

# Nisze komórek macierzystych i neurogeneza w mózgu dojrzałym

## Stem cell niches and neurogenesis in the adult brain

Artur Pałasz, Katarzyna Bogus, Aleksandra Bryzek, Marcin Kamiński

Katedra Morfologii, Zakład Histologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2010; 5, 2: 49–63

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Artur Pałasz  
Katedra Morfologii, Zakład Histologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice  
tel. +48 32 208 83 77, faks +48 32 252 65 74  
e-mail: apalasz@sum.edu.pl

### Streszczenie

Odkrycie nieodróżnionych, aktywnych proliferacyjnych nerwowych komórek macierzystych (*neural stem cells* – NSCs) w dojrzałym mózgu otworzyło nowy rozdział współczesnej neurobiologii. Neurogeneza dorosłych jest unikalnym zjawiskiem odgrywającym prawdopodobnie istotną rolę w procesach uczenia się, pamięci i plastyczności neuronalnej. Wysłunięte niedawno hipotezy sugerują także udział dysfunkcji tego procesu w patogenezie zaburzeń psychicznych i neurologicznych, takich jak depresja, schizofrenia, choroba Alzheimera i Parkinsona. W mózgu dorosłych ssaków zidentyfikowano dwa obszary charakteryzujące się aktywnym i ciągłym procesem neurogenezy: strefę podziarnistą (*subgranular zone* – SGZ) w strukturze zakrętu zębatego formacji hipokampa oraz strefę podkomorową (*subventricular zone* – SVZ) występującą podwyściółkowo w pobliżu komór bocznych mózgowia. Komórki macierzyste SGZ są źródłem komórek ziarnistych zakrętu zębatego, natomiast komórki należące do obszaru SVZ skupione w dziobowy strumień migracyjny (*rostral migratory stream* – RMS) zmierzają w kierunku opuszki węchowej, gdzie różnicują się do interneuronów. Pluripotencjalny charakter komórek macierzystych dojrzałego mózgowia jest przestrzennie i czasowo ograniczony. Proces namnażania, różnicowania i migracji NSCs jest precyzyjnie i trwale regulowany przez liczne substancje pochodzące zarówno z komórek niszy otaczającej NSCs, np. czynniki wzrostowe i neurotroficzne, m.in. FGF, VEGF, EGF, IGF-1, CNTF, BDNF, LIF, jak i spoza tego obszaru – neuromediatory, neuromodulatory, hormony, a także leki.

**Słowa kluczowe:** neurogeneza, nisza komórek macierzystych, hipokamp, neurogeneza wieku dorosłego, neurogeneza dorosłych, neurogeneza postnatalna.

### Wstęp

Jedną z fundamentalnych prawd leżących przez ponad sto lat u podstaw neurofizjologii stanowiło założenie, że w strukturach mózgowia dorosłego organizmu nie zachodzą procesy

### Abstract

The discovery of undifferentiated, actively proliferating neural stem cells (NSCs) in the mature brain opens a brand new chapter in contemporary neuroscience. Adult neurogenesis appears to occur in specific brain regions throughout life in all mammalian species. This unique phenomenon is considered to be important in the processes of memory, learning and neural plasticity. Recently formulated hypotheses suggest that impaired adult neurogenesis is related to the pathogenesis of mental and neurological disorders e.g. depression, schizophrenia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. In the adult mammalian brain, neural stem cells are located in the subgranular zone (SGZ) of the hippocampal dentate gyrus and in the subventricular zone (SVZ) of the lateral ventricle ependymal wall. The neural progenitors of the SGZ area migrate to the granular layer of the dentate gyrus. The SVZ stem cells creating the rostral migratory stream (RMS) go to the olfactory bulb, where they differentiate into interneurons. However, the pluripotency of adult NSCs seems to be limited in time and space. The proliferation, maturation and mobility of adult neural stem cells are precisely and constantly regulated by many substances deriving from their cell niche, such as growth and neurotrophic factors, e.g., FGF, VEGF, EGF, IGF-1, CNTF, BDNF, LIF, and also by numerous agents from outside of this zone, e.g., neurotransmitters, neuromodulators, hormones and drugs.

**Key words:** neurogenesis, stem cell niche, hippocampus, adult neurogenesis.

neurogenezy. Od czasów pionierskich badań Santiago Ramón y Cajala i Camillo Golgiego uznawano niemal powszechnie, że komórki nerwowe budujące dojrzały ośrodkowy układ nerwowy (OUN) są definitywnie postmitotyczne,

nie powstają *de novo*, a zjawiska adaptacji i plastyczności opierają się jedynie na rozwoju projekcji neuronalnych i połączeń synaptycznych powstałych we wczesnych etapach rozwoju narządu. Obecność figur mitotycznych w komórkach ependymalnych komór bocznych dojrzałego mózgu szczura dostrzegł po raz pierwszy Ezra Allen już w 1912 r., jednak dopiero poznanie struktury DNA umożliwiło jednoznaczny identyfikację nieodróżnionych, aktywnych proliferacyjnie nerwowych komórek macierzystych (*neural stem cells* – NSCs) w pewnych okolicach w pełni ukształtowanego narządu (Allen 1912; Balu i Lucki 2009). Dokonał tego w 1965 r. zespół Josepha Altmana (Altman i Das 1965), wykorzystując zjawisko wzbudowywania znakowanej trytem tymidyny do ulegającego replikacji DNA komórek prekursorowych. Odkrycie to, obalając kolejny dogmat naukowy, otworzyło zupełnie nowy, obiecujący i intrygujący rozdział współczesnej neurobiologii. Znaczenie neurogenezy w dojrzałym mózgu wciąż nie zostało wyjaśnione, niemniej badania z ostatnich lat w jednoznaczny sposób uwiadcniają rolę tego zjawiska w procesach plastyczności OUN, uczenia się i pamięci (Deng i wsp. 2010; Yang i wsp. 2010; Kee i wsp. 2007). Znany i szeroko dyskutowany jest również problem relacji pomiędzy procesem neurogenezy dorosłych a patogenezą i przebiegiem szeregu zaburzeń psychicznych: choroby dwubiegunowej, schizofrenii (Christian i wsp. 2010, DeCarolis i Eisch 2010; Eisch i wsp. 2008; Reif i wsp. 2007), a zwłaszcza depresji (Lucassen i wsp. 2010; Krishnan i Nestler 2008; Jedynek i wsp. 2007). Eksperymenty prowadzone na modelach zwierzęcych dowiodły, że obserwowane w depresji zwiększone stężenie hormonów stresu nierzadko koreluje z redukcją procesu neurogenezy. Wiele leków antydepresyjnych powszechnie stosowanych w terapii dotkniętych tym stanem chorych wywiera silnie pobudzający wpływ na powstawanie nowych neuronów w określonych strukturach dojrzałego mózgu (Boldrini i wsp. 2009; Santarelli i wsp. 2003). Nie brakuje jednakże wątpliwości i przypuszczeń zakładających, że osłabienie neurogenezy nie należy do przyczyn depresji, lecz jest raczej jednym z jej funkcjonalnych następstw (Airan i wsp. 2007; Jedynek i wsp. 2007). Niezwykle istotny wydaje się również postulowany od dawna związek pomiędzy zaburzeniami powstawania, proliferacji i różnicowania NSCs a patogenezą chorób neurologicznych: Alzheimera (Veereraghavalu i wsp. 2010; Rodriguez i wsp. 2008) i Parkinsona (Bertilsson i wsp. 2008;

