

# Regeneración cerebral

¿Cómo puede repararse un cerebro dañado?  
La solución quizá se halle en el propio cerebro

Fred H. Gage

**D**urante más de 100 años, la neurología ha aceptado un dogma central: el cerebro de un individuo adulto permanece estable, sin cambios, como un ordenador de memoria y velocidad de procesamiento fijas. Se pueden perder neuronas, fallecen a lo largo de la vida, pero, dice el dogma, no es posible adquirir otras nuevas. ¿Cómo podría ser de otra forma! Si el cerebro conociese cambios estructurales, ¿qué íbamos a recordar? ¿De qué manera mantendríamos una misma identidad a lo largo de nuestra vida?

La piel, el hígado, el corazón, los riñones, los pulmones y la sangre generan nuevas células que sustituyen a las dañadas,

al menos en cierta medida. Pero hasta hace poco se pensaba que esta capacidad de regeneración no se daba en el sistema nervioso central, que comprende el cerebro y la médula espinal. No había más que un consejo neurológico posible: "Guardé su cerebro de todo daño porque no hay forma de repararlo".

Sin embargo, en los últimos cinco años se ha descubierto que el cerebro cambia a lo largo de la vida. Esta revisión es positiva. Las nuevas células y conexiones que hemos descubierto podría aportar al cerebro una capacidad adicional para afrontar las dificultades de la vida. Tal plasticidad ofrece una vía para inducir la autorreparación cerebral tras una lesión o enfermedad. Hasta valdría tal vez para me-

jorar las capacidades mentales y sensoriales de un cerebro sano.

Durante docenas de años, se ha tratado de encontrar soluciones a las lesiones y disfunciones del cerebro. Se fundaban sobre todo en aumentar el número de neurotransmisores, los agentes químicos que transmiten la información entre las neuronas. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson el cerebro pierde la capacidad de producir el neurotransmisor dopamina porque las células que lo sintetizan mueren. Un compuesto químico emparentado con la dopamina, L-dopa, mejora temporalmente los síntomas de la enfermedad pero no es ninguna cura. Se ha intentado, con no mucho éxito, implantar tejidos cerebrales de fetos procedentes de abortos para reemplazar las neuronas que mueren en la enfermedad de Parkinson (o en otras afecciones neurológicas, como la enfermedad de Huntington y las lesiones de la médula espinal). En fecha más reciente, algunos han prestado atención a las neuronas derivadas de células madre embrionarias. En determinadas condiciones de cultivo in vitro, estas células troncales dan origen a todos los tipos de células cerebrales.

Aunque los trasplantes de células madre ofrecen muchas ventajas, valerse de la capacidad innata del sistema nervioso adulto para autorrepararse resultaría mucho más directo. Como objetivo final, se querría disponer de fármacos que estimularan al cerebro a reemplazar sus propias células y reconstruir los circuitos deteriorados.

## Regeneración neuronal

Muchos persiguen este objetivo. La esperanza de que sea factible nace de una serie de descubrimientos realizados en los últimos cuarenta años. Durante los decenios de 1960 y 1970 se demostró que el sistema nervioso central de los mamíferos posee algunas propiedades regenerativas innatas; los axones de las neuronas de un cerebro adulto y de la médula espinal pueden regenerarse —en cierta medida— tras haber sufrido una lesión. Más tarde, otros (entre los que mis colaboradores y yo nos contamos) descubrieron que en los cerebros adultos de aves y primates, incluidos los seres humanos, nacían nuevas neuronas.

### Resumen/*Regeneración de células nerviosas en adultos*

- En el cerebro humano adulto existen factores de crecimiento que, en determinadas circunstancias, estimulan la producción de nuevas células nerviosas.
- Los factores de crecimiento —o fármacos de administración más sencilla que impulsen su producción— pueden intervenir en terapia de varias enfermedades cerebrales y en el tratamiento de lesiones del cerebro y de la médula espinal.
- En principio, podría comprobarse si esos factores mejoran las facultades de un cerebro normal, pero hay muchas dudas acerca de la eficiencia de semejante método.

