinflamatorias; mientras que los de tipo M2 permiten la resolución de la inflamación y la reparación de tejidos (Viola *et al.*, 2019). Las citocinas modulan la diferenciación, activación, muerte y proliferación celular (López-Bojórquez, 2004). Algunas citocinas proinflamatorias (Cuadro I) influyen en la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), que promueve la expresión de una gran variedad de genes implicados en la inflamación, así como de citocinas, quimiocinas o enzimas proinflamatorias; por ejemplo, IL-1, IL-8, TNF- α , IFN γ , iNOS (Guijarro & Égido, 2002). Por otra parte, en la resolución de la inflamación por citocinas antiinflamatorias se encuentra involucrada la IL-10 y su receptor (IL-10R) perteneciente a los receptores tirosina cinasa, que, a través de la enzima JAK2 y la activación y fosforilación de las STAT3, disminuyen la respuesta inmunológica. Mientras que el Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β) produce la activación de las SMAD, que modulan la expresión génica de citocinas proinflamatorias, lo que culmina en la disminución del proceso inflamatorio. Los endocannabinoides también ayudan al control del proceso inflamatorio disminuyendo la migración de las células dendríticas, a través del receptor CB2 (Cervantes-Villagrana, Cervantes-Villagrana, & Presno-Bernal, 2014).

Se ha descrito que el perfil funcional al que se polarizan los macrófagos, se encuentra relacionado con el metabolismo energético y que la modulación de las vías metabólicas puede polarizar a los macrófagos hacia funciones prorregerativas, y con ello prevenir los efectos nocivos de la microglía activada durante el proceso inflamatorio (Fumagalli *et al.*, 2018).

Posteriormente a una lesión o enfermedad cerebral, los astrocitos sufren una transformación, proceso al que se le conoce como “astroglisis reactiva”, del cual se han descrito tres grados de severidad: leve o moderada, severa difusa y severa con formación de cicatriz glial compacta. La activación microglial por lipopolisacárido (LPS) produce astrocitos reactivos A1, mientras que la activación por isquemia ocasiona astrocitos reactivos A2. Los de tipo A1 regulan positivamente muchos genes que son destructivos para las sinapsis y muestran una reducción en su capacidad fagocítica; por el contrario, los de tipo A2 regulan positivamente factores neurotró-

ficos y promueven la recuperación y reparación del SNC (Liddelow *et al.*, 2017; Guillamón-Vivancos, Gómez-Pinedo, & Matías-Guiu, 2015). Liddelow *et al.* (2017) demostraron que se requiere microglía activada para inducir astrocitos reactivos A1, principalmente, a través de la señalización de la interleucina 1- α (IL-1 α), el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y el componente 1 del complemento (C1Q). Y sugieren que los astrocitos A1 secretan una toxina que mata rápidamente solo a un subconjunto de neuronas del SNC y de oligodendrocitos maduros, pero no a otros tipos celulares del SNC. Sin embargo, los astrocitos reactivos también pueden ejercer funciones benéficas; por ejemplo, protegen las células del SNC captando glutamato potencial-

mente excitotóxico, degradan péptido β -amiloide (β A), facilitan la reparación de la barrera hemoencefálica y protegen frente a la infiltración de células inflamatorias y agentes infecciosos (Guillamón-Vivancos *et al.*, 2015). Además, los astrocitos reactivos forman una barrera física, que limita la entrada de células inmunes periféricas y, por lo tanto, restringe el tamaño de la lesión (Linnerbauer & Rothhammer, 2020). Además, las células microgliales regulan el destino de los neuroblastos en nichos neurogénicos adultos (Mosser *et al.*, 2017), lo que confirma que las células responsables de la inflamación en el encéfalo no siempre son perjudiciales y pueden tener efectos protectores.

CUADRO I. Moléculas que inducen un estado proinflamatorio (fenotipo M1) o antiinflamatorio (fenotipo M2) en células gliales y macrófagos

NEUROINFLAMACIÓN	
Estado proinflamatorio (M1)	Estado antiinflamatorio (M2)
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácidos excitatorios • Especies reactivas de oxígeno (ROS) • Factor de Necrosis Tumoral-α (TNF-α) <ul style="list-style-type: none"> • Interferón gamma (INF-γ) <ul style="list-style-type: none"> • Interleucina-8 (IL-8) • Interleucina-1 beta (IL-1β) <ul style="list-style-type: none"> • Interleucina-6 (IL-6) • Interleucina-12 (IL-12) • Interleucina-23 (IL-23) • Lipopolisacárido periférico (LPS) <ul style="list-style-type: none"> • Óxido nítrico (NO) • Óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Endocannabinoides • Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) • Factor Neutrónico Derivado de Células Gliales (GDNF) <ul style="list-style-type: none"> • Factor Neutrónico Derivado del Cerebro (BDNF) <ul style="list-style-type: none"> • Interleucina-4 (IL-4) • Interleucina-10 (IL-10) • Interleucina-13 (IL-13) <ul style="list-style-type: none"> • Neurotrofinas

Fuente: Martínez-Tapia *et al.*, 2018; Sochocka *et al.*, 2017; Russo *et al.*, 2011; DiSabato *et al.*, 2016; Viola *et al.*, 2019; Mammana *et al.*, 2018; Cao *et al.*, 2020.

5. Procesos inflamatorios en el encéfalo adulto: de la lesión a la enfermedad neurodegenerativa

La inflamación se asocia con el envejecimiento normal y con enfermedades neurodegenerativas. El envejecimiento desplaza progresivamente al encéfalo hacia un estado neuroinflamatorio leve y altera la actividad microglial, que adopta un fenotipo neurodestructivo proinflamatorio. Una microglía envejecida expresa niveles más altos de citocinas proinflamatorias neurotóxicas, como interleucina 1- β (IL-1 β), interleucina (IL-16) y TNF- α , que han demostrado afectar la neurogénesis (Al-Onaizi *et al.*, 2020; Russo *et al.*, 2011).

Las enfermedades neurodegenerativas crónicas se definen como enfermedades hereditarias, esporádicas y de plegamiento incorrecto de proteínas, que generalmente se caracterizan también por el deterioro de las funciones cognitivas; en particular, el aprendizaje y la memoria (Sochocka *et al.*, 2017). Tienen diferentes impactos en el mantenimiento, la proliferación, la supervivencia y la integración funcional de las CTN. En estos trastornos neurodegenerativos se ha reportado una alteración o desregulación en la neurogénesis, lo que puede traer como consecuencia una capacidad de regeneración disminuida (Sung *et al.*, 2020).