Arias-Carrion i wsp. 2007). Sugeruje się, że obniżenie tempa samoodnowy określonych populacji komórek nerwowych, np. neuronów istoty czarnej, hipokampa czy pewnych okolic kory nowej, może stanowić jedną z przyczyn wymienionych jednostek chorobowych. Uwzględniając to założenie, prowadzi się obecnie intensywne poszukiwania substancji selektywnie stymulujących neurogenezę w OUN, które stałyby się potencjalnymi, wciąż jeszcze hipotetycznymi lekami, mogącymi poprawić stan kliniczny pacjentów. Jedną z nich wydaje się – obiecujący w badaniach przedklinicznych – aminopropylkarbazol (Pieper i wsp. 2010). Prawdopodobnie obniżenie tempa powstawania oraz redukcja przeżywalności komórek nerwowych dojrzałego mózgu związane są również z przewlekłym stresem (Mirescu i Gould 2006) i długotrwałą bezsennością (Meerlo i wsp. 2009). Dostępne są także dane sugerujące, że jednym z następstw udarów niedokrwiennych oraz urazowych uszkodzeń mózgowia jest stymulacja procesu neurogenezy, jako jednego z mechanizmów naprawczych tkanki nerwowej (Kernie i Parent 2010).

Do chwili obecnej w dojrzałym OUN ssaków i człowieka zidentyfikowano dwa obszary charakteryzujące się aktywnym i ciągłym procesem neurogenezy: strefę podziarnistą (*subgranular zone* – SGZ) w strukturze zakrętu zębatego oraz strefę podkomorową (*subventricular zone* – SVZ) ulokowaną podwysciółkowo w pobliżu komór bocznych mózgowia (ryc. 1.). Komórki macierzyste SGZ są źródłem komórek ziarnistych zakrętu zębatego, natomiast SVZ wytwarza komórki progenitorowe, zmierzające w formie dziobowego strumienia migracyjnego (*rostral migratory stream* – RMS) do opuszki węchowej, gdzie różnicują się do właściwych dla tej okolicy interneuronów. Uzasadnione jest jednak przypuszczenie, że nowe komórki nerwowe mogą też powstawać poza tymi strefami, w niszach umiejscowionych w odmiennych strukturach dojrzałego mózgowia. Obecność aktywnych podziałowo komórek stwierdzono bowiem w podwzgórzu, wzgórzu, ciele migdałowatym, prążkowi i narządach okołokomorowych (*circumventricular organs* – CVOs) dorosłych ssaków (Bennet i wsp. 2009). Multipotencjalne nerwowe komórki prekursorowe zostały też wyizolowane z pewnych okolic mózgu ludzkiego: kory czołowej i skroniowej, ciała migdałowatego, hipokampa oraz podkorowej istoty białej (Ming i Song 2005). Pojawiła się również ostatnio zastanawiająca hipoteza, iż NSCs podwzgórza realizują proces neurogenezy jako jeden z ele-

mentów mechanizmu regulacji homeostazy energetycznej organizmu (Pierce i Xu 2010). Niemniej, nie ma wystarczających dowodów na to, że w owych ekstopowych względem SGZ i SVZ obszarach dojrzałego OUN przebiega ustabilizowany w czasie i przestrzeni proces wytwarzania nowych komórek nerwowych. Wątpliwa wydaje się również obecność w wymienionych okolicach całkowicie ukształtowanych i permanentnie funkcjonalnych niszy NSCs.

W cytoarchitektonice SGZ zidentyfikowano trzy typy aktywnych proliferacyjnie komórek:

- 1) promieniste glejopodobne komórki macierzyste (komórki typu I), wykazujące ekspresję GFAP i Sox2,
- 2) komórki bezwypustkowe wykazujące ekspresję nestyny i Tis21 (komórki typu II), określane również jako przejściowo aktywowane komórki progenitorowe; *TAP cells*,
- 3) neuroblasty z ekspresją białka DCX (*doublecortin* – DCX) i Ki67 (Attardo i wsp. 2010; Duan i wsp. 2008).

W strukturze SVZ wyróżniono natomiast cztery aktywne mitotycznie i samoodnawialne populacje komórkowe:

- 1) ependymocyty z ekspresją CD133,
- 2) GFAP-pozytywne astrocytarne komórki macierzyste (komórki typu B1),
- 3) przejściowo aktywowane komórki progenitorowe (TAP) z ekspresją Mash1 (komórki typu C) oraz
- 4) neuroblasty wykazujące ekspresję białka DCX (komórki typu A) (Okano i Sawamoto 2008).

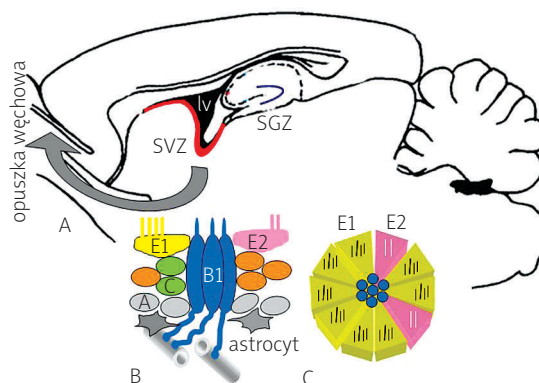
Komórki typu B1, wśród których ok. 30% wykazuje ekspresję CD133 (Mirzadeh i wsp. 2008), charakteryzują się spowolnionym do 28 dni cyklem komórkowym, natomiast komórki C zamykają ten proces w ciągu 12 godzin. Do roli białek regulujących neurogenezę poprzez kontrolę asymetrycznych podziałów NSCs pretendują obecnie: Musashi-1, białko wiążące neuronalny RNA oraz antygen powierzchniowy prominina1/CD133. Białko Musashi-1 aktywuje szlak sygnałowy Notch poprzez transkrypcyjną represję czynnika m-Numb, co przyczynia się do samoodnowy NSCs (Kosodo 2004). Pluripotencjalne NSCs charakteryzują się również ekspresją czynnika transkrypcyjnego Zic2 obecnego w komórkach wczesnych stadiów neurogenezy embrionalnej (Brown i Brown 2009). W komórkach GFAP-pozytywnych wykazano też ekspresję fosfatazy fosfoseryny (*phosphoserine phosphatase* – PSP) (Nakano i wsp. 2007). Wszystkie wymienione generacje komórek macierzystych dojrzałego

OUN funkcjonują w swoistym otoczeniu tkanekowym formującym ich nisze.