En lenguaje técnico ese proceso recibe el nombre de neurogénesis.

¿Por qué no se autorrepara de forma más eficaz y completa el sistema nervioso central, tras una enfermedad o traumatismo si se generan nuevas neuronas? La respuesta reside en entender cómo —y quizás hasta qué punto— se produce la neurogénesis de los adultos y cómo puede aumentarse esta tendencia natural del cerebro a la autorreparación.

Sabemos hoy que el nacimiento de nuevas células cerebrales no ocurre en un solo paso. Las células madre neurales multipotenciales se dividen periódicamente en el cerebro, dando lugar a más células madre y a otras células precursoras de neuronas o de células de la glía. Estas últimas cumplen una función de sostén. Mas, para madurar, estas células recién nacidas deben alejarse de la influencia de las células madre multipotenciales. En promedio, sólo la mitad realiza con éxito ese desplazamiento; el resto muere. Este proceso recuerda al que se produce antes del nacimiento y durante los primeros años de nuestra vida, cuando se generan muchas más células de las necesarias para formar un cerebro. Sólo sobreviven las que establecen conexiones activas con otras neuronas.

Las nuevas células supervivientes se convertirán en neuronas o glía según el lugar del cerebro al que se desplacen y del tipo de actividad que tenga esa región en ese momento. Pasa alrededor de un mes desde que se forma una nueva neurona a partir de la célula madre hasta que llega a ser plenamente funcional y transmite y recibe información: la neurogénesis no ocurre de una vez. No se trata de un evento, sino de un proceso, y un proceso muy controlado.

La neurogénesis está regulada por una clase de moléculas presentes de forma natural, los factores de crecimiento. Se ha demostrado que un factor apodado “erizo sónic”, descubierto primero en los insectos, regula la capacidad de proliferar de las neuronas inmaduras. Por el contrario, el factor “notch” y las proteínas morfogenéticas del hueso parecen influir en que las nuevas células cerebrales se conviertan en células gliales o en neuronas. Cuando las nuevas células han empezado su proceso de maduración en neuronas o en células gliales, otros factores de crecimiento (como el neurotrófico derivado del cerebro, las neurotrofinas y el factor de crecimiento análogo a la insulina) tienen un importante papel en la supervivencia de estas células y en estimular su maduración y funcionalidad.