Las células de la microglía se activan en varias enfermedades, como la EM, la demencia en el SIDA, la EP y la EA (Snell, 2007). La EA es la causa más común de demencia, en la cual las principales características neuropatológicas son la acumulación del péptido β A, la pérdida sináptica y la neurodegeneración. Como ya se mencionó, los macrófagos y la microglía pueden cambiar su perfil funcional; en la EA, la microglía M1 promueve la eliminación de β A, a través de la liberación de factores citotóxicos, y la de tipo M2 promueve la fagocitosis de esos péptidos evitando su acumulación (Mammana *et al.*, 2018). Se cree que la activación microglial y astrocítica, y, por ende, la liberación de mediadores proinflamatorios, favorecen la enfermedad, ya que tanto astrocitos como microglía activados se encuentran en abundancia cerca de las neuronas y las placas de deposición de β A (Rubio & Morillas, 2014). Hallazgos en el encéfalo *post mortem* de pacientes con EA apoyan el papel de la inflamación en la patogenia de los trastornos neurodegenerativos, mientras que estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos tiene un efecto protector y reduce significativamente el riesgo de desarrollar la EA (Russo *et al.*, 2011).

La EM se caracteriza por la aparición de focos de desmielinización en la sustancia blanca del SNC; por lo general comienzan en el nervio óptico, la médula espinal o el cerebelo. Las vainas de mielina se degeneran y las células microgliales eliminan la mielina dificultando la conducción de los impulsos nerviosos en los axones. Asimismo, los astrocitos proliferan formando una cicatriz glial (Snell, 2007). En dicha enfermedad, la activación de la microglía precede a una infiltración masiva de células inmunes y al proceso de desmielinización (por M1); posteriormente ocurre una remielinización (por M2), pero al estar activada la microglía se aumenta la producción de diversos factores proinflamatorios y, como consecuencia, se exacerban los síntomas de la enfermedad (Mammana *et al.*, 2018). Como ya se ha mencionado, la microglía y los macrófagos activados liberan moléculas proinflamatorias que influyen en la progresión de la enfermedad, como la quimiocina CCL-2 y el TNF- α , que afectan la integridad de la barrera hematoencefálica e inducen apoptosis en las neuronas, respectivamente (Cuevas-García, 2017).

La EP afecta los ganglios basales (núcleos grises de la base del encéfalo) y causa degeneración

de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc), dando lugar a síntomas motores, como temblor durante el reposo, rigidez muscular, hipocinesia y bradicinesia. En pacientes con EP, se ha observado un incremento significativo de los marcadores de neuroinflamación en las regiones del puente, los ganglios basales, el estriado y las cortezas frontal y temporal; estudios *post mortem* en cerebros de pacientes con EP, han revelado cambios morfológicos en la microglía y sobreexpresión de las proteínas proinflamatorias, como HLA-DR, ciclooxigenasa (COX) y sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). En esta enfermedad se ha descrito la presencia de microglía activada en la SNpc, la cual puede inducir efectos neurotóxicos significativos por exceso de producción de factores citotóxicos, como IL-1 β , TNF- α , IL-6 y óxido nítrico (ON) (Pavón & Lorigados, 2019). Sin embargo, no está claro si la inflamación es la causante de la neurodegeneración o es una respuesta al daño celular.

Los efectos de la inflamación cerebral sobre la neurogénesis en diversos trastornos del SNC han sido objeto de intensa investigación en los últimos años. Se ha sugerido que la microglía activada en entornos inflamatorios puede inhibir la neurogénesis (Butovsky *et al.*, 2006; revisado en: Russo *et al.*, 2011). La inflamación inducida por LPS bacteriano (Batista *et al.*, 2019) o por una lesión cerebral tiene su origen en la activación de la microglía, que contribuye a la disfunción de las CTN y, como consecuencia, altera significativamente el proceso neurogénico (Ekdahl *et al.*, 2003; Monje, Toda, & Palmer, 2003). No obstante, durante el proceso inflamatorio se produce la síntesis de glucocorticoides, lo que atenúa la señalización proinflamatoria siendo reemplazada por un perfil inmunorregulador de citocinas (Carpentier & Palmer, 2009). Las citocinas, como TGF- β , IL-4, IL-10, Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF) y Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF) tienen propiedades antiinflamatorias, protectoras de tejidos, y actúan sobre numerosas células para controlar su estado inflamatorio (Carpentier & Palmer, 2009; Linnerbauer & Rothhammer, 2020).

6. Comparación funcional del potencial de regeneración entre especies pertenecientes a distintas Clases animales

La neurogénesis funcional adulta se conserva tanto en invertebrados (crustáceos, insectos) como

vertebrados (peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos). Sin embargo, el número de nichos neurogénicos, la tasa de proliferación de las CTN y las CPN, la migración y la diferenciación de las neuronas nuevas difieren según la especie, el tamaño del encéfalo y la esperanza de vida (Ghaddar *et al.*, 2021). Según Kempermann *et al.* (2004), la eficiencia del proceso neurogénico en animales adultos disminuyó al aumentar la complejidad del encéfalo; por ejemplo, los lagartos pueden regenerar partes enteras del encéfalo, mientras que la neurogénesis en los mamíferos adultos se limita a unas pocas regiones. La presencia de áreas neurogénicas en el encéfalo adulto de anuros, reptiles y aves no parece directamente proporcional al grado de capacidad de regeneración que exhibe cada especie. Los peces teleósteos cuentan con altas capacidades regenerativas en estructuras como el cerebelo, la médula espinal y la retina, donde la neurogénesis se asocia con la regeneración y se produce una recuperación funcional significativa. Pero en el caso de los anfibios, la neurogénesis parece ocurrir tanto en urodelos como en anuros en ciertas áreas del encéfalo, mientras que la regeneración en estos organismos no ocurre espontáneamente en los anuros adultos ni en el encéfalo ni en la médula espinal (Ferretti, 2011).

El ambiente es un factor que influye sobre los niveles de neurogénesis. Se ha reportado que ratas expuestas a ambientes enriquecidos generan un mayor número de neuronas y desarrollan un mejor aprendizaje en tareas de memoria espacial; por ejemplo, en la prueba de laberinto acuático

(Nilsson *et al.*, 1999). Un estudio realizado en carboneros cabecinegros adultos *Parus atricapillus* mostró que se integraron neuronas nuevas al complejo hipocampal de las aves cautivas, pero a niveles muy por debajo de ejemplares en estado silvestre, lo que apoya la postura de que hay mayor neurogénesis ante mayores retos medioambientales (Barnea & Nottebohm, 1994). De la misma manera, se encontraron niveles altos de neurogénesis en el GD de ratones leonados (*Apodemus flavicollis*) adultos que recorren grandes territorios; en ardillas con territorios pequeños y un solo lugar de almacenamiento de alimentos, se observó una tasa de proliferación más baja en comparación con aquellas que contaban con múltiples lugares de almacenamiento y territorios más grandes. Sin embargo, también se ha documentado que las tasas de proliferación no se ven condicionadas por el entorno en el que se desarrollan las distintas especies, ya que en estudios realizados en murciélagos se ha observado que carecen de neurogénesis en el GD; no obstante, muestran una memoria espacial precisa para sus fuentes de alimento, tanto en la naturaleza como en el laboratorio (Amrein & Lipp, 2008). Asimismo, la capacidad neurogénica y regenerativa que tiene un animal adulto después de una lesión también es distinta, de acuerdo con la Clase a la que pertenece (Kaslin *et al.*, 2008). La breve descripción de las evidencias en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos que se hace a continuación, se resume en el Cuadro II y se ilustra en la Figura 1.