Pluripotencjalny charakter NSCs dojrzałego mózgowia jest zasadniczo przestrzennie i czasowo ograniczony, niemniej komórki te są zdolne do aktywnego przemieszczania i różnicowania w odpowiedzi na liczne czynniki regulatorowe. Nie można w związku z tym wykluczyć, że mogą one zachowywać się analogicznie do ludzkich embrionalnych NSCs, które po wprowadzeniu do komór bocznych mózgu dorosłych gryzoni migrują symetrycznie w obydwu półkulach, a następnie różnicują się do neuronów i komórek glejowych (Zhang i wsp. 2009; Muotri i wsp. 2005). Zasadne wydaje się zatem przypuszczenie, że mechanizmy determinujące losy nerwowych komórek macierzystych sprawnie funkcjonują w mózgu dojrzałych ssaków, nie wykluczając ludzi. Ukształtowany morfologicznie mózg zachowuje stosunkowo szeroki zakres dynamiki strukturalnej zarówno w prawidłowych, jak i patologicznych warunkach, co stwarza perspektywę potencjalnej terapii schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych wykorzystującej implanty komórek macierzystych (Lindvall i Kokaia 2006; Taupin 2006).

## Nisze nerwowych komórek macierzystych

Utrzymanie procesu samoodtworzenia komórek macierzystych z jednoczesnym aktywnym



**Ryc. 1.** Anatomyczna lokalizacja procesu neurogenezy w dojrzałym mózgu szczura i schemat niszy komórek macierzystych strefy podkomorowej (SVZ). A – strefa podziarnista zakrętu zębatego (SGZ, kolor granatowy), strefa podkomorowa (SVZ, kolor czerwony) otaczająca komorę boczną mózgu (lv, kolor czarny), szara strzałka pokazuje kierunek migracji neuronów z SVZ do opuszki węchowej (dziobowy strumień migracyjny, RMS). B – schemat kompozycji komórkowej niszy SVZ w przekroju prostopadłym do powierzchni ependymy; komórki E1 (ciemnożółte) i E2 (różowe) koncentrycznie otaczają ulokowane centralnie rzęski komórki B1 (niebieskie), tworząc strukturę „wiatraka” (*pinwheel*). C – model przestrzenny tej samej niszy obserwowanej w płaszczyźnie ependymy; komórki E1 (ciemnożółte) i E2 (różowe) koncentrycznie otaczają ulokowane centralnie rzęski komórki B1 (niebieskie), tworząc strukturę „wiatraka” (*pinwheel*). Szczegóły w tekście

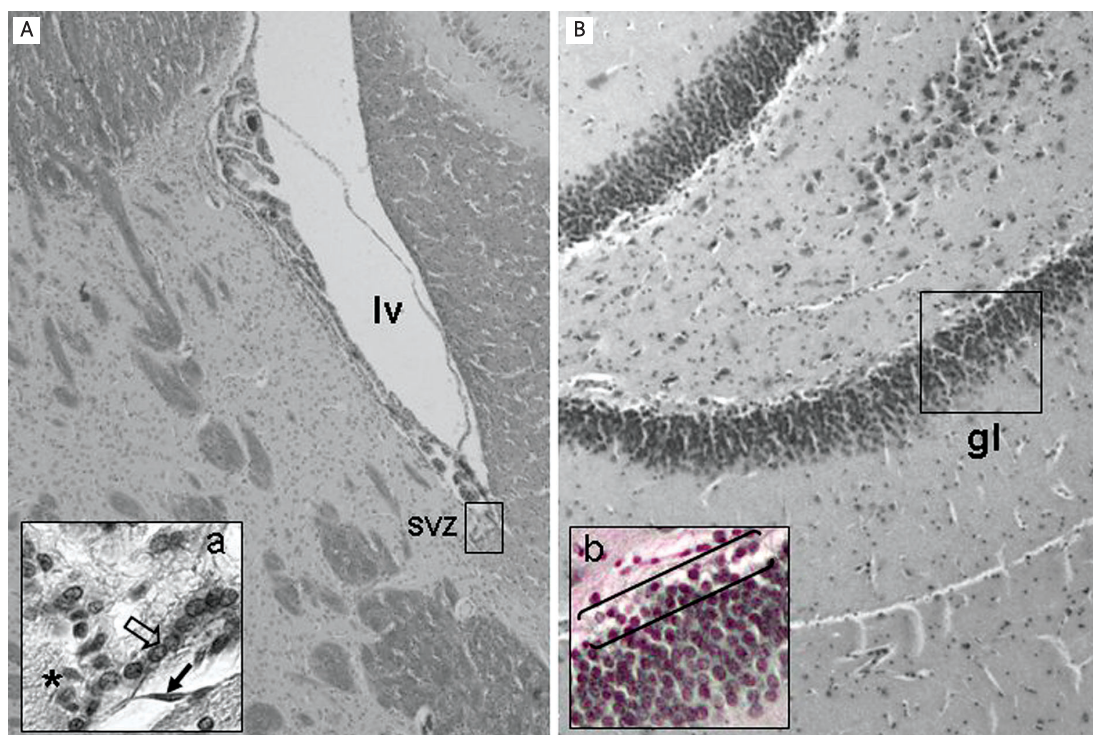
hamowaniem ich różnicowania jest możliwe dzięki zagwarantowaniu swoistego mikrośrodowiska komórkowego i humoralnego, w którym są one usytuowane, określanego mianem niszy komórek macierzystych. Nisze koncentrują się w ograniczonych, a zarazem wysoko wyspecjalizowanych fragmentach narządów, w przypadku OUN są to opisane wcześniej strefy SGZ i SVZ. Komórki niszy wpływają na komórki macierzyste zarówno na drodze parakrynowej, cytokrynowej, jak i bezpośrednio poprzez złącza międzykomórkowe, wywołując szereg efektów biochemicznych manifestujących się aktywacją bądź inhibicją określonych genów i w konsekwencji modyfikacją ich proteomu. Sygnalizacja w niszy jest także modyfikowana przez generowane poza jej obszarem sygnały endokrynowe, neuromediatory i neuromodulatory.