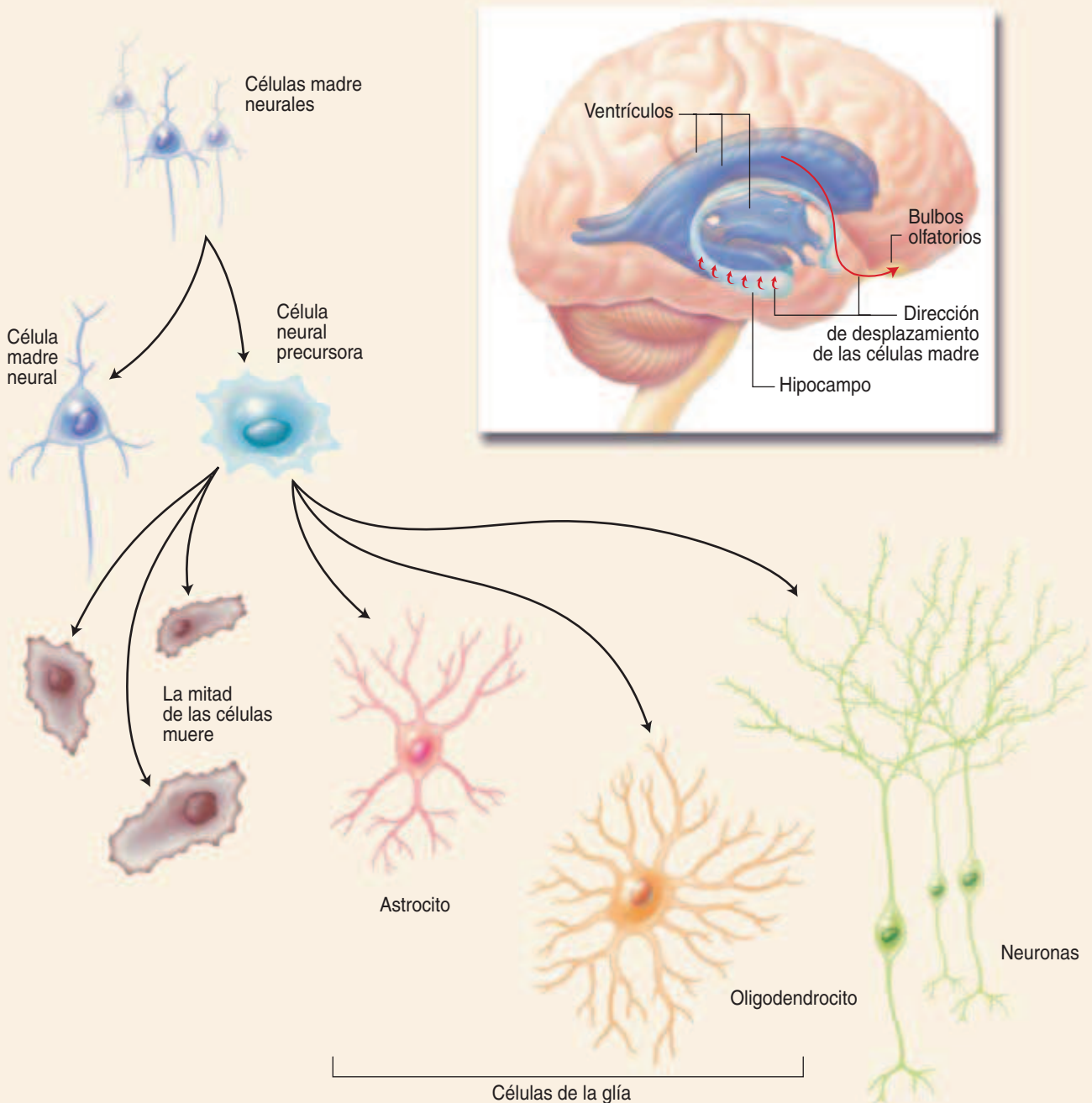
## ¿Dónde se localiza la producción?

Las nuevas neuronas no surgen de modo espontáneo en cualquier parte del cerebro adulto de un mamífero. Se forman sólo en los ventrículos del prosencéfalo y en el hipocampo. Los ventrículos son cavidades rellenas de fluido; el hipocampo debe su nombre a su figura, de caballito de mar. Se ha visto que células destinadas a convertirse en neuronas migran desde el ventrículo hasta los bulbos olfatorios, par de estructuras que reciben la información de las células de la nariz que captan los olores. Aunque no

## ASI PRODUCE NUEVAS NEURONAS EL CEREBRO

**DE LAS CELULAS MADRE NEURALES** derivan nuevas células en el cerebro. Se dividen de forma periódica; sucede en dos zonas del cerebro: los ventrículos (*de color violeta*), que contienen el líquido cefalorraquídeo que alimenta el sistema nervioso central, y el hipocampo (*azul claro*), una estructura crucial para el aprendizaje y la memoria. Cuando las células madre neurales proliferan (*véase abajo*), dan lugar a otras células madre neurales y a células precursoras que maduran en neuronas o en células de la glía (astrocitos u

oligodendrocitos). Las nuevas células madre neurales necesitan migrar para poder diferenciarse (*flechas rojas*). Sólo un cincuenta por ciento, por término medio, tiene éxito en su migración (el resto muere). En el cerebro adulto, se han encontrado neuronas nuevas en el hipocampo y en los bulbos olfatorios, donde se procesan los olores. Se espera que sea posible inducir su autorreparación estimulando, cuando y donde sea necesario, la división y el crecimiento de las células madre neurales o de las células precursoras.