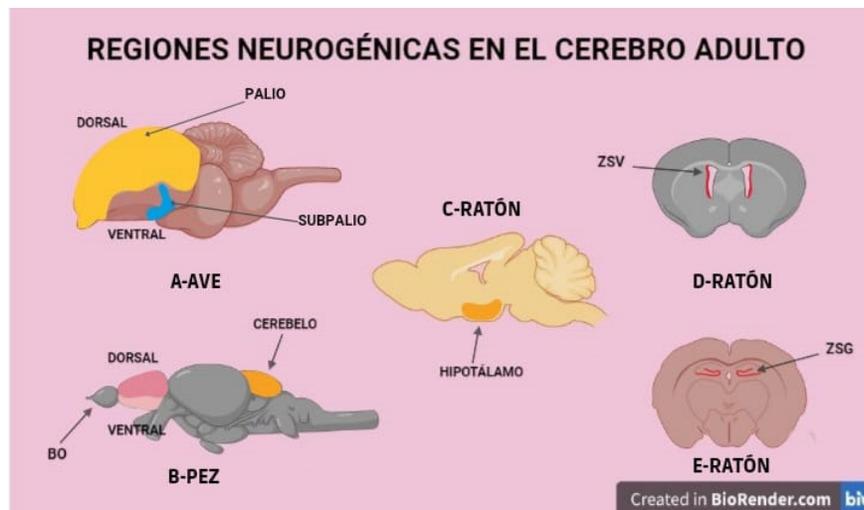
CUADRO II. Regiones neurogénicas presentes en diferentes Clases de animales vertebrados

Estructura/ * Nivel de regeneración	Clase animal				
	Peces teleósteos ***	Anfibios ***	Reptiles **	Aves **	Mamíferos *
BO	+	-	+	-	+
Telencéfalo ventral/subpalio/ZSV	+	+	+	+	+
Telencéfalo dorsal/palio medial/ hipocampo	+	+	+	+	+
Tálamo/epitálamo	+	+	-	-	-
Hipotálamo	+	+	-	+/-	+
Complejo vagal	+	-	-	-	+
Amígdala	-	-	-	-	+
Cuerpo estriado/sustancia nigra	-	-	+	-	+/-
Cerebelo	+	+	+	-	-
Médula espinal	+	+	-	-	+/-
Región preóptica	+	+	-	-	-
Pretectum	+	-	-	-	-
Tectum	+	+	-	-	-

Nota: + = Regiones con neurogénesis adulta documentada; +/- = Regiones donde la neurogénesis adulta se ha informado ocasionalmente; - = Regiones que carecen de información; *** = Regeneración alta; ** = Regeneración media; * = Regeneración baja.

Fuente: Kaslin *et al.*, 2008.

Figura 1. Regiones neurogénicas/proliferativas presentes en diferentes Clases animales: A) Telencéfalo ventral y dorsal del encéfalo de un ave; B) Telencéfalo ventral y dorsal, bulbo olfatorio (BO) y cerebelo del encéfalo del pez cebra; C) Hipotálamo del encéfalo del ratón; D) Zona subventricular (ZSV) del encéfalo del ratón; y E) Zona subgranular (ZSG) del giro dentado del encéfalo del ratón.



Fuente: Kaslin *et al.*, 2008; Sánchez-Valpuesta *et al.*, 2019; Diotel *et al.*, 2020; Maden *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2012; Navarro-Quiroz *et al.*, 2018.

6.1 Peces

El SNC de peces cuenta con una alta capacidad neurogénica, evidenciada por la presencia de varios nichos neurogénicos a lo largo de la extensión rostrocaudal. Estos se localizan principalmente en las capas ventriculares del telencéfalo, diencéfalo (tálamo e hipotálamo) y rombencéfalo (Diotel *et al.*, 2020). Ante lesiones han mostrado un enorme potencial de regeneración neuronal (Pardo, 2017). Se ha demostrado también que, tanto en caso de inflamación inducida como de traumatismo craneoencefálico, se aumenta la proliferación de CTN y, como consecuencia, el número de neuronas nuevas (Pushchina, Zharikova, & Varaksin, 2021).

El telencéfalo del pez cebra (*Danio rerio*) es una de las partes del encéfalo más estudiadas, que muestra una alta actividad neurogénica constitutiva y regenerativa ante una lesión (Diotel *et al.*, 2020). Los resultados obtenidos por Kyritsis *et al.* (2012) en un estudio realizado en el encéfalo adulto del pez cebra, sugieren que la inflamación aguda ocasionada por un daño induce un programa molecular, entre cuyos efectores se encuentra el factor de transcripción *gata3*, que puede promover la regeneración del SNC, porque proporciona las señales necesarias para el inicio de la proliferación y la neurogénesis regenerativa. Además, otros autores han reportado que la ablación de la microglía durante la lesión cerebral del pez cebra inhibe la neurogénesis y la regeneración inducidas por lesiones; la inhibición de la activación de la microglía disminuye la expresión de TNF- α y fosfo-stat3/ β -catenina, lo que da como resultado una menor proliferación de CTN/CPN y, por lo tanto, un menor número de neuronas nuevas (Kanagaraj *et al.*, 2020). El pez cebra adulto tiene una capacidad robusta de regeneración axonal y puede volver a desarrollar con éxito axones de proyección de largo alcance en distancias mayores a las establecidas por primera vez durante el desarrollo. Después de un daño mecánico o una lesión de sección completa del nervio óptico, las células ganglionares de la retina (RGC) sobreviven y sus axones vuelven a crecer para reinervar el encéfalo adulto (Becker & Becker, 2014). También, se ha reportado que después de una lesión en la médula espinal, en la cual los peces se paralizan de la porción caudal al sitio de la lesión, los axones cortados pueden volver a crecer y recuperar la funcionalidad, y, por ende, recuperan su comportamiento normal de nado en cuatro a seis semanas (Ghosh & Hui, 2018).

Por otro lado, se ha observado que una herida cerebelosa incisional en el pez cuchillo (*Apteronotus*) estimula la proliferación en el sitio de la lesión, en donde posteriormente ocurre la migración de células nuevas a lo largo de las fibras de la glía radial hacia la herida (Maden, Manwell, & Ormerod, 2013).