Niszę zlokalizowaną w SGZ budują przede wszystkim astrocyty oraz śródbłonek naczyń krwionośnych, bardzo licznie reprezentowanych w tej warstwie zakrętu zębatego. Zaobserwowano, że większość nowo powstałych endoteliocytów tej strefy zanika w ciągu kilku tygodni, co sugeruje bliski związek procesu neurogenezy z aktywną rekrutacją i przebudową naczyń SGZ. Z drugiej strony pojawiają się zaskakujące doniesienia o różnicowaniu NSCs do komórek śródbłonna i miocytów gładkich, co sygnalizuje możliwość waskulogenezy wywiedzionej z nerwowych komórek macierzystych (Li i wsp. 2009). Komórki śródbłonna zdają się zajmować kluczową pozycję w strukturze tej niszy, uwalniając szereg humoralnych czynników stymulujących samoodnowę NSCs, hamujących proces ich różnicowania oraz zwiększających produkcję neuronów (Okano i Sawamoto 2008). Rolą astrocytów jest natomiast uwalnianie do mikrośrodowiska niszy czynników determinujących różnicowanie NSCs do komórek nerwowych. Prawdopodobnie tymi szczególnymi właściwościami regulatorowymi odznaczają się wyłącznie astrocyty SGZ, zanotowano bowiem, że astrocyty wyizolowane z dojrzałego rdzenia kręgowego nie są zdolne do pobudzenia neurogenezy (Song i wsp. 2002). Fundamentalną rolę w formowaniu struktury niszy SVZ ogrywiają ependymocyty. Wyróżniono tu trzy typy komórek: wymienione uprzednio komórki CD133<sup>+</sup>, funkcjonujące jako NSCs, oraz komórki ependymalne E1 i E2 z ekspresją CD24. Dominują wielorzęskowe komórki E1, ependymocyty E2 stanowią mniej niż 5% populacji komórek wyściółkowych, mają one jedynie dwie rzęski ze szczególnie dużymi ciałkami podstawnymi. Badania cytoarchitektury niszy SVZ

mózgu szczura ujawniły niezwykle osobliwy układ przestrzenny komórek macierzystych i ependymocytów (Mirzadeh i wsp. 2008). W centrum niszy sytuują się GFAP-pozytywne komórki macierzyste B1 otoczone w swym szczytowym, urzęsionym odcinku kilkoma ependymocytami E1 i E2, formującymi unikalną strukturę rozety lub „wiatraka” (*pinwheel*). Część środkowa i podstawna komórek B1 pozostaje natomiast w kontakcie z koncentrycznie ułożonymi komórkami C i A. Komórki B1 oddają długie wypustki cytoplazmatyczne dochodzące do powierzchni naczyń włosowatych (ryc. 1.). Niezwykle doniosłą rolę w funkcjonowaniu niszy odgrywa również macierz międzykomórkowa. W obrębie SVZ przyjmuje ona formę szeroko rozgałęzionej sieci, w której zidentyfikowano trójwymiarowe struktury przestrzenne zwane fraktonami. W mózgu człowieka i gryzoni charakteryzują się one ekspresją kolagenu IV, lamininy  $\beta 1$  i  $\gamma 1$ , perlekanu i nidogenu, brak w nich natomiast lamininy  $\alpha 1$ . Ograniczona subpopulacja fraktonów otaczających komórki o wysokiej aktywności mitotycznej manifestuje dodatkowo immunoreaktywność względem N-siarczanu proteoglikanu siarczanu heparanu (*N-sulphate heparan sulphate proteoglycan – N-sulphate HSPG*). Stwierdzono, że te właśnie struktury oraz pewne odcinki podwyściółkowych naczyń włosowatych są zdolne do wiązania czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*fibroblasts growth factor 2 – FGF-2*), co w istotny sposób promuje proliferację NSCs (Kerever 2007). Znaczącą rolę w modyfikowaniu środowiska wewnętrznego niszy i determinowaniu losów NSCs przypisuje się również enzymom macierzy międzykomórkowej, m.in. metaloproteinazom (*matrix metalloproteinase*) MMP-2 i MMP-9 (Tonti i wsp. 2009) i integrynie  $\beta 1$  (Moblely i wsp. 2009) (ryc. 2.).

## Regulacja procesu neurogenezy w mózgu dojrzałym

Warunkiem utrzymania puli NSCs w niszach dojrzałego mózgu jest aktywacja szlaków Sonic Hedgehog (Shh) i Wnt (Ahn i Joyner 2005), natomiast za jej samoodnowę i zachowanie komórek w stanie niezróżnicowanym odpowiada czynnik hamujący białaczkę (*leukemia inhibitory factor – LIF*) oraz rzęskowy czynnik neurotroficzny (*ciliary neurotrophic factor – CNTF*) (Balu i Lucki 2009). Cytokiny te charakteryzują się powinowactwem do zakotwiczonego w błonie komórek macierzystych heterotrimericznego kompleksu receptorowego, w które-



**Ryc. 2.** Histologiczne usytuowanie niszy komórek macierzystych w mózgu szczura. A – przekrój strzałkowy mózgowia, widoczna komora boczna (lv), strefa podkomorowa (SVZ, ramka); a – powiększenie zaznaczonego fragmentu SVZ uwidaczniające ependymocyty (pusta strzałka), komórki śródbłonka (czarna strzałka) oraz miejsce występowania niszy nerwowych komórek macierzystych (gwiazdka). B – widok formacji hipokampa i zakrętu zębatego z uwidocznioną warstwą ziarnistą (gl, ramka); b – powiększenie zaznaczonego fragmentu warstwy ziarnistej ukazujące lokalizację strefy podziarnistej (SGZ, nawias). Barwienie metodą Laphama, pow. 40× i 400×

go skład wchodzi podjednostki:  $\alpha$  (receptora, wiążąca CNTF),  $\beta$  (z powinowactwem do LIF) i gp130 (Bauer i Patterson 2006). Efekt regulacyjny LIF i CNTF realizowany jest poprzez szlak sygnałowy Notch. Aktywacja receptora Notch1 hamuje neurogenezę, nie jest natomiast jasne, czy ów szlak sygnałowy zapewnia zachowanie pluripotencjalnego charakteru NSCs, czy też aktywnie promuje ich różnicowanie do komórek glejowych (Ma i wsp. 2009). Istotną funkcję regulatorową pełni także transformujący czynnik wzrostowy  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) i szereg cytokin (Mathieu i wsp. 2010).

W przebiegu neurogenezy NSCs przechodzą przez szereg stadiów rozwojowych, w których charakteryzują się określonym profilem markerów biochemicznych i odmiennym potencjałem proliferacyjnym; stają się początkowo przejściowymi komórkami progenitorowymi, a następnie neuroblastami. W SGZ promieniste komórki macierzyste GFAP<sup>+</sup>, Sox2<sup>+</sup> wybierają jedną z dwóch dróg różnicowania. Realizując pierwszą z nich, tracą ekspresję GFAP, ulegając przekształceniu do bezwypustkowych DCX- i Ki67-pozytywnych komórek macie-

rzystych – prekursorów neuroblastów, drugą możliwość stanowi natomiast bezpośrednio różnicowanie do dojrzałych astrocytów wykazujących ekspresję S100 $\beta$  (marker komórek glejowych). Astrocyty mogą również powstawać w sposób alternatywny wprost z bezwypustkowych komórek macierzystych (Duan i wsp. 2008). W niszy ulokowanej w SVZ mamy do czynienia z nieco odmiennym modelem przemian NSCs. Ependymalne, CD133-pozytywne komórki macierzyste mogą różnicować się zarówno do przejściowo aktywowanych komórek TAP (Mash1<sup>+</sup>), jak i do astrocytarnych komórek macierzystych z ekspresją GFAP (komórki B1). Komórki TAP dają początek neuroblastom (DCX<sup>+</sup>), astrocytom lub oligodendrocytom, mogą też ulegać transformacji w astrocytarne komórki macierzyste. Możliwe jest również przekształcenie astrocytarnych komórek B1 w komórki TAP (Duan i wsp. 2008). Warto tu zaakcentować różnice pomiędzy procesem neurogenezy zachodzącym we wczesnych stadiach rozwoju mózgu a obserwowanym w narządzie dojrzałym. Po pierwsze ostateczne różnicowanie komórek nerwowych