## TERAPIA CON CELULAS MADRE

SE ESTAN INVESTIGANDO dos tipos de células madre para su posible uso en la reparación de daños cerebrales. Las primeras son las células madre neurales de individuos adultos: estas células primordiales remanentes del desarrollo embrionario aparecen en dos áreas del cerebro y pueden dividirse a lo largo de la vida para formar nuevas neuronas y células gliales. Las segundas son células madre de los embriones humanos, separadas en las fases iniciales del desarrollo, cuando los embriones constan de unas cien células. Estas células madre embrionarias pueden producir cualquiera de los diferentes tipos de célula del organismo.

La mayoría de las investigaciones han cultivado en el laboratorio células madre neurales. Se multiplican y marcan genéticamente, para luego trasplantarlas al sistema nervioso de un individuo adulto. En estos experimentos, que hasta la fecha sólo se han realizado en animales, las células sobreviven y pueden diferenciarse en neuronas adultas en las dos áreas del cerebro donde la formación de nuevas neuronas ocurre de ordi-

nario, el hipocampo y los bulbos olfatorios. Las células madre adultas no pueden diferenciarse en neuronas cuando se las trasplanta a otras zonas, aunque sí convertirse en glía.

El problema de las células madre adultas es que se encuentran en un estado inmaduro. A menos que el cerebro del adulto donde ha sido trasplantada no haga las señales necesarias para que una célula madre se convierta en un tipo específico de célula neural, por ejemplo en una neurona del hipocampo, la célula morirá, se convertirá en una célula glial o persistirá como célula madre indiferenciada. La solución estriba en que se descubran las señales bioquímicas que recibe una célula madre adulta para convertirse en un particular tipo de neurona. Con ese conocimiento, cabría inducir a las células cultivadas a evolucionar en esa progenie. Una vez trasplantadas a una zona particular del cerebro, sería de esperar que se siguiesen desarrollando como ese tipo de célula específica en que se han convertido, formarían conexiones con otras células del cerebro y fuesen funcionales.

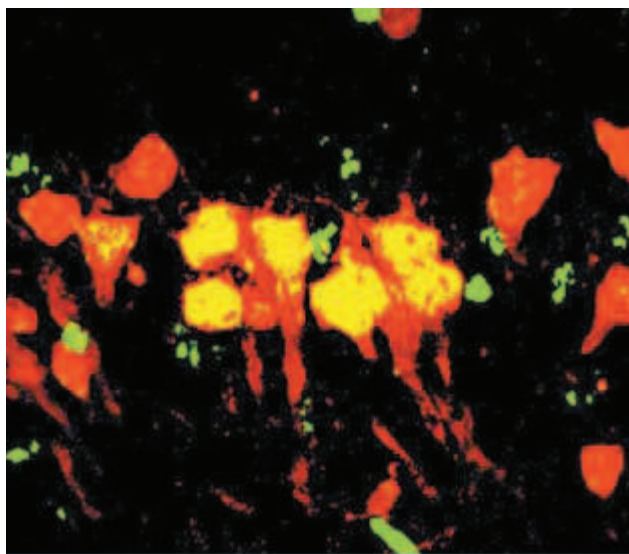
se sabe por qué motivo los bulbos olfatorios necesitan tantas neuronas nuevas, podemos comprender con mayor facilidad la razón de que las demande el hipocampo: esta estructura es crucial durante el aprendizaje de información nueva; cabe, pues, presumir que al añadir nuevas neuronas se impulsa la formación de conexiones entre las neuronas preexistentes y las recién nacidas, de manera que se incremente la capacidad cerebral de procesar y almacenar la información que llega.