6.2 Anfibios y reptiles

La regeneración después de una lesión en el encéfalo y la médula espinal es común en anfibios; específicamente el telencéfalo anfibio exhibe una mayor capacidad proliferativa y regenerativa en comparación con el telencéfalo de reptiles (Maden *et al.*, 2013). Los anfibios urodelos (tritones y salamandras) conservan su capacidad regenerativa en la vida adulta, mientras que los anfibios anuros (ranas) tienen una alta capacidad regenerativa como larvas, pero la pierden cuando son adultos (Endo *et al.*, 2007). Un ejemplo de ello se ha reportado en renacuajos jóvenes de *Xenopus*, los cuales regeneran una estructura casi normal un mes después de la ablación de la mitad del telencéfalo; sin embargo, en los adultos maduros de *Xenopus laevis* no se produce regeneración y persisten los defectos estructurales (Yoshino & Tochiani, 2005).

Estudios realizados en tritón (*Notophthalmus viridescens*) han descrito la regeneración y la recuperación funcional después de una lesión en la médula espinal, proceso en el que los dos extremos de la médula espinal se sellan y, con el tiempo, los axones vuelven a crecer a través del sitio de la lesión. También, se ha demostrado que los fibroblastos meníngeos y las células gliales migran al sitio de la lesión, junto con las células endoteliales, y crean un sustrato sobre el que los axones pueden volver a crecer; es decir, que funcionan como una unidad coordinada para llenar el espacio de la lesión (Díaz & Echeverri, 2013). Se ha descrito que segmentos telencefálicos del ajolote (*Ambystoma mexicanum*) pueden regenerarse, siempre y cuando los nervios olfatorios estén intactos, por lo que se ha propuesto que la estimulación olfativa es necesaria para la regeneración (Maden *et al.*, 2013). Otros estudios se han centrado en la lesión ante la amputación de la cola y demostraron que tanto en *Pleurodeles* como en *Ambystoma*, las células ependimarias radiales dan lugar a células gliales nuevas en la médula espinal en regeneración, las cuales pueden diferenciarse para producir neuronas nuevas, sugiriendo que

estas tienen propiedades similares a las CTN (Díaz & Echeverri, 2013).

En los reptiles, las heridas incisionales pueden estimular la proliferación de CTN e inducir la reparación de la herida, aunque lenta e incompleta. En el lagarto (*Lacerta viridis*), tras la eliminación del segmento telencefálico dorsal, se observa cierta regeneración tisular, pero con una capa de células limitada (Maden *et al.*, 2013). Otro estudio realizado en lagartos (*Gallotia galloti*) demostró que hay células BrdU positivas en las paredes de todo el telencéfalo y que la proliferación de las CPN localizadas en la ZV sigue una fluctuación estacional; es decir, presenta un pico en la tasa proliferativa en primavera y una ligera disminución en verano, posteriormente disminuye en otoño (casi hasta cero) y, finalmente, tiene un repunte en el invierno. También, se compararon animales cautivos con los de tipo salvaje y se observó que la cautividad afecta negativamente a la proliferación celular del telencéfalo en casi todas las estaciones. Por lo que es posible que la proliferación sea estimulada por el aumento del fotoperiodo y la temperatura, y por el mantenimiento de la actividad y las interacciones sociales (Delgado-González, 2008).

6.3 Aves

En las aves se han reportado tres tipos de neuronas que residen en el HVC del pinzón cebra adulto: las interneuronas, las neuronas HVC-arcopallium (RA) y las neuronas de proyección larga HVC-área X (que conecta el HVC con los ganglios basales) (Kaslin *et al.*, 2008; Sánchez-Valpuesta *et al.*, 2019). Después de una lesión, se observa un aumento de la neurogénesis compensatoria en las neuronas e interneuronas del HVC-RA. En un estudio realizado en pinzones cebras (*Taeniopygia guttata*), se reportó que la muerte dirigida de las neuronas HVC-RA regula positivamente el reclutamiento de neuronas nuevas de este tipo. Como consecuencia ante la lesión selectiva de las neuronas HVC-RA, se induce el deterioro del canto; tiempo después, al observarse un aumento de la neurogénesis compensadora en las neuronas e interneuronas de HVC-RA, se forman nuevas proyecciones de neuronas HVC-RA y las aves finalmente pueden recuperar el canto en grados variables. La capacidad de producir el canto coincide con el momento en que las proyecciones neuronales HVC-RA alcanzan el área del RA. Esto sugiere que el reemplazo neuronal puede restaurar la función y el comportamiento aprendido en las

aves (Scharff *et al.*, 2000). Posteriormente a la lesión, se pierden neuronas acústicas que privan a un ave de su capacidad para responder al sonido del nido de su pareja, lo que puede resultar en alteraciones en la producción de la hormona luteinizante (LH) para la oviposición y la consiguiente puesta de huevos (Cheng, 2017).

La neurogénesis inducida a causa de lesiones en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), se correlaciona significativamente con la recuperación del comportamiento de cortejo en palomas anilladas macho adultas (Chen & Cheng, 2007). La lesión bilateral en el VMH anula el comportamiento de cortejo, específicamente el comportamiento del canto del nido, tanto en el macho como en la hembra. Dicho estudio mostró que el macho alojado con una nueva hembra cada tres días, se recuperaba significativamente más rápido en comparación con aquellos machos que estuvieron alojados con la misma hembra, lo cuales se recuperaron después de cuatro y ocho semanas, respectivamente, ya que al intentar cortejar a una nueva hembra con el canto del nido, el macho se involucra en eventos sinápticos neuronales dependientes de la actividad, completando así con éxito el reclutamiento de neuronas nuevas funcionales (Cheng, 2017).

6.4 Mamíferos

En mamíferos, la inflamación cerebral provoca tanto la inhibición de la neurogénesis fisiológica como la neurogénesis en respuesta a un daño cerebral (Ekdahl *et al.*, 2003).

