

NEUROGÈNESI HIPOCAMPAL ADULTA: IMPLICACIONS EN LA MALALTIA DE HUNTINGTON

Diana Martín Ros

Universitat Oberta de Catalunya (UOC)

Treball Final de Grau, juny 2013

Director: Diego Redolar Ripoll

RESUM

La idea de creació de noves cèl·lules al cervell adult –també neurogènesi- no va ser acceptada fins finals del segle XX. Va augmentar l'interès per la neurogènesi i les implicacions d'aquesta tant en la salut com en la malaltia, donant pas a multitud d'investigacions, les quals ens han portat a conèixer més sobre les malalties neurodegeneratives. Un exemple és de la malaltia de Huntington, on s'ha demostrat que hi ha dèficit de neurogènesi hipocampal. També s'ha observat que la recuperació de la neurogènesi millora la simptomatologia afectiva i cognitiva que presenten els pacients de Huntington. Les futures investigacions, doncs, estan centrades en la neurogènesi com a estratègia terapèutica per tal de poder afrontar de forma exitosa la lluita contra les malalties neurodegeneratives.

ABSTRACT

The idea of new cells creation in the adult brain –also called neurogenesis- was not accepted until the late of twentieth century. The growing interest in neurogenesis and their implications, both in health and in disease, gave rise to many investigations, which have led us to learn more about neurodegenerative diseases. One example is Huntington's disease, where it has been shown that there is a deficit in hippocampal neurogenesis. Some studies have shown that the recovery of neurogenesis improves cognitive and affective symptoms presented in Huntington's patients. Future investigations are focused on neurogenesis as a therapeutic strategy in order to successfully deal with this and other neurodegenerative diseases.

INTRODUCCIÓ

Durant molt de temps la creença va ser que només durant el desenvolupament embrionari tenia lloc la formació de noves neurones (neurogènesi). L'escepticisme no permet fins finals del segle XX, durant la dècada dels 90, acceptar la idea de la capacitat del cervell adult per formar noves neurones. Actualment, a partir de diversos estudis i investigacions, podem especificar que les àrees amb una activitat neurogènica més intensa són a zona subventricular (ZSV) –delimitant els ventricles– i la zona subgranular (ZSG) del gir dentat en l'hipocamp⁽¹⁾.

El present treball és una revisió bibliogràfica sobre les implicacions de la neurogènesi hipocampal a la malaltia de Huntington (MH), on diversos estudis indiquen que una zona afectada de forma important és l'hipocamp. Hi ha evidències de la importància de la neurogènesi adulta en funcions mediades per l'hipocamp com l'aprenentatge i la formació de cert tipus de memòries, com l'episòdica i l'espacial, així com també en les conductes emocionals dels individus⁽²⁾. Es pretén per tant amb aquest treball donar una visió de com el dèficit en neurogènesi afecta a la cognició i l'estat emocional dels individus, tenint com a eix els pacients que pateixen la MH. Aquesta malaltia, a més dels dèficits motors, presenta dèficits afectius i cognitius, cursant amb demència (subcortical i cortical) en etapes més avançades, quan la neurodegeneració afecta ja a tot el cervell. Un dèficit en la

proliferació de noves neurones, afegit a la neurodegeneració de les neurones ja presents, provocarà alteracions en l'aprenentatge i la creació de memòries de les persones afectades amb MH, així com pot ser també causant de problemes afectius, dèficits observables en ocasions en estadis primerencs de la malaltia.

La investigació en noves teràpies cel·lulars obre camins i dóna esperances per tractar les malalties neurodegeneratives a partir d'implantar cèl·lules sanes que originin proliferació de noves neurones. Fins al moment s'han dut a terme experiments amb models murins sobretot, provant també la implantació de teixit cel·lular en alguns pacients. Ara per ara no hi ha evidències en els resultats de que aquest tipus de teràpia sigui efectiva, de fet suscita controvèrsies. Tot i així, obre una porta en el món de la investigació cap a una cura o si més no, cap a un alentiment pel que fa al procés de neurodegeneració provocat per diferents malalties com la MH, el Parkinson, l'Escleròsi Múltiple o l'Alzheimer, per citar algunes.