No sólo aparecen neuronas nuevas en el hipocampo y los bulbos olfatorios, según algunas investigaciones. Pero tales resultados no satisfacen todavía del todo. Una de las razones es la complejidad de los métodos

requeridos para demostrar la presencia de neurogénesis. Con técnicas mucho más sensibles quizá se podría hallarla en otras partes del cerebro o en la médula espinal. Conforme vayamos conociendo más detalles sobre los mecanismos moleculares que controlan la neurogénesis y sobre los estímulos externos que la regulan, prevemos que seremos capaces de fomentar la neurogénesis en cualquier área del cerebro. Si se llegase a conocer de qué manera los factores de crecimiento y los diferentes entornos celulares controlan la neurogénesis en un cerebro sano, podríamos desarrollar terapias que indujesen la autorreparación de cerebros enfermos o dañados.

Algunas enfermedades neurológicas podrían mejorar si se estimulara la neurogénesis. En un accidente cerebrovascular, un coágulo impide el riego sanguíneo de una parte del cerebro; se corta el aporte de oxígeno y mueren neuronas. Tras el ictus empieza la neurogénesis en el hipocampo; intenta, parece, producir nuevas neuronas que reparen el tejido dañado. La mayoría de las células nuevas mueren, pero otras migran hasta la zona dañada y se convierten en neuronas adultas. Estas reparaciones a pequeña escala carecen de la capacidad suficiente para regenerar una zona grande afectada por un accidente cerebrovascular, pero sí podría recuperarse con ellas el cerebro de ictus pequeños, a menudo imperceptibles. En la actualidad se recurre al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) para incentivar este proceso de autorreparación. Se han obtenido resultados esperanzadores.

Por desgracia, los factores EGF y FGF son macromoléculas incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, una red muy fina que tapiza los vasos sanguíneos del cerebro. La compañía farmacéutica Wyeth-Ayerst detuvo las pruebas clínicas de FGF para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares en 1999; en parte, porque las moléculas no llegaban al cerebro. Otros grupos han intentado superar este obs-



**2. AL MES DE TRATAMIENTO** con factores de crecimiento neural, el cerebro de una ratona que había padecido un accidente cerebrovascular generaba neuronas nuevas (amarillo).

táculo uniendo el factor de crecimiento a otra molécula, que engaña a las células para que lo transporten hasta el tejido cerebral. También se intenta, mediante ingeniería genética, crear células sintetizadoras de FGF, que se trasplantarían al cerebro. Pero hasta la fecha esta posibilidad sólo se ha probado en animales.

La estimulación de la neurogénesis también puede conducir a un nuevo tipo de tratamiento para la depresión. El estrés crónico parece ser la causa más importante de aparición de la depresión, junto a una predisposición genética a padecerla. También se sabe que el estrés reduce el número de nuevas neuronas en el hipocampo. Se ha observado en experimentos con animales que muchos de los fármacos que se utilizan hoy en día para tratar la depresión, como el Prozac, promueven la neurogénesis. Además, la mayoría de estos fármacos tarda aproximadamente un mes en hacer efecto y mejorar el estado de ánimo de una persona; el mismo tiempo que requiere la neurogénesis. Esta coincidencia ha llevado a plantear la hipótesis de que la depresión se debería en parte a un descenso de la neurogénesis en el hipocampo; algunos estudios clínicos recientes han confirmado que los pacientes afectados por depresión crónica presentan un hipocampo reducido. La administración durante largo tiempo de antidepresivos parece fomentar la neurogénesis: en roedores que han recibido estos fármacos a lo largo de meses se encontraron brotes de neuronas nuevas en el hipocampo.

## Regeneración cerebral

Otra de las afecciones en las que la neurogénesis podría resultar beneficiosa es la enfermedad de Alzheimer. Varios estudios recientes han demostrado que aparecen diversas alteraciones de la neurogénesis en ratones modificados con genes humanos que predisponen al Alzheimer. Aquellos animales cuya manipulación genética consistió en provocar que sintetiza-

## El autor

FRED H. GAGE ocupa la cátedra Adler en el Laboratorio de Genética del Instituto Salk de Estudios Biológicos en San Diego.

ran en exceso una forma mutante de la proteína humana precursora del amiloide, por ejemplo, tienen un menor número de neuronas en el hipocampo. Y los que portan el gen mutante humano de la proteína presenilina exhiben menos divisiones celulares en el hipocampo y, por lo tanto, un número menor de neuronas supervivientes. Si los factores de crecimiento, así el FGF, pudiesen reducir esa tendencia resultarían útiles para el tratamiento de esta terrible enfermedad.