En roedores con una lesión cerebrovascular, las neuronas nuevas se producen en la ZSV y migran dentro del cuerpo estriado y la corteza (durante la migración, se diferencian y expresan marcadores neuronales); estas neuronas inmaduras no llegan al BO, como ocurre durante la neurogénesis constitutiva, sino que se dirigen hacia las áreas dañadas. A pesar de que los mamíferos exhiben una capacidad de neurogénesis reducida, diversos estudios han revelado que no siempre la activación microglial es perjudicial. En estos organismos la microglía muestra diversidad en su fenotipo y reactividad, que les permite adquirir diferentes funciones (Ghaddar *et al.*, 2021). Se ha reportado que la exposición aguda a IL-6 de microglía cocultivada con CTN del hipocampo de rata adulta durante siete días indujo significativamente la diferenciación de CTN; sin embargo, la exposición prolongada *in vivo* del encéfalo a IL-6 interfirió con la neurogénesis adulta (Sung

et al., 2020). Por el contrario, Willis *et al.* (2020) reportaron que la microglía activada presente en regiones del encéfalo afectadas por una lesión no siempre tiene un efecto negativo; observaron que la repoblación de la microglía posterior a una lesión estimula una neurogénesis funcional. Este fenotipo neuroprotector y prorrregenerativo asociado a la repoblación de la microglía está relacionado con la señalización trans de IL-6; es decir, con la unión de la IL-6 a un receptor soluble (IL-6R) y su posterior traslocación a la membrana celular para unirse a GP130, un receptor ubicuo necesario para la señalización de las citocinas de la familia IL-6. Se ha sugerido que este mecanismo protege directamente a las neuronas del daño excitotóxico, ya que restringe la liberación de calcio en respuesta a glutamato e induce la expresión de factores neurotróficos y antioxidantes.

Se ha reportado que las CTN responden a un estado inflamatorio sistémico. En un estudio realizado por Belenguer *et al.* (2021), las CTN de ratón fueron clasificadas en tres tipos: quiescentes (qNSC), activas (aNSC) y en un estado intermedio o “primed” (pNSC). Los autores demostraron que la inflamación provocada por la administración sistémica de LPS promueve una activación transitoria de las pNSC mediada por TNF- α , en donde sus receptores (TNFR1 o Tnfrsf1a y TNFR2 o Tnfrsf1b) tienen un rol diferente; TNFR1 conduce a la quiescencia de las CTN, mientras que TNFR2 las activa. Esto indica que los niveles cerebrales de TNFR- α en respuesta a la inflamación sistémica, a través de ambos receptores, activan transitoriamente las CTN y promueven su regreso a la quiescencia en ausencia de demandas tisulares.

Por otra parte, Yang *et al.* (2019) exploraron el potencial de los exosomas como herramienta para administrar microRNA al encéfalo. Los miRNA son ARN pequeños involucrados en diversos procesos celulares, tales como la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis, y el desarrollo embrionario y tisular (Pabón-Martínez, 2011; Giner *et al.*, 2016). El miR-124 se expresa con mayor abundancia en el SNC y puede regular la función de la microglía en condiciones fisiológicas y patológicas. Los exosomas son nanovesículas de membrana liberadas por las células en todos los sistemas vivos, que median la comunicación intercelular mediante la transferencia de proteínas, lípidos y microRNA (miRNA), que, a su vez, modulan la transcripción de genes y, en este caso, la polarización de la microglía. En una

situación de lesión en el hipocampo, la regulación a la baja del miR-124 aumentó la neuroinflamación al polarizar la microglía al fenotipo M1, mientras que la regulación al alza redujo la neuroinflamación al polarizar la microglía hacia el fenotipo M2 (produciendo citocinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, TGF- β), además de mejorar la neurogénesis y la recuperación funcional (Yang *et al.*, 2019).

Diversos estudios mencionan que se puede dirigir a la microglía a adoptar un fenotipo neuroprotector con diferentes compuestos, como los cannabinoides, el BDNF, el Factor de Crecimiento Transformante (TGF- β 1) y el CNTF (Mestre *et al.*, 2006; Martínez-Flores & Monje-Espejo, 2019; Cao *et al.*, 2020). El sistema cannabinoide participa en la regulación de la función microglial, ya que bloquea la liberación de agentes citotóxicos y citocinas proinflamatorias, favorece la migración y regula la proliferación celular. Los agonistas cannabinoides exógenos (procedentes de la planta o sintéticos) y endógenos activan diferentes subtipos de receptores cannabinoides (CB): CB1 y CB2. El receptor CB1 se expresa abundantemente en el encéfalo, principalmente en neuronas, oligodendrocitos y CPN (por lo que se relaciona con un papel en la neurogénesis), mientras que el receptor CB2, se expresa principalmente en células del sistema inmune (Mestre *et al.*, 2006). El BDNF se encuentra presente, tanto en la ZSV como en la ZSG, y actúa como vínculo entre la regulación de la neurogénesis y los estados de ánimo. Se ha identificado una disminución de neurogénesis en la ZSG en modelos animales con trastornos depresivos y tras la utilización de antidepresivos, se ha reportado un aumento en la misma (Martínez-Flores & Monje-Espejo, 2019). El TGF- β 1 es una citocina pleiotrópica, que ejerce un papel central en la inmunosupresión y la reparación después de una lesión (Li Mo *et al.*, 2006; revisado en: Cao *et al.*, 2020). En el modelo de EA en ratas, el tratamiento previo con el TGF- β 1 aminó notablemente la concentración de β A y da protección a las neuronas ante este péptido; además, mejora el déficit cognitivo y la apoptosis, eleva la expresión de la proteína fosfatasa (PP) 2A, atenúa la activación glial y alivia el desequilibrio de las respuestas proinflamatorias/antiinflamatorias de los linfocitos T (Shen *et al.*, 2014; revisado en: Cao *et al.*, 2020).

Los mamíferos adultos presentan muy poca capacidad para regenerar axones lesionados (Grossman, Rosenberg, & Wrathall, 2001; revisado en: Ghosh & Hui, 2018). La muerte celular y la defi-

ciencia regenerativa posterior a la axotomía pueden alterarse manipulando las condiciones extracelulares. Las inyecciones intravítreas de BDNF, neurotrofina-NT-4/5, CNTF, Factor Neutrónico Derivado de Células Gliales (GDNF) y otros factores de crecimiento polipeptídicos mejoran la supervivencia de las RGC después de una lesión mecánica del nervio óptico, aunque este efecto es transitorio, ya que tiempo después disminuye la supervivencia (Carmignoto *et al.*, 1989; Mey & Thanos, 1993; Cohen *et al.*, 1994; Mansour-Robaey *et al.*, 1994; Rabacchi *et al.*, 1994; Di Polo *et al.*, 1998; Koeberle & Ball, 1998; revisado en: Leon *et al.*, 2000).