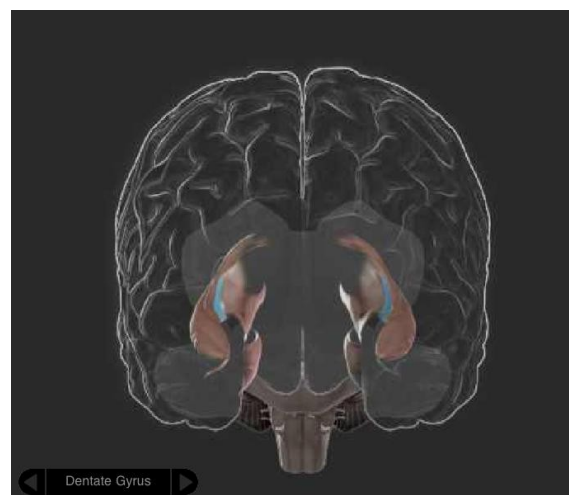
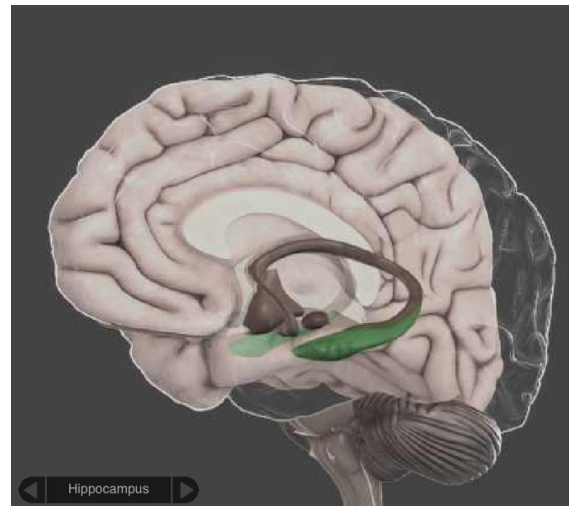
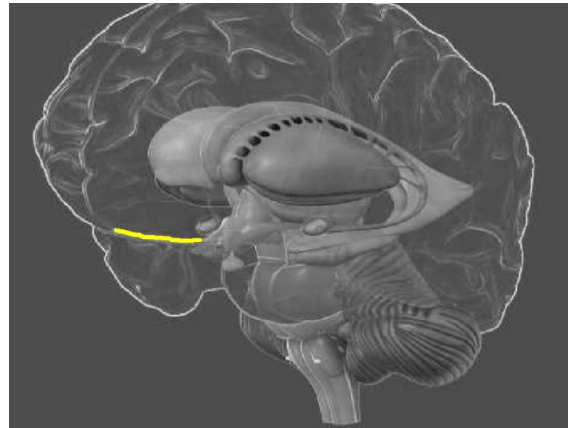
NEUROGÈNESI HIPOCAMPAL ADULTA

Fins fa poques dècades, es pensava que la pèrdua de neurones era quelcom irreversible en el cervell adult dels mamífers, ja que un cop morien aquestes no podien ser substituïdes. Amb les investigacions de finals del segle XX es demostra la capacitat de neurogènesi en el

cervell mamífer adult, abandonant la idea de que el cervell adult dels mamífers està condemnat al declivi degut al pas del temps, de que és incapaç de regenerar-se quan pateix una lesió, o simplement, que perd la capacitat de generar noves neurones. Aquest fet ha modificat la nostra comprensió en quant al funcionalment del cervell tant en la malaltia com en la salut. Així doncs, la neurogènesi no és només un procés de generació de neurones en un moment del desenvolupament concret, sinó que aquesta generació de noves neurones també es porta a terme en la etapa adulta de diferents espècies, entre elles l'èsser humà.

Per neurogènesi s'entén el procés que involucra la creació de noves neurones en gir dentat (GD) de l'hipocamp. Igualment s'ha demostrat creació de noves neurones al bulb olfatori dels mamífers adults ⁽³⁾. Hi ha la possibilitat de trobar també proliferació de noves neurones en algunes àrees corticals i a la substància negra, tot i que aquestes dades són discutibles ⁽¹⁾. El que si es pot afirmar és que les zones amb més activitat neurogènica són la zona subventricular (ZSV) -delimitant els ventricles- i la zona subgranular (ZSG) del GD de l'hipocamp. Es creu que la incapacitat per generar cèl·lules de reemplaçament és una important causa de malaltia neurològica ⁽⁴⁾. Hi ha estudis que mostren que un dèficit en la neurogènesi és causant de dèficit cognitiu i dèficits emocionals com la depressió). En el cas de la MH s'han trobat evidències de dèficit en la creació de noves neurones a l'hipocamp, el que seria vinculat als problemes

emocionals i cognitiu que formen part de la simptomatologia de la malaltia ⁽⁵⁾.