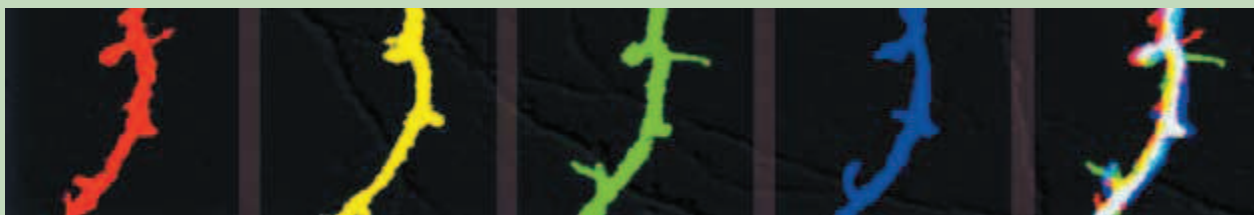
El objetivo actual es obtener más información sobre los factores de crecimiento específicos que rigen las diferentes etapas de la neurogénesis: el nacimiento de nuevas células, su desplazamiento a los lugares correctos y su maduración en neuronas. También hemos de conocer qué factores inhiben cada paso. En la depresión, que comporta un freno para la división celular, con la consiguiente pérdida de células, la meta es encontrar fármacos o terapias específicas que incrementen la proliferación celular. En la epilepsia, en la que se generan nuevas células pero migran a lugares incorrectos, debemos encontrar la forma de redirigir las neuronas errantes. En los pacientes con glioma (un cáncer cerebral) las células gliales proliferan y forman rápidamente tumores letales. Aunque el origen de los gliomas no está claro, algunos creen que proceden de células madre neurales. Las sustancias naturales que regulan la división de estas células madre podrían entrañar un posible tratamiento.

En el accidente cerebrovascular las células mueren o no consiguen madurar. Importaría aquí identificar los factores de crecimiento que permiten la supervivencia neuronal y enseñar a las células inmaduras a desarrollarse correctamente y convertirse en neuronas

## ESTABLECIMIENTO DE CONEXIONES CRUCIALES

DESDE QUE EMPIEZA la división de una célula madre neural hasta que se integra en los circuitos funcionales del cerebro transcurre un mes. Cabe, pues, que la función que desempeñen las nuevas neuronas en el comportamiento tenga menos que ver con el nacimiento de las células que con la forma en que las nuevas células establezcan circuitos entre sí o con las neuronas preexistentes. En la sinaptogénesis se conectan las dendritas de una neurona con puntos del axón de otra neu-

rona. Según algunos estudios recientes, las dendritas (véase *abajo*) pueden cambiar su forma en pocos minutos, lo que indica que la sinaptogénesis podría reforzar el aprendizaje y la memoria. Cada una de las micrografías de color rojo, amarillo, verde y azul fueron tomadas del cerebro de un ratón vivo en días seguidos. La imagen multicolor (*a la derecha*) muestra todos los colores superpuestos. Las partes que no han cambiado aparecen de color blanco.



## SELECCION DE FACTORES DE CRECIMIENTO NEURAL EN PROCESO DE INVESTIGACION

Pueden utilizarse estos factores como fármacos. También pueden idearse fármacos que los estimulen o bloqueen