PERSPECTIVAS

La neurogénesis en sujetos adultos es el proceso mediante el cual se generan e incorporan neuronas nuevas a circuitos neurales preexistentes. La tasa de neurogénesis y la abundancia de regiones neurogénicas presentan una gran variabilidad entre diferentes Clases animales. Aquellas que se comparten entre todas las Clases son el telencéfalo ventral/subpalio/ZSV y el telencéfalo dorsal/palio medial/hipocampo, y la Clase con un mayor número de regiones neurogénicas y, por lo tanto, con el mayor potencial de regeneración del SNC posterior a una lesión son los peces teleosteos (Cuadro II). El estudio de la neurogénesis en estos modelos animales ha generado información fundamental para entender los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que regulan el proceso neurogénico, así como las características de los tipos celulares involucrados. En el encéfalo de mamíferos adultos, se han reconocido tres nichos neurogénicos: la zona subventricular de los ventrículos laterales, la zona subgranular del hipocampo y, más recientemente, el parénquima de hipotálamo que rodea el tercer ventrículo. En el caso del encéfalo humano adulto, el giro dentado del hipocampo es la única zona que, con algunas controversias, sigue siendo considerada como neurogénica. Nuevas observaciones del grupo de la doctora María Llorens del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (Moreno-Jiménez *et al.*, 2021) han abierto líneas de investigación enfocadas a la identificación de otras regiones con este potencial y su papel en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas.

El proceso neurogénico depende de la presencia de CTN u otras células (por ejemplo, astrocitos)

que generen neuronas nuevas, ya que estas carecen de actividad proliferativa. El efecto que tiene un proceso inflamatorio sobre las neuronas en principio se ha catalogado como dañino; sin embargo, se ha demostrado que al modular la actividad de las células involucradas en este proceso, como la microglía, los astrocitos y los macrófagos periféricos, estas pueden adoptar también un papel neuroprotector. Por lo tanto, la inflamación tiene un efecto dual sobre la regeneración del SN. Los conocimientos que se tienen en la actualidad acerca de la presencia de neurogénesis en el adulto y el papel de la neuroinflamación como detonante de enfermedades neurodegenerativas son de gran importancia para las investigaciones futuras que tengan como objetivo principal el desarrollo de estrategias y tratamientos para la prevención, control o cura de diversos trastornos del SNC. Los resultados obtenidos favorecerán, en última instancia, el progreso científico y tecnológico para tratar y prevenir enfermedades neurodegenerativas, teniendo, finalmente, un fuerte impacto en la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo-Triana, C. (2014). Efectos de la estimulación de la neurogénesis hipocampal sobre el desempeño en una tarea de memoria de trabajo en ratas Wistar (Tesis de pregrado). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C.
- Adams, K. L. & Gallo, V. (2018). The Diversity and Disparity of the Glial Scar. *Nat. Neurosci.*, 21(1), 9-15.
- Albright, J. E., Stojkowska, I., Rahman, A. A., Brown, C. J., & Morrison, B. E. (2016). Nestin-positive/sox2-negative Cells Mediate Adult Neurogenesis of Nigral Dopaminergic Neurons in Mice. *Neurosci. Lett.*, 615, 50-54.
- Al-Onaizi, M., Al-Khalifah, A., Qasem, D., & ElAli, A. (2020). Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 6875-6875.
- Amrein, I., & Lipp, H. P. (2008). Adult Hippocampal Neurogenesis of Mammals: Evolution and Life History. *Biol. Lett.*, 5, 141-144.
- Arzate, D. M. & Covarrubias, L. (2020). Adult Neurogenesis in the Context of Brain Repair and

- Functional Relevance. *Stem Cells Develop.*, 29(9), 544-554.
- Barnea, A. & Nottebohm, F. (1994). Seasonal Recruitment of Hippocampal Neurons in Adult Free-ranging Black-capped Chickadees. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 91(23), 11217-11221.
- Batista, C., Gomes, G. F., Candelario-Jalil, E., Fiebig, B. L., & De Oliveira, A. (2019). Lipopolysaccharide-induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(9), 2293.
- Becker, T. & Becker, C. G. (2014). Axonal Regeneration in Zebrafish. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 27, 186-191.
- Belenguer, G., Duart-Abadia, P., Jordán-Pla, A., Ferrón, S., Morante-Redolat, J. M., & Fariñas, I. (2021). Adult Neural Stem Cells are Alerted by Systemic Inflammation through *tnf- α* Receptor Signaling. *Cell Stem Cell*, 28, 1-15.
- Cao, B. B., Zhang, X. X., Du, C. Y., Liu, Z., Qiu, Y. H., & Peng, Y. P. (2020). *tgf- β 1* Provides Neuroprotection Via Inhibition of Microglial Activation in 3-acetylpyridine-induced Cerebellar Ataxia Model Rats. *Front. Neurosci.*, 14, 187.
- Carpentier, P. A. & Palmer, T. D. (2009). Immune Influence on Adult Neural Stem Cell Regulation and Function. *Neuron*, 64(1), 79-92.
- Cervantes-Villagrana, R. D., Cervantes-Villagrana, A. R., & Presno-Bernal, J. M. (2014). Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación. *Gac. Méd. Méx.*, 150, 440-449.
- Chen, G. & Cheng, M. F. (2007). Inhibition of Lesion-induced Neurogenesis Impaired Behavioral Recovery in Adult Ring Doves. *Behav. Brain. Res.*, 177(2), 358-363.
- Cheng, M. F. (2017). Adult Neurogenesis in Injury-induced Self-repair: Use it or Lose it. *Brain Plast.*, 2(2), 115-126.
- Colucci-D'Amato, L., Bonavita, V., & Di Porzio, U. (2006). The End of the Central Dogma of Neurobiology: Stem Cells and Neurogenesis in Adult CNS. *Neurol. Sci.*, 27(4), 266-270.
- Cuevas-García, C. (2017). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev. Alerg. Méx.*, 64(1), 76-86.
- Defterali, Ç., Moreno-Estellés, M., Crespo, C., Díaz-Guerra, E., Díaz-Moreno, M., Vergaño-Vera, E., Nieto-Estévez, V., Hurtado-Chong, A., Consiglio, A., Mira, H., & Vicario, C. (2021). Neural Stem Cells in the Adult Olfactory Bulb Core Generate Mature Neurons *in vivo*. *Stem Cells*, 39(9), 1253-1269.
- Delgado-González, F. J. (2008). Influencia de factores intrínsecos y extrínsecos en la neurogénesis adulta del lagarto *Gallotia galloti* (Tesis doctoral). Universidad de La Laguna, España.
- Díaz Quiroz, J. F. & Echeverri, K. (2013). Spinal Cord Regeneration: Where Fish, Frogs and Salamanders Lead the Way, Can We Follow? *Biochem. J.*, 451(3), 353-364.
- Diotel, N., Lübke, L., Strähle, U., & Rastegar, S. (2020). Common and Distinct Features of Adult Neurogenesis and Regeneration in the Telencephalon of Zebrafish and Mammals. *Front. Neurosci.*, 14, 1-22.
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J. Neurochem.*, 139, 136-153.
- Docampo-Seara, A., Pereira-Guldris, S., Sánchez-Farías, N., Mazán, S., Rodríguez, M. A., & Candal, E. (2020). Characterization of Neurogenic Niches in the Telencephalon of Juvenile and Adult Sharks. *Brain Struct. Funct.*, 225(2), 817-839.
- Ekdahl, C. T., Claassen, J. H., Bonde, S., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2003). Inflammation is Detrimental for Neurogenesis in Adult Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 100(23), 13632-13637.
- Endo, T., Yoshino, J., Kado, K., & Tochikai, S. (2007). Brain Regeneration in Anuran Amphibians. *Develop. Growth Differ.*, 49(2), 121-129.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus. *Nat. Med.*, 4(11), 1313-1317.
- Fernández, M. (2017). Papel de la microglía en la neuroinflamación generada mediante neuraminidasa (Tesis doctoral). Universidad de Málaga.
- Ferretti, P. (2011). Is There a Relationship between Adult Neurogenesis and Neuron Generation following Injury Across Evolution? *Eur. J. Neurosci.*, 34, 951-962.
- Fu, R., Shen, Q., Xu, P., Luo, J. J., & Tang, Y. (2014). Phagocytosis of Microglia in the Central Nervous System Diseases. *Mol. Neurobiol.*, 49(3), 1422-1434.
- Fumagalli, M., Lombardi, M., Gressens, P., & Verdiero, C. (2018). How to Reprogram Microglia to