Imatge superior, en groc: *Bulb olfatori*.
Imatge central, en verd: *Hipocamp*
Imatge inferior, en blau: *Gir Dentat (GD)*.
A partir de App 3D Brain per iPad.

Generació de noves neurones. Els precursors primaris de la neurogènesi estan localitzats en zones especialitzades denominades “nínxols neurològics”. Amb nínxol neurològic es fa referència a una població de cèl·lules progenitores neuronals (CPN) que persisteix al llarg de tota la vida, les quals tenen capacitat d'autorenovació i amb el potencial de diferenciar-se en neurones i dos tipus de cèl·lules glials: astròcits i oligodendròcits. Un cop es diferencien s'integren en xarxes neuronals existents⁽³⁾. S'estima que cada dia es generen noves neurones al gir dentat (GD) de l'hipocamp, sent aquest un procés complex, que s'inicia amb la proliferació de precursors neurals a la zona subgranular (ZSG)⁽⁶⁾, entre el *hilus* i la capa granular del GD. Els astròcits radials proliferen i donen lloc als neuroblasts, els quals migren a una distància curta per tal de diferenciar-se en neurones granulars. Aquestes noves neurones desenvoluparan axó i processos neurítics, els quals faran que s'integrin sinàpticament 2-4 setmanes després^(7, 8). S'estima que almenys un 50% de les noves cèl·lules moriran durant els primers dies, i de les que sobreviuen la gran majoria es diferencia en cèl·lules granulars que viuen durant mesos al GD, integrant-se en els circuits hipocampals, tenint propietats fisiològiques molt similars a les neurones granulars madures⁽⁹⁾.

Degut a que la neurogènesi adulta és una recent àrea de investigació, els coneixements sobre els factors que l'afecten són encara limitats⁽¹⁰⁾, però aquests factors són de

creixement, neurotransmissors, condicions patològiques, lesions i estímuls externs^(1, 3). Lafenêtre et al. van demostrar en un estudi amb ratolins synRas que l'exercici voluntari incrementava la formació de neurogènesi i millora l'arborització dendrítica de noves neurones, i per tant es produeixen beneficis en la memòria de reconeixement. Es van comparar els ratolins synRas amb els seus germans de camada tipus salvatge tant en condició basal com després de practicar l'exercici. En condició basal no s'apreciaven canvis en els BDNF factors neuroprotectors del cervell), però després de l'exercici els synRas sí que mostraven una milloria en l'expressió del BDNF, la qual cosa indica que té un paper important en el procés de neurogènesi. Es demostra per tant amb aquest estudi que l'exercici voluntari produeix més cèl·lules noves i que això correlaciona positivament amb una millora en la memòria de reconeixement, com s'indica a l'estudi per una millora de l'exploració i reconeixement de l'objecte⁽¹¹⁾.

Neurogènesi i disfuncions afectives (depressió). La disminució en la neurogènesi hipocampal adulta està estretament lligada a episodis de depressió. Hi ha diferents factors que poden afectar la formació de noves neurones, com per exemple l'estrès (s'ha observat que les cèl·lules de la formació hipocampal són més sensibles als efectes nocius de l'estrès, produint-se per tant una disminució en la neurogènesi). Per altra banda, un augment en la neurogènesi és un factor clau per la recuperació d'episodis depressius. S'ha observat que la majoria

d'antidepressius i també intervencions ambientals de caire antidepressiu estimulen la neurogènesi hipocampal adulta⁽¹²⁾. Per norma general, el temps que necessita el fàrmac antidepressiu per mostrar l'acció terapèutica és consistent amb el transcurs de maduració de la nova neurona generada al GD, la qual cosa considera la neurogènesi un substrat adjacent al potencial de l'antidepressiu⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Els fàrmacs antidepressius exerceixen una potent acció sobre la serotonina, de qual se sap fa temps que té una important acció mitogènica en una gran varietat de teixits perifèrics, i que exerceix un efecte neurogènic al SNC durant el desenvolupament. En el SNC adult, la serotonina té un paper important en la plasticitat sinàptica. Jacobs va comprovar amb experiments que administren sistemàticament un alliberador de serotonina en tot el SNC, aquesta exercia potents efectes mitogènics en la cèl·lules granulars del GD de la rata adulta^(10, 16). Cal destacar que aquests efectes es bloquegen completament si s'ha fet un tractament prèvia amb antagonistes específics de 5-HT1A, produint-se una disminució de la mitogènesi⁽¹⁰⁾. Això destaca la importància del receptor 5-HT1A en el procés de la neurogènesi, trobant una densa concentració d'aquest receptor al GD de l'hipocamp. No hi ha molts estudis directes que ens mostrin la funció alterada del 5-HT1A. Un estudi post-mortem d'un grup de víctimes de suïcidi indica una disminució a l'hipocamp en la expressió de 5-HT1A ARNm⁽¹⁷⁾.