zachodzi w dojrzałym mózgu znacznie wolniej aniżeli w rozwijającym się narządzie. Przykładowo, kształtowanie wypustek dendrytycznych komórek ziarnistych powstałych w SGZ organizmu dorosłego trwa ponad 4 tygodnie, a wytwarzanie i dojrzewanie ich kolców synaptycznych zajmuje nie mniej niż 8 tygodni. Dla porównania, we wczesnym etapie rozwoju zakrętu zębatego ten sam proces zamyka się w ciągu 2 tygodni. Po drugie neurogeneza w ukształtowanym OUN jest dynamicznie regulowana przez liczne endo- i egzogenne bodźce modulujące aktywność już istniejących szlaków nerwowych, m.in. przez leki antydepresyjne wpływające dodatnio na potencjał proliferacyjny komórek progenitorowych SGZ i przyspieszające tempo rozwoju połączeń dendrytycznych nowo powstałych neuronów (Wang i wsp. 2008). Nowe komórki ziarniste zakrętu zębatego w ciągu 2 tygodni od swego powstania wytwarzają projekcje aksonalne zmierzające do pola CA1 rogu Ammona, natomiast ich dendryty osiągają warstwę drobinową w ciągu tygodnia, kontynuując swój rozwój przez następne 4 tygodnie. Czynniki ukierunkowujące rozwój wypustek nowo powstałych neuronów w mózgu dojrzałym nie zostały jeszcze w pełni zidentyfikowane. Sugeruje się, że indukowana przez GABA depolaryzacja oraz aktywacja szlaku Notch promują rozwój dendrytów, przeciwnym modelem działania odznacza się natomiast DISC1 (Duan i wsp. 2007). W rozwoju komórek ziarnistych SGZ zaobserwowano następującą sekwencję formowania dochodzących połączeń synaptycznych: w pierwszej kolejności, w ciągu tygodnia od ich powstania pojawiają się dendrytyczne synapsy GABA-ergiczne, jako drugie (do 2 tygodni) uwidaczniają się synapsy glutaminianergiczne i ostatecznie somatyczne synapsy GABA-ergiczne. W czasie inicjalnej fazy dojrzewania neuronów wskutek aktywacji receptora GABA<sub>A</sub> i otwarcia kanału chlorkowego następuje ich depolaryzacja i w konsekwencji pobudzenie tworzenia połączeń synaptycznych. Podobny efekt występuje po zablokowaniu genu *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*). W opuszce węchowej nowo przybyłe neurony w ciągu 10 dni otrzymują wejścia synaptyczne z komórek mitralnych (Whitman i wsp. 2007). Nowe komórki okołokłębuszkowe przyjmują projekcje z komórek węchowych i w toku swego dojrzewania ulegają serii przemian związanych ze wzrostem liczby receptorów AMPA, kosztem innych typów receptorów glutaminergicznych, oraz obniżeniem ekspresji podjednostki NR2B receptorów

NMDA (Grubb i wsp. 2008). Rozwój projekcji wychodzących z nowo powstałych komórek nerwowych SGZ i SVZ nie został jeszcze precyzyjnie prześledzony i wymaga dalszych badań uwzględniających regulatorowe tło tego zjawiska.

Kluczową rolę w molekularnych mechanizmach regulacji proliferacji komórek SGZ i SVZ odgrywają zarówno czynniki wzrostowe: fibroblastyczny (*fibroblast growth factor* – FGF), naskórkowy (*epidermal growth factor* – EGF), śródbłonkowy (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz neureguliny (Duan i wsp. 2008; Ming i Song 2005; Schanzer i wsp. 2004), jak i pewne neurotransmitery, m.in. GABA (Sernagor i wsp. 2010). Postulowany jest również udział czynnika pochodzącego z nabłonka barwnikowego siatkówki (*pigment epithelium derived factor* – PEDF), znanego także jako serpina F1, warunkującego różnicowanie niedojrzałych komórek siatkówki w kierunku fenotypu neuronalnego (Zhao i wsp. 2008). Także mózgowy czynnik neurotroficzny (*brain derived neurotrophic factor* – BDNF) oraz glejowy czynnik neurotroficzny (*glial cell line derived neurotrophic factor* – GDNF) w poważnym stopniu stymulują przeżywanie i różnicowanie NSCs (Choi i wsp. 2009; Shao i wsp. 2006). W procesach kontroli liczby neuronów SVZ istotną rolę odgrywa również insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insuline-like growth factor 1* – IGF-1) zaangażowany ponadto w promowanie samoodnowy komórek macierzystych tej okolicy (Llorens-Martin i wsp. 2009). Bezpośrednia iniekcja czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) do komórki mózgu szczura skutkuje istotnym pobudzeniem proliferacji NSCs (Nicoleau i wsp. 2009). Niewykluczone, że HGF dopisuje się do listy endogennych czynników wzrostowych aktywnych w niszy NSCs. Istnieją też doniesienia o pobudzającym wpływie erytropoetyny (EPO) na proces neurogenezy w zakręcie zębatym (Adamcio i wsp. 2008). Peptydowy hormon eksendyna 4 stymuluje neurogenezę w SVZ gryzoni, efekt ten obserwowany jest również w hodowli NSCs *in vitro* (Bertilsson i wsp. 2008). Dezaktywacja genu koneksyny w promienistych glejopodobnych komórkach macierzystych SGZ prowadzi do obniżenia ich aktywności proliferacyjnej, co dowodzi istotnej roli złączy typu *nexus* w regulacji mechanizmów neurogenezy (Kunze i wsp. 2009). Powstawanie nowych komórek nerwowych jest w dojrzałym mózgu niemal całkowicie ograniczone do SGZ i SVZ, natomiast komórki glejowe, astrocyty i oligodendrocyty mogą stale powstawać w wielu obszarach narzą-