- ward Beneficial Functions. *Glia*, 66(12), 2531-2549.
- Ghaddar, B., Lübke, L., Couret, D., Rastegar, S., & Diotel, N. (2021). Cellular Mechanisms participating in Brain Repair of Adult Zebrafish and Mammals after Injury. *Cells*, 10(2), 391.
- Ghosh, S. & Hui, S. P. (2018). Axonal Regeneration in Zebrafish Spinal Cord. *Regeneration* (Oxford, England), 5(1), 43-60.
- Giner, M., Montoya, M. J., Vázquez, M. A., Miranda, C., Miranda, M. J., & Pérez-Cano, R. (2016). ¿Qué son los microarn?: Posibles biomarcadores y dianas terapéuticas en la enfermedad osteoporótica. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.*, 8(1), 40-44.
- Gould, E. (2007). How Widespread is Adult Neurogenesis in Mammals? *Nat. Rev. Neurosci.*, 8(6), 481-488.
- Guijarro, C. & Égido, J. (2002). Atherosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción nf- κ b. *Clín. Invest. Arterioscl.*, 14(2), 77-84.
- Guillamón-Vivancos, T., Gómez-Pinedo, U., & Matías-Guiu, J. (2015). Astrocytes in Neurodegenerative Diseases (i): Function and Molecular Description. *Neurología* (Barcelona, Spain), 30(2), 119-129.
- Gutiérrez Robledo, L. M.; Rojas Mayorquín, A. E.; Gutiérrez Ávila, J. H.; Ortuño Sahagún, D.; Pallàs Lliberia, M.; Beas Zárate, C., & Camins, A. (2011). *Tópicos de actualización en neurobiología. Envejecimiento y neurodegeneración* (p. 399). Ediciones de la Noche.
- Informe Mundial sobre el Alzheimer. (2018). *La investigación de vanguardia sobre la demencia: Nuevas fronteras*. Alzheimer's Disease International (p. 46).
- Jurkowski, M. P., Bettio, L., K Woo, E., Patten, A., Yau, S. Y., & Gil-Mohapel, J. (2020). Beyond the Hippocampus and the svz: Adult Neurogenesis throughout the Brain. *Front. Cell. Neurosci.*, 14, 576444.
- Kanagaraj, P., Chen, J. Y., Skaggs, K., Qadeer, Y., Conner, M., Cutler, N., Richmond, J., Kommidi, V., Poles, A., Affrunti, D., Powell, C., Goldman, D., & Parent, J. (2020). Microglia Stimulate Zebrafish Brain Repair Via a Specific Inflammatory Cascade. *BioRxiv*, 79(3), 268-280.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science* (p. 1414). McGraw-Hill Interamericana.
- Kaslin, J., Ganz, J., & Brand, M. (2008). Proliferation, Neurogenesis and Regeneration in the Non-mammalian Vertebrate Brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lon. B. Biol. Sci.*, 363(1489), 101-122.
- Kempermann, G. (2006). *Adult Neurogenesis: Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain*. Oxford University Press.
- Kempermann, G., Wiskott, L., & Gage, F. H. (2004). Functional Significance of Adult Neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14, 186-191.
- Kyritsis, N., Kizil, C., Zocher, S., Kroehne, V., Kaslin, J., Freudenreich, D., Iltzsche, A., & Brand, M. (2012). Acute Inflammation Initiates the Regenerative Response in the Adult Zebrafish Brain. *Science*, 338(6112), 1353-1356.
- Lee, D. A., Bedont, J. L., Pak, T., Wang, H., Song, J., Miranda-Angulo, A., Takiar, V., Charubhumi, V., Balordi, F., Takebayashi, H., Aja, S., Ford, E., Fishell, G., & Blackshaw, S. (2012). Tanyocytes of the Hypothalamic Median Eminence Form a Diet-responsive Neurogenic Niche". *Nat. Neurosci.*, 15(5), 700-704.
- Leon, S., Yin, Y., Nguyen, J., Irwin, N., & Benowitz, L. I. (2000). Lens Injury Stimulates Axon Regeneration in the Mature Rat Optic Nerve. *J. Neurosci.*, 20(12), 4615-4626.
- Liddelow, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W. S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., Stevens, B., & Barres, B. A. (2017). Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature*, 541(7638), 481-487.
- Linnerbauer, M. & Rothhammer, V. (2020). Protective Functions of Reactive Astrocytes following Central Nervous System Insult. *Front. Immunol.*, 11, 573256.
- López-Bojórquez, L. N. (2004). La regulación del factor de transcripción nf- κ b: Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. *Rev. Invest. Clín.*, 56(1), 83-92.
- Maden, M., Manwell, L. A., & Ormerod, B. K. (2013). Proliferation Zones in the Axolotl Brain and Regeneration of the Telencephalon. *Neural Develop.*, 8(1), 1-15.
- Mammana, S., Fagone, P., Cavalli, E., Basile, M. S., Petralia, M. C., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2018). The Role of Macro-