S'han realitzat també estudis amb neuroimatge, amb MRI, els quals indiquen pèrdua de volum de l'hipocamp en un grup de dones grans que presentaven depressió major recurrent, els quals reforcen la hipòtesis de que el dèficit de neurogènesi (amb el qual es perd volum a l'hipocamp) implica episodis de depressió.

Neurogènesi i funcions cognitives dependents de l'hipocamp. Part dels estudis que es fan sobre la neurogènesi s'han centrat en estudiar la importància d'aquesta en els processos d'aprenentatge i memòria. El GD de l'hipocamp, on té lloc la neurogènesi, està directament implicat amb l'aprenentatge i la memòria, sobretot les representacions espacials. L'aprenentatge de tasques mediantes per l'hipocamp i a taxa de neurogènesi correlacionen de forma positiva⁽¹⁸⁾, així com també condicions externes que milloren l'aprenentatge fan augmentar la proliferació de noves cèl·lules^(19, 20). L'aprenentatge de funcions que no són hipocampo dependents no fa variar el nombre de neurogènesi. S'observa de igual manera que situacions que deteriorenen l'aprenentatge, com és el cas de la lesió de la via colinèrgica septo-hipocàmpica, disminueixen la neurogènesi.

L'aprenentatge de tasques dependents de l'hipocamp ha demostrat un increment en la generació i supervivència de noves neurones, activant-se aquestes durant el procés d'aprenentatge, tot i que hi ha autors que discrepen i consideren que certs aprenentatges tenen un cost que es tradueix en

disminució de neurogènesi o mort de les noves neurones. Serà el cas de l'aprenentatge del laberint d'aigua de Morris. Aquest aprenentatge es pot diferenciar en dues fases: en la primera, no hi ha cap efecte a la neurogènesi, en la segona hi ha proliferació de noves neurones tot i que disminueix la supervivència de les neurones nascudes durant la fase inicial⁽²¹⁾.

MALALTIA DE HUNTINGTON

La malaltia de Huntington (MH) va ser descoberta al 1872 per George Huntington, donant unes bases al que fins al moment s'havia conegut com "mal de San Vito". La MH és un desordre neurodegeneratiu i progressiu del sistema nerviós central (SNC) d'herència autosòmica dominant, que es caracteritza per presentar principalment dèficits motors, cognitius i emocionals, que afecta entre 5-10 persones de cada 100.000. És una de les vuit pertorbacions conegudes produïdes per mutacions que es caracteritzen per l'augment del número de repeticions del triplet CAG, el qual codifica l'aminoàcid glutamina⁽²²⁾. Forma part per tant, de les malalties neurodegeneratives amb expansió poliglutamínica en la proteïna afectada⁽²³⁾.

Cap al 1993 es descobreix que el defecte genètic que provoca aquesta malaltia és una expansió del trinucleòtic CAG a l'exó 1 (regió codificant) del gen IT15 (actualment aquest gen es denomina HD), localitzat en braç curt del cromosoma 4 (4p16.3)⁽²⁴⁾. Aquest gen codifica la proteïna *huntingtina*, amb funció encara desconeguda, però que

probablement està implicada en el desenvolupament embrionari normal, en la hematopoesis i en la neurogènesi⁽²²⁾. Amb 40 repeticions o més del triplet CAG la persona desenvoluparà la malaltia, entre 36-39 repeticions (casos estranys), es pot donar tant que la persona desenvolupi la malaltia o que arribi als 80 anys sense presentar cap símptoma. En la transmissió de la MH té importància el sexe del progenitor que passa la mutació. En transmissió materna, s'ha vist un canvi igual en el número de repeticions, canvis que estan en el rang de 1-3 repeticions. Quan la transmissió és paterna es poden donar casos on els salts són en la mida del triplet pot ser de 10 repeticions o més (les expansions >7 són quasi exclusives de la transmissió paterna)⁽²⁴⁾. S'ha demostrat que la quantitat de repeticions del triplet CAG correlaciona positivament amb la severitat dels símptomes. També es troba correlació inversa entre l'expansió del triplet i l'edat de començament de la malaltia.