NOMBRE	FUNCION	AFECCIONES A LAS QUE PODRIAN APLICARSE
Factor neurotrófico derivado del cerebro	Mantiene vivas las nuevas neuronas	Depresión (ya no se utiliza para la esclerosis lateral amiotrófica)
Factor neurotrófico ciliar	Protege de la muerte a las neuronas	Enfermedad de Huntington (también se están efectuando pruebas contra la obesidad)
Factor de crecimiento epidérmico	Estimula la división celular de las neuronas	Tumores y accidente cerebrovascular
Factor de crecimiento de fibroblastos	En pequeñas dosis, permite la supervivencia de varios tipos de células; en dosis mayores, estimula la proliferación celular	Tumores y accidente cerebrovascular
Factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales	Induce a las neuronas a que generen nuevas ramificaciones; impide la muerte celular en la enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica
Factor-2 de crecimiento glial	Favorece la producción de células de la glía	Lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple y esquizofrenia
Factor de crecimiento análogo a la insulina	Fomenta la generación de neuronas y células de la glía	Esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica y demencia senil
Neurotrofina-3	Impulsa la formación de oligodendrocitos	Esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal y esclerosis lateral amiotrófica

funcionales. En la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Parkinson se produce la muerte de tipos celulares muy específicos; eso conlleva problemas en el sistema motor y en las facultades cognitivas. Ese grupo de patologías podrían constituir los objetivos iniciales. Por una razón: las células originantes de esas afecciones se alojan en zonas precisas del cerebro y, por ende, fácilmente acotables.

Una de las mayores dificultades consiste en controlar la cantidad de neurogénesis que necesita un determinado tratamiento, porque la producción de demasiadas neuronas también puede ser perjudicial. En ciertas formas de epilepsia las células madre neurales se continúan dividiendo más allá del punto en que las nuevas neuronas pueden establecer conexiones útiles. Se piensa que estas células atípicas no sólo acaban en un lugar incorrecto, sino que dejan incompleta su maduración y contribuyen a la aparición de nuevos ataques epilépticos. El tratamiento del accidente cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson y otras afecciones mediante factores de crecimiento podría impulsar a las células madre neurales a dividirse de forma inapropiada; se causarían síntomas similares. Por eso, primero habrá que saber mejor cómo deben emplearse los factores de crecimiento para impulsar el nacimiento de nuevas células, la migración hacia su lugar de destino y su maduración en células adultas.

En cuanto a las lesiones de la médula espinal, la ELA o la esclerosis múltiple, el tratamiento podría consistir en inducir la formación de oligodendrocitos por las células madre. Estas células de la glía resultan esenciales para que las neuronas puedan comunicarse entre sí: aíslan los axones de cada una de las neuronas y de esa forma impiden que la señal eléc-

trica portada por esos ejes se disipe. Se ha demostrado que las células madre de la médula espinal tienen la capacidad de producir oligodendrocitos a un ritmo lento. Mi equipo de investigación (también otros) ha empleado factores de crecimiento para inducir la proliferación de oligodendrocitos en animales con lesiones medulares. Los resultados han sido buenos.

## Gimnasia cerebral

En el proceso de neurogénesis que se desarrolla en el hipocampo llama la atención un dato sorprendente: la experiencia regula la tasa de división celular, la supervivencia de nuevas neuronas y, por fin, la capacidad de éstas para integrarse en los circuitos ya establecidos. Si se trasladan ratones adultos de una jaula simple, que no les ofrecía nada, a otra mayor, con diferentes dispositivos para jugar y correr, experimentarán un considerable incremento de la neurogénesis. En mi laboratorio, Henriette van Praag ha descubierto que a los ratones que corren en ruedas se les duplica la división celular en el hipocampo, con el consiguiente incremento de neuronas nuevas. Sorprende, pero el ejercicio físico regular puede también disminuir la depresión en las personas, quizá porque activa la neurogénesis.

Cuando se pueda inducir la neurogénesis tal y como dicten las necesidades, cambiará nuestra concepción de las enfermedades y lesiones cerebrales. Puedo imaginar un futuro donde se disponga de fármacos específicos que estimulen las etapas pertinentes de la neurogénesis para mejorar dolencias concretas. Estas terapias farmacológicas deberían combinarse con terapias físicas que aumentasen la neurogénesis y fomentaran la

integración de las nuevas células en regiones cerebrales determinadas. Estos posibles tratamientos ofrecen grandes esperanzas a los millones de personas que padecen enfermedades cerebrales o tienen dañada la médula espinal. La influencia en la neurogénesis del incremento del ejercicio intelectual o corporal da a entender que con una vida de mayor actividad física y mental se reduciría el riesgo de padecer enfermedades cerebrales y se potenciaría la capacidad natural de regeneración del cerebro.