du. O tym, czy komórka NSC da początek neuronowi czy też gliocytowi, decydują prawdopodobnie sygnały generowane wewnątrz niszy. Sugeruje się, że za różnicowanie NSCs do komórek nerwowych odpowiada szlak sygnałowy Wnt aktywowany przy udziale astrocytów, natomiast białka morfogenetyczne kości (*bone morphogenetic proteins* – BMPs) promują w tych warunkach powstawanie komórek glejowych (Bonaguidi i wsp. 2005). Efektem aktywności antagonistów BMPs: nogginy i neurogenezyny 1 (Ng1), jest różnicowanie NSCs do neuronów (Duan i wsp. 2008; Ueki i wsp. 2003; Lim i wsp. 2000). Noggina to czynnik syntetyzowany przez komórki ependymalne wchodzące w skład niszy SVZ, astrocyty i komórki ziarniste budujące nisze w SGZ zakrętu zębatego charakteryzują się natomiast ekspresją neurogenezyny 1. Nadekspresja białka BMP4 w zakręcie zębatym skutkuje zwiększeniem liczby dojrzałych astrocytów i redukcją puli komórek progenitorowych z ekspresją GFAP. Hamowanie BMP-zależnego szlaku sygnałowego powoduje natomiast wzrost wielkości GFAP-pozytywnych komórek progenitorowych z jednoczesnym zmniejszeniem całkowitej liczby astrocytów. Zaobserwowano również, że komórki progenitorowe SVZ przeszczepione do prądkowia różnicują się do neuronów pod wpływem nogginy, uwalnianej przez komórki tej struktury. Z drugiej strony delecja Smad4, efektora szlaku sygnalizacyjnego BMP w komórkach NSCs, lub bezpośrednie podanie nogginy do SVZ prowadzi do zaburzeń neurogenezy i pobudzenia produkcji oligodendrocytów (Colak 2008). Podczas neurogenezy w dojrzłym mózgu nowo powstałe komórki nerwowe migrują z SVZ w kierunku dziobowym (rostralnym), docierają do opuszki węchowej, a następnie lokują się w odpowiednich warstwach neuronalnych tej okolicy. Właściwy kierunek migracji oraz ruchliwość neuronów regulowane są przez szereg molekuł adhezyjnych:  $\beta_1$ -integrynę, PSA-NCAM, tenascynę R oraz inne czynniki, m.in. neureguliny, Slits i GABA (Gascon i wsp. 2010). Rearanżacja cytoszkieletu aktynowego NSCs odgrywa również znaczącą rolę w neurogenezie, niedobór gelsoliny dynamicznie ją indukuje (Kronenberg i wsp. 2010). Postulowany jest także istotny udział fosforylacji białka  $\tau$  w utrzymaniu stabilnej populacji NSCs (Hong i wsp. 2009). Negatywnym regulatorem tego procesu okazały się natomiast efryny: EphA2 i EphA3 (Jiao i wsp. 2008). W zakręcie zębatym nowo powstałe neurony migrują lokalnie, prawdopodobnie w promienistej orientacji, docierając do

warstwy ziarnistej wewnętrznej. W procesie tym kluczową rolę odgrywa reelina, zapobiegając nieprawidłowemu przemieszczaniu się komórek w kierunku wnętrza.

Reelina jest wielkocząsteczkowym (400 kDA) białkiem macierzy międzykomórkowej wiążącym się z podjednostką  $\alpha 3$  obecnego na powierzchni neuronów receptora integryny. Efektem przyłączenia cząsteczki reeliny do receptora jest aktywacja kinazy tyrozynowej neuronu i fosforylacja białka Dab-1 (*Disabled-1*), skutkująca przemieszczaniem czynników transkrypcyjnych do odpowiednich przedziałów komórki. Reelina odgrywa wiodącą rolę w procesie migracji neuronów we wczesnych etapach rozwoju kory mózgu (kortykogeneza), niemniej została też zidentyfikowana w pewnych populacjach neuronalnych dojrzłego OUN (Sibbe i wsp. 2009; Kim i wsp. 2002).

Nie można również pominąć udziału białka DCX, jednej z cytoplazmatycznych protein towarzyszących mikrotubulom (MAPs). Delekcja genu *DCX* w nowo powstałych neuronach SVZ prowadzi do poważnych defektów strukturalnych oraz ich opóźnionej migracji do opuszki węchowej. Ekspresją białka DCX charakteryzują się niemal wyłącznie niedojrzałe komórki nerwowe, co czyni je wysoce selektywnym markerem neurogenezy. Zablockowanie genu *DISC1* lub *NDEL1* (*NudE-like-1*) w komórkach ziarnistych SGZ skutkuje zarówno wydłużeniem czasu ich migracji, jak i docieraniem do niewłaściwych celów: warstwy drobinowej i ziarnistej zewnętrznej (Duan i wsp. 2007). Białko DISC1 reguluje proliferację i migrację komórek nerwowych drogą aktywacji szlaku GSK-3/ $\beta$ -katenina, natomiast NDEL1 jest peptydazą aktywowaną w fazie M cyklu komórkowego, wchodzącą w interakcję z zależną od cyklin kinazą Cdk5 oraz DISC1. Kinaza Cdk5 bierze udział w regulacji dojrzewania i migracji neuronów, fosforylując białko Dab-1 odgrywające istotną rolę w opisanym wcześniej szlaku sygnałowym reeliny. Blokada genu *Cdk5* w komórkach macierzystych SGZ powoduje utrwalenie ich niedojrzałego fenotypu, co dowodzi kluczowej roli tej kinazy w utrzymaniu stabilnej populacji NSCs (Lagace i wsp. 2008).

Zmiany ekspresji genów zachodzące w toku różnicowania komórek są również skoordynowane z modyfikacją białek histonowych. Udowodniono niezwykle istotny i selektywny udział deacetylazy histonowej 2 (HDAC2) w procesie neurogenezy w mózgu dojrzłym. U myszy z wyłączonym genem *HDAC2* neurony powstałe w SGZ i SVZ giną w fazie dojrzewania. Zja-