L'edat de manifestació de la MH és variable, tot i que generalment es manifesta entre els 30-40 anys d'edat de l'individu (els casos més primerencs reportats són de 2-3 anys d'edat, mentre que els més tardans de 80 anys). Des del principi dels símptomes i fins la mort, l'interval promig de temps oscil·la entre els 15-20 anys. Tot i ser una malaltia d'herència autosòmica dominant, s'han reportat casos de presentació esporàdica, sense cap afectat en la família i que es creu que és degut a una nova mutació genètica (mutació de novo), durant la gametogènesis hi ha una afectació en els

gens que converteix el número de repeticions CAG en el requerit per causar la malaltia⁽²⁴⁾.

Problemes afectius en la MH. El dèficit que més s'associa a la MH és el dèficit motor, les corees i altre moviments involuntaris que presenten aquest tipus de pacients. Els pacients presenten també una gran varietat de simptomatologia psiquiàtrica i de comportament, com irritabilitat, agressivitat, ansietat, psicosis... però el més comú de tots els trastorns psiquiàtrics que presenten és la depressió, la qual pot presentar-se en diferents etapes de la malaltia tot i que en molts casos aquesta simptomatologia s'inicia fins a cinc anys abans que els dèficits motors i cognitius⁽²⁵⁾. L'efecte de la depressió és molt significatiu en la vida de pacients amb MH⁽²⁶⁾, el 30% dels casos s'identifica amb depressió major amb idees de suïcidi (40%), el qual es produeix finalment en un 6% dels casos. En contrast amb altres dèficits de la malaltia, els dèficits emocionals no correlacionen amb la progressió de la malaltia, però sí que s'observen amb més freqüència en períodes específics, especialment a les primeres etapes.

Les evidències d'estudis realitzats sobre la neurogènesi i la implicació del seu dèficit en la depressió (sobre la qual l'estrès és un factor determinant) juntament amb les evidències que indiquen que els pacients de MH presenten com un dels principals símptomes depressió, ha portat a investigadors a postular la hipòtesi que, en la MH,

una recuperació de la neurogènesi aplacaria la simptomatologia depressiva dels pacients. Helen E. Grote i col·laboradors⁽⁵⁾ van fer proves en ratolins R6/1, sent aquests ratolins un model ben caracteritzat de la malaltia, ja que presenten comportament depressiu abans de dèficits cognitius i motors⁽²⁷⁾, així com alteracions conductuals progressives i pèrdua de coordinació motora, a més de les característiques patològiques observades en els pacients de MH, com són pèrdua de teixit a l'escorça i al estriat. Aplicant fluoxetina, de la qual se sap que és un potent antidepressiu inhibidor de la recaptació de serotonina i que estimula la neurogènesi, van demostrar que aquesta actua per rescatar el dèficit de neurogènesi a l'hipocamp dels ratolins R6/1 adults, i que alhora l'estimulació de la neurogènesi provoca una millora en els símptomes depressius. Una evidència d'aquest estudi va ser que l'administració de fluoxetina millorava els resultats de ratolins amb MH sotmesos a la prova de natació forçada en comparació amb els que no se'ls havia administrat (tots dos grups prèviament mostraven indefensió apresada)⁽⁵⁾.

Dèficits cognitius en la MH. Els dèficits cognitius tanquen la triada de dèficits importants en la MH (junt amb els motors i psiquiàtrics). Cal remarcar, ja que hem parlat en línies anteriors sobre simptomatologia afectiva, l'associació que hi ha entre estat depressiu i dèficit cognitiu, recordant la importància de la neurogènesi en els estats afectius, mostrant també com paral·lelament repercuteix en la cognició.