- phages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 831.
- Martínez-Flores, A. I. & Monje-Espejo, A. P. (2019). Sobre la controversia en la neurogénesis. *Rev. Cient. Cienc. Méd.*, 22(2), 62-63.
- Martínez-Tapia, R. J., Estrada-Rojo, F., Hernández-Chávez, A. A., Barajas-Martínez, A., Islas Escoto, S., Navarro, L., & Chavarría, A. (2018). Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología. *Rev. Fac. Med. (México)*, 61(5), 44-53.
- Mestre, L., Correa, F., Docagne, F., Clemente, D., Ortega-Gutierrez, S., Arévalo-Martín, A., Molina-Holgado, E., Borrell, J., & Guaza, C. (2006). El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol.*, 43(9), 541-548.
- Monje, M. L., Toda, H., & Palmer, T. D. (2003). Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science (New York, N. Y.)*, 302(5651), 1760-1765.
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., & Llorens-Martín, M. (2021). Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J. Neurosci.*, 41(12), 2541-2553.
- Mosser, C. A., Baptista, S., Arnoux, I., & Audinat, E. (2017). Microglia in cns Development: Shaping the Brain for the Future. *Prog. Neurobiol.*, 149(150), 1-20.
- Navarro-Quiroz, E., Navarro-Quiroz, R., España-Puccini, P., Ahmad, M., Díaz-Pérez, A., Villarreal, J. L., Vásquez, L., & Torres, A. (2018). Neurogénesis en cerebro adulto. *Sal. Unin.*, 34(1), 144-159.
- Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O., & Eriksson, P. S. (1999). Enriched Environment Increases Neurogenesis in the Adult Rat Dentate Gyrus and Improves Spatial Memory. *J. Neurobiol.*, 39(4), 569-578.
- Owji, S. & Shoja, M. M. (2020). The History of Discovery of Adult Neurogenesis. *Clin. Anat.*, 33, 41-55.
- Pabón-Martínez, Y. V. (2011). Microarn: Una visión molecular. *Rev. Ind. Santander. Salud*, 43(3), 289-297.
- Pardo, C. N. (2017). Neurogénesis en el mesencéfalo del pez cebra adulto (*Danio rerio*) (Tesis de pregrado). Universidad de La Coruña.
- Paredes Guerrero, R. G. & Corona, R. (2011). Nuevas neuronas para el olfato y la reproducción. *Rev. Dig. Univ.*, 12(3), 3-10.
- Pavón Fuentes, N. & Lorigados Pedre, L. (2019). Neuroinflamación y enfermedad de Parkinson. *Panorama. Cuba Sal.*, 14(3), 44-49.
- Pushchina, E. V., Zharikova, E. I., & Varaksin, A. A. (2021). Mechanical Brain Injury Increases Cells' Production of Cystathionine β -synthase and Glutamine Synthetase, but Reduces pax2 Expression in the Telencephalon of Juvenile Chum Salmon, *Oncorhynchus keta*. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3), 1279.
- Ramírez-Rodríguez, G., Silva-Lucero, M. C., Gómez-Virgilio, L., Ocaña-Fernández, M. A., Ortiz-López, L., Torres-Pérez, M. O., & Meraz-Ríos, M. A. (2013). Las zonas neurogénicas en el adulto y su relación con las enfermedades neuropsiquiátricas. *Sal. Ment.*, 36(3), 201-210.
- Rubio Pérez, J. M. & Morillas Ruiz, J. M. (2014). Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer. Papel de las citoquinas. En J. C. García Rodríguez (Ed.), *Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas* (pp.121-156). OmniaScience.
- Russo, I., Barlati, S., & Bosetti, F. (2011). Effects of Neuroinflammation on the Regenerative Capacity of Brain Stem Cells. *J. Neurochem.*, 116(6), 947-956.
- Sánchez-Valpuesta, M., Suzuki, Y., Shibata, Y., Toji, N., Ji, Y., Afrin, N., Asogwa, C. N., Kojima, I., Mizuguchi, D., Kojima, S., Okanoya, K., Okado, H., Kobayashi, K., & Wada, K. (2019). Corticobasal Ganglia Projecting Neurons Are Required for Juvenile Vocal Learning but not for Adult Vocal Plasticity in Songbirds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 116(45), 22833-22843.
- Scharff, C., Kirn, J. R., Grossman, M., Macklis, J. D., & Nottebohm, F. (2000). Targeted Neuronal Death Affects Neuronal Replacement and Vocal Behavior in Adult Songbirds. *Neuron*, 25(2), 481-492.
- Snell, R. S. (2007). *Neuroanatomía clínica* (p. 573). Editorial Médica Panamericana.
- Sochocka, M., Diniz, B. S., & Leszek, J. (2017). Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe?" *Mol. Neurobiol.*, 54(10), 8071-8089.

- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrián-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutiérrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C., Huang, E. J., García-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Álvarez-Buylla, A. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Drops Sharply in Children to Undetectable Levels in Adults. *Nature*, 555(7696), 377-381.
- Sung, P. S., Lin, P. Y., Liu, C. H., Su, H. C., & Tsai, K. J. (2020). Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(3), 701.
- Uriarte Donati, M. (2020). Estudio de los mecanismos que median el ingreso de la ghrelina plasmática al cerebro (Tesis doctoral). Universidad Nacional de La Plata.
- Viola, A., Munari, F., Sánchez-Rodríguez, R., Scolaro, T., & Castegna, A. (2019). The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front. Immunol.*, 10(1462).
- Wang, M., Yao, M., Liu, J., Takagi, N., Yang, B., Zhang, M., Xu, L., Ren, J., Fan, X., & Tian, F. (2020). Ligusticum chuanxiong Exerts Neuroprotection by Promoting Adult Neurogenesis and Inhibiting Inflammation in the Hippocampus of the Cerebral Ischemia Rats. *J. Ethnopharmacol.*, 249, 112385.
- Willis, E. F., MacDonald, K. P., Nguyen, Q. H., Rose-John, S., Ruitenber, M. J., & Vukovic, J. (2020). Repopulating Microglia Promote Brain Repair in an il-6-dependent Manner". *Cell*, 180, 833-846.
- Xu, Y., Tamamaki, N., Noda, T., Kimura, K., Itokazu, Y., Matsumoto, N., Dezawa, M., & Ide, C. (2005). Neurogenesis in the Ependymal Layer of the Adult Rat 3rd Ventricle. *Exp. Neurol.*, 192(2), 251-264.
- Yang, Y., Ye, Y., Kong, C., Su, X., Zhang, X., Bai, W., & He, X. (2019). mir-124 Enriched Exosomes Promoted the m2 Polarization of Microglia and Enhanced Hippocampus Neurogenesis after Traumatic Brain Injury by Inhibiting TLR4 Pathway. *Neurochem. Res.*, 44(4), 811-828.
- Yilmaz, C., Karali, K., Fodelianaki, G., Gravanis, A., Chavakis, T., Charalampopoulos, I., & Alexaki, V. I. (2019). Neurosteroids as Regulators of Neuroinflammation. *Front. Neuroendocrinol.*, 55, 100788.
- Yoshino, J. & Tochinai, S. (2005). Successful Reconstitution of the Non-regenerating Adult Telencephalon by Cell Transplantation in *Xenopus laevis*. *Develop. Growth Different.*, 46(6), 523-534.