No menos apasionante es la posibilidad de que los individuos sanos mejoren su rendimiento estimulando a su cerebro para que produzca nuevas neuronas. Pero no parece tan probable que quisiesen aumentar sus capacidades mentales administrándose dosis periódicas de factores de crecimiento: no se administran por vía oral, ni atraviesan la barrera hematoencefálica cuando se inyectan en el torrente circulatorio. En la actualidad, se investiga en moléculas menores, aplicables en píldoras, que activen los genes de los factores de crecimiento en el cerebro; ello comportaría que las células cerebrales sintetizaran factores en cuantía mayor que la acostumbrada. En este contexto, los laboratorios Curis, de Cambridge, han creado moléculas que regulan la producción del factor erizo "sonic", de interés en la neurogénesis.

Sería concebible también que mejorasen las capacidades cerebrales gracias a la terapia genética y el trasplante celular. La ingeniería genética modificaría en el laboratorio células para que produjeran factores de crecimiento específicos y después se las implantaría en regiones concretas del cerebro. O bien, podrían insertarse los genes que codifican la producción de varios tipos de factores de crecimiento en virus que los transportarían a las células cerebrales.

Pero todavía no resulta claro que se puedan incrementar de esta forma las capacidades de un cerebro normal y sano. De los varios experimentos en que se han administrado factores de crecimiento a animales se desprende que el aumento de su cantidad puede interrumpir el correcto funcionamiento del cerebro.

Es posible que éste mantenga un delicado equilibrio y una cantidad excesiva de algo beneficioso le perjudique tanto como una insuficiente. Los factores de crecimiento podrían inducir la formación de tumores; las células trasplantadas podrían crecer sin control y provocar cáncer. Estos riesgos podrían ser asumidos por personas con enfermedad de Huntington, Alzheimer o Parkinson, pero no por individuos sanos.

La mejor forma de potenciar el cerebro no consiste en consumir fármacos e implantar células, sino en llevar una vida adecuada. Como el resto de los órganos, responde positivamente al ejercicio, a una buena dieta y a un reposo suficiente. Mejoran las facultades de un cerebro sano, y además no se corren los peligros que comportan las terapias descritas con anterioridad. Si muchos más supiesen que con una dieta apropiada, horas de sueño suficientes y ejercicio regular aumenta el número de conexiones neuronales en regiones concretas del cerebro y, por consiguiente, se refuerzan la memoria y la capacidad de razonar, existiría mucho más interés en cuidarse.

### Bibliografía complementaria

NEUROGENESIS IN ADULT SUBVENTRICULAR ZONE. Arturo Alvarez-Buylla y José M. García Verdugo en *Journal of Neuroscience*, vol. 22, n.º 3, págs. 629-634; 1 de febrero, 2002.

WHY ARE SOME NEURONS REPLACED IN ADULT BRAINS? Fernando Nottebohm en *Journal of Neuroscience*, vol. 22, n.º 3, págs. 624-628; 1 de febrero, 2002.

ANTIDEPRESSANTS AND NEUROPLASTICITY. Carról D'Sa y Ronald S. Duman en *Bipolar Disorders*, vol. 4, n.º 3, págs. 183-184; junio 2002.

NEUROGENESIS AFTER ISCHAEMIC BRAIN INSULTS. Zaal Kokaia y Olle Lindvall en *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 13, n.º 1, págs. 127-132; febrero 2003.

NEUROGENESIS IN ADULT BRAIN: NEW STRATEGIES FOR CNS DISEASES. Dieter C. Lie et al. en *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* (en prensa).