Els dèficits cognitius es comencen a apreciar lleugerament abans de l'aparició dels dèficits motors⁽³⁾, acumulant-se progressivament ja que al principi no presenta una gran alteració de la memòria i el càlcul (fet que fa que es consideri una demència subcortical, diferenciant-la d'altres demències corticals com l'Alzheimer). Amb el temps es va produint dèficit en la memòria, les habilitats visuoespacials i en el judici⁽²³⁾. Els canvis cognitius poden ser subtils en la primera dècada de la malaltia, de tal forma que els instruments de valoració han de ser molt ben escollits. En aquesta primera dècada de la malaltia, un MMSE no serà adequada ja que els pacients es troben orientats en persona, espai i temps, poden fer càlcul mental, abstracció, escriure una frase i copiar un dibuix. El més habitual per valorar els pacients és utilitzar l'Escala Unificada de la enfermedad de Huntington (UHDRS) publicada al 1996, la qual valora quatre dominis: funcions motores, cognitives, anomalia del comportament i capacitat funcional. Les funcions cognitives es valoren amb la prova Symbol Digits, la prova d'interferència d'Stroop i una prova de fluïdesa verbal⁽²³⁾.

Igual que en el cas de la depressió, diversos estudis han plantejat la hipòtesis de que el dèficit en proliferació de noves neurones -neurogènesi- al GD de l'hipocamp (a la ZSG) és el causant dels dèficits cognitius que presenten els pacients de MH. Simpson i Gil-Mohapel van fer un estudi amb el model morí de MH YAC128, on demostren que el decreixement de neurogènesi contribueixen a les anomalies

cognitives trobades en aquests animals⁽²⁸⁾. Es va tenir en comptes els models R6/1 i R6/2 que mostren reducció en la neurogènesi a les dues setmanes de vida sense presència encara de cap símptoma conductual. Es va considerar que aquests models, per la gravetat del fenotip i la ràpida progressió de la malaltia que presentaven, eren més representatius de la MH infantil, i que el model YAC128 mostraven una progressió de la MH més pròpia de la condició humana en termes generals, centrant-se en els pacients que la desenvolupen a partir de la edat adulta.

Per aquest estudi es van utilitzar ratolins transgènics amb expressió de la huntingtina humana amb 128 repeticions CAG (ratolins YAC 128) i ratolins amb expressió de huntingtina salvatge. Les noves cèl·lules generades durant la neurogènesi van ser avaluades mitjançant injeccions de bromodesoxiuridina (BrdU), injeccions de 200 mg/kg per via intraperitoneal, cada 12 hores durant tres dies consecutius. La BrdU s'incorpora en l'hèlix del ADN durant la fase S del cicle cel·lular, i s'utilitza com marcador exogen per la proliferació cel·lular. Els resultats obtinguts post-mortem, van mostrar diferències significatives en quant a número de cèl·lules noves al hipocamp al comparar els YAC128 amb els ratolins amb huntingtina salvatge. Les conclusions a les que van arribar, d'acord amb la literatura revisada, van ser que la disminució progressiva de neurogènesi en l'hipocamp es començava a donar abans que apareguessin els símptomes cognitius i

motors que presenta la MH, i que una restauració de la neurogènesi hipocampal reduirà per tant la simptomatologia cognitiva present en la MH, tant en el model animal YAC128 com en humans.

TERÀPIES

Diferents tipus de teràpies han estat o estan sent objecte d'estudi amb la finalitat de trobar una cura o bé una forma d'evitar l'evolució de les malalties neurodegeneratives. Un dels objectius en la MH és aconseguir restaurar la proliferació de noves neurones, així com restaurar les que ja estan danyades i evitar la seva mort.

Fàrmaco-teràpia. Actualment s'utilitzen teràpies farmacològiques, sobretot pels problemes motors i psiquiàtrics que presenten els pacients. Aquesta teràpia no cura la malaltia, ni tan sols alenteix la seva evolució. Tot i així s'aconsegueix disminuir la simptomatologia del pacient, oferint-li una millor qualitat de vida. S'ha pogut observar que els antidepressius inhibidors de la recaptació de la serotonina (com la fluoxetina) afavoreixen la producció de neurogènesi, la qual cosa beneficiaria als pacients de MH en quant a la pal·liació dels símptomes. En models animals, els ratolins R6/1 han mostrat resultats positius en l'aplicació d'aquest fàrmac i la correlació entre l'augment de noves neurones i reducció dels dèficits afectius. Però l'èxit d'aquest tipus de tractaments en models murins, freqüentment no es pot extrapolar en humans, la qual cosa mostra la complexitat

de la MH, i les limitacions dels models animals. Tot i així, encara que no hagin aportat grans millores, han permès fer un aprenentatge sobre la fisiopatologia de la malaltia.