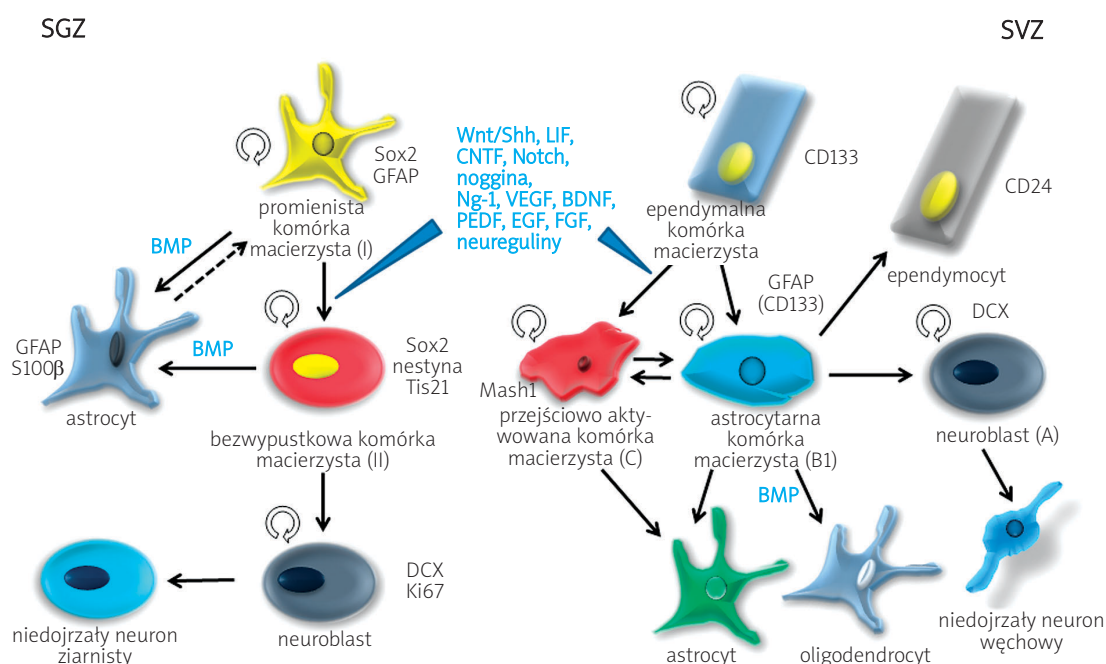
wisko to koreluje ze wzrostem tempa proliferacji i utrzymaniem przez dojrzewające neurony ekspresji białek właściwych jedynie komórkom macierzystym, m.in. Sox2. Zatem HDAC2 jest konieczna, aby doszło do wyciszenia transkrypcji białek progenitorowych w czasie ostatecznego różnicowania neuronów. Opisany mechanizm działania HDAC2 realizowany jest wyłącznie w procesie neurogenezy w dojrzałym OUN, nie został zaobserwowany w czasie rozwoju mózgowia (Jawerka i wsp. 2010). Dużym zaskoczeniem okazało się spostrzeżenie, że stymulacja „receptorów śmierci” CD95 neuronalnych komórek macierzystych SGZ i SVZ nie uruchamia bynajmniej mechanizmów apoptozy, lecz nieoczekiwanie zwiększa przeżywalność komórek oraz ich zdolność do różnicowania. Efekt ten wyzwalany jest drogą aktywacji szlaku sygnałowego Src/PI3K/AKT/mTOR, co prowadzi do uogólnionego wzmocnienia procesu transkrypcji białek w NSCs. Co więcej, eliminacja CD95 prowadzi do redukcji neurogenezy (Corsini i wsp. 2009). Komórki macierzyste SVZ odznaczają się ekspresją receptorów dopaminergicznych ( $D_1$  i  $D_2$ ), co jednoznacznie sugeruje regulacyjny wpływ dopaminy na proces ich proliferacji i różnicowania. Równoczesna aktywacja obydwu typów receptorów skutkuje stymulacją podziałów mitotycznych NSCs, prawdopodobnie poprzez mechanizmy parakrynowe związane z obecnością EGF w obrębie niszy (O’Keefe i wsp. 2009). W hodowlach NSCs *in vitro* wykazano również obecność receptorów  $D_3$ . Pramipeksol, nieselektywny agonista receptorów dopaminergicznych, pobudza proces neurogenezy w SVZ, zwiększając tempo podziałów i promując przeżywalność nowo powstałych neuronów (Winner i wsp. 2009). W błonach komórek macierzystych SGZ i SVZ zidentyfikowano ponadto receptory serotonergiczne 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. Zastosowanie selektywnego agonisty tych receptorów 8-OH-DPAT powoduje wzrost tempa neurogenezy w obydwu strukturach z jednoczesnym pobudzeniem gliogenezy w korze przedczołowej i prążkowie (Soumier i wsp. 2010). Sugeruje się, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>1A</sub> wywołuje pobudzenie samoodnowy komórek macierzystych w SGZ, natomiast receptory 5-HT<sub>2</sub> stymulują ich proliferację i różnicowanie (Klempin i wsp. 2010). Również glutaminian wywiera istotny wpływ na proliferację i różnicowanie NSCs, funkcjonując jednak ekstrasynaptycznie jako uwalniany do niszy czynnik humoralny. Efektem związania cząsteczek glutaminianu z jonotropowymi (NMDA, AMPA) lub/i metabotro-

powymi (mGluR) receptorami powierzchni komórek macierzystych SGZ jest stymulacja ich namnażania. Prawdopodobnie zależny od NMDA szlak sygnałowy hamuje inicjalny etap rozwoju owych komórek, promuje natomiast późniejsze, bardziej zaawansowane stadia ich przemian (Petrus i wsp. 2009). W komórkach NSCs wykazano ekspresję receptora CB<sub>1</sub>, co pozwala przypuszczać, że w kontroli procesu neurogenezy uczestniczą endogenne kannabinoidy. Przewlekłe podawanie szczurom syntetycznego agonisty tego receptora HU210 skutkuje stymulacją proliferacji komórek macierzystych SGZ (Jiang i wsp. 2005). Zaobserwowano, że hormony tarczycy, aktywując receptor TRα1, dodatkowo regulują proces dojrzewania komórek progenitorowych SGZ (Kapoor i wsp. 2010). Czynniki pobudzającymi neurogenezę w SGZ okazały się również hormony osi jelitowo-podwzgórzowej: grelina – ekspresją receptora dla tego peptydu charakteryzują się Ki-67-pozytywne neuroblasty (Moon i wsp. 2009), leptyna działająca poprzez szlak sygnałowy Akt i STAT3 (Garza i wsp. 2008) oraz neuropeptyd Y (Howell i wsp. 2005). Prolaktyna odznacza się natomiast protekcyjnym wpływem na proces proliferacji komórek macierzystych SGZ w stanach stresowych (Torner i wsp. 2009) (ryc. 3., tab. 1.).

### Leki jako modulatory aktywności proliferacyjnej nerwowych komórek macierzystych

Wiele leków i ksenobiotyków odznacza się istotnym wpływem na procesy neurogenezy zachodzące w SGZ i SVZ (tab. 2.). Substancje te przekraczają barierę krew–mózg, docierając do odpowiednich niszy, gdzie bezpośrednio bądź pośrednio wpływają zarówno na same NSCs, jak i na komórki formujące ich mikrośrodowisko: gliocyty, ependymocyty, komórki śródbłonka. Leki antydepresyjne o różnym mechanizmie działania: fluoksetyna (inhibitor selektywnego wychwytu serotoniny – SSRI), reboksetyna, wenlafaksyna (SSRI i inhibitory selektywnego wychwytu noradrenaliny – NSRI) i tranylcypromina (inhibitor monoaminoooksydazy – IMAO) silnie stymulują neurogenezę w SGZ, zwiększając liczbę nowo powstałych neuronów o 20–40%. Pobudzenie proliferacji NSCs przez wymienione antydepresanty odbywa się poprzez wpływ na szlaki sygnałowe MAPK/ERK i Wnt/GSK-3 (Hunsberger 2009; Xu i wsp. 2006). W przypadku fluoksetyny następuje aktywacja DCX-pozytywnych neuroblastów