Teràpia cel·lular. En les malalties neurodegeneratives una pèrdua específica de cèl·lules és la responsable de la presència dels símptomes psiquiàtrics i neurològics, amb la qual cosa és molt atractiva la idea de poder reemplaçar les cèl·lules danyades o perdudes. Però el cervell és quelcom complicat i desconegut en gran part, amb la qual cosa la teràpia cel·lular és un gran repte: les cèl·lules no només han de sobreviure, sinó que s'han d'integrar en les xarxes ja existents. Seguint aquesta línia, la d'aconseguir regenerar el teixit cel·lular, les últimes dècades s'han dedicat a investigar noves teràpies que podrien algun dia donar la resposta a com curar la MH, i altres neurodegeneratives. Com a teràpies potencials tenim el trasplantament de cèl·lules neurals, que es va començar a investigar cap al 1980 (en pacients amb MH es va començar més tard que amb pacients de Parkinson). Aquesta teràpia es basa en trasplantar teixit neural fetal en pacients amb MH. El primer trasplantament va realitzar-se al 1990 per Madrazo et al., quedant-se aquesta tècnica parada 4 anys per posteriorment ser introduïda en altres països. Aquesta tècnica es troba en mig d'una controvèrsia a partir dels seus resultats, ja que molts investigadors han demostrat efectes negatius a llarg termini en mostrar casos en que el teixit creixia des-

mesurament i resultava crític per les estructures del SNC o presència de mecanismes inflamatoris i excitotòxics, com va evidenciar Cicchetti. La investigació en aquest camp continua, ja que és fins al moment una opció prometedora.

Teràpia neuroprotectora. Altre dels pilars explorats en quant al tractament de la MH ha estat la teràpia neuroprotectora. Tenint en conta la població neuronal afectada i el requeriment tròfic d'aquesta, es pot induir una resposta tròfica ja sigui endògena o a través d'administració exògena del factor neurotròfic específic, per tal de prevenir la malaltia o frenar la seva progressió. En el cas de la MH, això ho aporta el BDNF (brain derived neurotrophic factor). Aquesta proteïna dóna suport tròfic i contribueix a la supervivència de les neurones ja afectades per MH.

CONCLUSIONS I DIRECCIONS FUTURES

Fins aquí he fet un abordatge del que és la neurogènesi, com va canviar la ciència el seu dogma per acceptar que és present encara en el cervell humà adult. El recorregut per aquestes línies vol mostrar la importància de la neurogènesi hipocampal adulta tant en la salut i la malaltia, la importància que té en el paper de l'aprenentatge i creació de noves memòries i com el seu dèficit provoca problemes cognitius i afectius. El descobriment de que els fàrmacs antidepressius eren estimulants de la neurogènesi hipocampal, la qual alhora

era necessària per l'efecte d'aquests fàrmacs, va impulsar noves hipòtesis sobre neurogènesi i depressió, ja que estudis mostraven que pacients amb depressió mostraven atrofia hipocampal. S'ha vist com la neurogènesi hipocampal està també implicada en els processos neurodegeneratius, centrant l'atenció en la MH, comprovant que els dèficits cognitius i afectius -els més devastadors d'aquesta malaltia incurable a dia d'avui- correlacionen amb la disminució de creació de noves cèl·lules. Haver aconseguit establir aquesta relació és un pas important per poder entendre una mica millor el perquè de la MH, o si més no per poder plantejar altres vies terapèutiques per tal de millorar la simptomatologia dels pacients o fins i tot algun dia trobar una solució a la neurodegeneració.

Queda molt per conèixer sobre la neurogènesi, així com de la MH, però els experiments i estudis que s'estan portant a terme permeten pensar en noves tècniques terapèutiques potser impensables fins fa unes dècades. Les noves tecnologies permeten treballar amb teixit implantat, fent que a més pal·liar la simptomatologia es pugui pensar en la substitució de teixit danyat o una restauració del mateix. Els resultats obtinguts fins al moment mostren que queda molt per treballar encara en aquest àmbit, ja que hi ha troballes de tot tipus, que plantegen controvèrsies sobre l'efectivitat de treballar amb teixit implantat. A més de les limitacions pròpies fruit de no tenir una comprensió integral de tot el

mecanisme de la neurogènesi, ens trobem amb limitacions ètiques ja que els estudis no es limiten només a models animals. Tot i així, la ciència s'encamina cap a aquesta nova estratègia terapèutica per tal d'aconseguir l'èxit en la batalla contra les malalties neurodegeneratives.

REFERÈNCIES

1. Arias-Carrión O, Olivares-Bañuelos T, Drucker-Colín R. Neurogénesis en el cerebro adulto. *Revista de Neurología*. 2007;44 (9):541-50.
2. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature reviews Neuroscience*. 2010 May;11(5):339-50. PubMed PMID: 20354534. Pubmed Central PMCID: 2886712.
3. Arias-Carrión O, Drucker-Colín R. Neurogénesis como estrategia terapéutica para regenerar el sistema nervioso central. *Revista de Neurología*. 2007;45 (12):739-45.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1313-7. PubMed PMID: 9809557.
5. Grote HE, Bull ND, Howard ML, van Dellen A, Blakemore C, Bartlett PF, et al. Cognitive disorders and neurogenesis deficits in Huntington's disease mice are rescued by fluoxetine. *The European journal of neuroscience*. 2005 Oct;22(8):2081-8. PubMed PMID: 16262645.
6. Nieto-Escamez FA, Moreno-Montoya M. neurogénesis en el giro dentado del hipocampo: implicaciones para el aprendizaje y la memoria en el cerebro adulto. *Arch Neurocién (Mex)*. 2011;16 n°. 4:193-9.
7. Ming G-l, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annual review of neuroscience*. 2005;28:223-50.
8. Lledó MP, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7:179-93.
9. Laplagne DA, Esposito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, et al. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. *PLoS Biol*. 2006;4:e409.
10. Jacobs BL. Adult brain neurogenesis and depression. *Brain, behavior, and immunity*. 2002 Oct;16(5):602-9. PubMed PMID: 12401475.
11. Zhanlu L, Zoe H, Rolf W. Exercise Can Rescue Recognition Memory Impairment in a Model with Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis Pauline Lafenêtre, Oliver gemeie, Aiden Petra *Front Behav Neurosci*2009.
12. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature neuroscience*. 2007 Sep;10(9):1110-5. PubMed PMID: 17726477.
13. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*. 2004;429(6988):184-7.
14. Esposito MS. et al. Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development *J Neurosci*. 2005;25:10074-86.

15. Ramirez-Amaya V, Marrone DF, Gage FH, Worley PF, Barnes CA. Integration of new neurons into functional neural networks. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(47):12237-41.
16. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular psychiatry*. 2000;5(3):262-9.
17. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: Implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiat*. 1998;43:547-73.
18. Dalla C, Bangasser DA, Edgecomb C, Shors TJ. Neurogenesis and learning: acquisition and asymptotic performance predict how many new cells survive in the hippocampus. *Neurobiology of learning and memory*. 2007;88(1):143-8.
19. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997;386(6624):493-5.
20. Montaron MF, Drapeau E, Dupret D, Kitchener P, Arousseau C, Le Moal M, et al. Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. *Neurobiology of aging*. 2006;27(4):645-54.
21. Döbrössy MD, Drapeau E, Arousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Differential effects of learning on neurogenesis: Learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Molecular psychiatry*. 2003;8:974-82.
22. Fernandes J. La enfermedad de Huntington: una visión biomolecular. *Revista de Neurología*. 2001;32(8):762-7.
23. Boll MC, Báez EM, Ochoa A, Alonso ME. Análisis del deterioro cognoscitivo en pacientes con enfermedad de Huntington mediante las pruebas de la escala unificada (UHDRS). *Arch Neurocién*. 2008;13:25-30.
24. Vásques M, Morales F, Cuenca P. Aspectos Genéticos y Moleculares de la enfermedad de Huntington (HD). 2003. p. 10.
25. Epping EA, Paulsen JS. Depression in the early stages of Huntington disease. *Neurodegenerative disease management*. 2011 Oct 1;1(5):407-14. PubMed PMID: 22942903. Pubmed Central PMCID: 3430381.
26. Ho AK, Gilbert AS, Mason SL, Goodman AO, Barker RA. Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(4):574-8.
27. Ransome MI, Renoir T, Hannan AJ. Hippocampal neurogenesis, cognitive deficits and affective disorder in Huntington's disease. *Neural plasticity*. 2012;2012:874387. PubMed PMID: 22830053. Pubmed Central PMCID: 3394391.
28. Simpson JM, Gil-Mohapel J, Pouladi MA, Ghilan M, Xie Y, Hayden MR, et al. Altered adult hippocampal neurogenesis in the YAC128 transgenic mouse model of Huntington disease. *Neurobiology of disease*. 2011 Feb;41(2):249-60. PubMed PMID: 20875859.