**Ryc. 3.** Szlaki różnicowania komórek macierzystych strefy podziarnistej zakrętu zębatego (SGZ) oraz strefy podkomorowej (SVZ). Przedstawionym komórkom przypisano podstawowe markery charakterystyczne dla danego stadium rozwoju (czarna czcionka), zaznaczono ich zdolność do samoodnowy (pusta strzałka okrężna), uwzględniono również wpływ najważniejszych czynników regulatorowych (niebieska czcionka). Szczegółowe informacje w tekście pracy (na podstawie danych Duan i wsp. 2008, całkowicie zmodyfikowane)

oraz komórek progenitorowych z ekspresją GFAP (Encinas i wsp. 2006). Agomelatyna – nowy lek antydepresyjny, agonista receptorów melatoninowych  $MT_1$  i  $MT_2$ , wybiórczy antagonist receptoru serotonergicznego  $5-HT_{2C}$  – podawana przewlekle pobudza namnażanie NSCs zakrętu zębatego szczura, wzmagając proces neurogenезy (Soumier i wsp. 2009). Identyfikowanym działaniem charakteryzuje się również sama melatonina (Manda i Reiter 2010). Kwas kainowy stymuluje natomiast proliferację neuroblastów SGZ wykazujących ekspresję białka DCX, bez wpływu na obecne tam nestynopoztywne komórki progenitorowe (Jessberger i wsp. 2005). Efekt ten może być odwrócony wielokrotnym podaniem innego leku z grupy SSRI – citalopramu (Jaako i wsp. 2009). Atypowe leki antypsychotyczne: kłozapina i olanzapina, podawane chronicznie, także pobudzają neurogenезę w SGZ. Mechanizm ich działania nie jest w pełni jasny – prawdopodobnie zwiększają ekspresję BDNF oraz antyapoptotycznego białka Bcl-2 w NSCs (Halim i wsp. 2004; Bai i wsp. 2004). Zaobserwowano również, że hamowanie neurogenезy SGZ spowodowane długotrwałym narażeniem na czynniki stresowe zostaje zniesione podaniem kwe-

tiapiny (Luo i wsp. 2005). Przewlekle przyjmowanie eszopiklonu, leku nasennego z grupy agonistów receptora GABA, skutkuje istotnym pobudzeniem neurogenезy w SGZ szczurów, co przemawia za słusnością tezy zakładającej stymulujący wpływ sygnalizacji GABA-ergicznej na powstawanie i różnicowanie komórek nerwowych w dojrzałym mózgu (Methippara i wsp. 2010). W proces regulacji neurogenезy prawdopodobnie zaangażowane są także endogenne kannabinoidy i ich receptory. Efektem chronicznego przyjmowania przez szczury rolipramu, inhibitora fosfodiesterazy 4 (PDE4), jest również znaczne pobudzenie neurogenезy w SGZ (Li i wsp. 2009). Duże stężenia kortykosteronu powodują natomiast u tych zwierząt supresję neurogenезy w SGZ, hamując proliferację NSCs i w konsekwencji redukując liczbę neuroblastów. Co ciekawe, zaobserwowano w tym przypadku zależne od płci różnice w efektach działania tego steroidu. Samce wykazywały zmniejszoną liczbę neuroblastów zarówno w brzusznej, jak i grzbietowej okolicy zakrętu zębatego, samice natomiast jedynie w części brzusznej (Brummelte i Galea 2010). Szczególnie warto podkreślić, że hamujący efekt glikokortykoidów może być zneutralizowany zwią-

**Tabela 1.** Zestawienie najważniejszych czynników regulujących proces neurogenezy w strefie podziarnistej zakrętu zębatego (SGZ) i strefie podkomorowej (SVZ)

Substancja regulatorowa	Efekt	Piśmiennictwo
<b>Czynniki wzrostowe i neurotroficzne</b>		
czynnik wzrostu fibroblastów (FGF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Duan i wsp. 2008
czynnik wzrostu naskórka (EGF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Balu i Lucki 2009
czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Schanzer i wsp. 2004
insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1)	SVZ ↑	Llorens-Martin i wsp. 2009
czynnik wzrostu hepatocytów (HGF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Nicoleau i wsp. 2009
neureguliny	SGZ ↑ SVZ ↑	Ming i Song 2005
rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Balu i Lucki 2009
mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Choi i wsp. 2009
transformujący czynnik wzrostowy (TGF- $\alpha$ )	SGZ ↑	Mathieu i wsp. 2010
czynnik nabłonka barwnikowego (PEDF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Zhao i wsp. 2008
czynnik hamujący białaczkę (LIF)	SGZ ↑ SVZ ↑	Bauer i Patterson 2006
noggina	SVZ ↑	Lim i wsp. 2000
białko morfogenetyczne kości (BMP)	SGZ ↓ SVZ ↓	Bonaguidi i wsp. 2005
neurogenezyzna 1 (Ng-1)	SGZ ↑	Ueki i wsp. 2003
<b>Białka cytoszkieletu, adhezyjne i macierzy międzykomórkowej</b>		
białko DCX ( <i>doublecortin</i> )	SGZ ↑ SVZ ↑	Duan i wsp. 2007
efryny (EphA2 i EphA3)	SGZ ↓	Jiao i wsp. 2009
reelina	SGZ ↑?	Sibbe i wsp. 2009
$\beta$ 1-integryna	SGZ ↑	Gascon i wsp. 2010
PSA-NCAM	SGZ ↑	Gascon i wsp. 2010
koneksyna	SGZ ↑	Kunze i wsp. 2009
<b>Neurotransmitery, neuromodulatory i peptydy</b>		
GABA	SGZ ↑ SVZ ↑	Sernagor i wsp. 2010
glutaminian	SGZ ↑ SVZ ↑	Petrus i wsp. 2009
dopamina	SVZ ↑	O'Keefe i wsp. 2009
noradrenalina	SGZ ↓?	Yanpallewar i wsp. 2010
serotonina	SGZ ↑ SVZ ↑	Soumier i wsp. 2009
kanabinoidy	SGZ ↑	Jiang i wsp. 2005
grelina	SGZ ↑	Moon i wsp. 2009
leptyna	SGZ ↑	Garza i wsp. 2008
neuropeptyd Y	SGZ ↑	Howell i wsp. 2005
melatonina	SGZ ↑	Manda i Reiter 2010
prolaktyna	SGZ ↑	Torner i wsp. 2009
<b>Inne substancje</b>		
DISC1	SGZ ↑	Duan i wsp. 2007
deacetylaza histonowa HDAC2	SGZ ↑ SVZ ↑	Jawerka i wsp. 2010
receptor apoptozy CD95	SGZ ↑ SVZ ↑	Corsini i wsp. 2009
EPO	SGZ ↑	Adamcio i wsp. 2008
hormony tarczycy (T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> )	SGZ ↑	Kapoor i wsp. 2010

↑ – stymulacja, ↓ – hamowanie

kami litu (Boku i wsp. 2010), jony  $\text{Li}^+$  cechują się bowiem dodatnim wpływem na proces neurogenezy, zwłaszcza w SGZ (Wexler i wsp. 2008). Prawdopodobnie jony litu funkcjonują jako inhibitory kinazy syntazy glikogenu- $3\beta$  (*glycogen synthase kinase-3 $\beta$*  – GSK- $3\beta$ ) w NSCs, czego efektem jest wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia  $\beta$ -kateniny i wzmożenie proliferacji (Wada 2009). Inny lek z grupy stabilizatorów nastroju – kwas walproinowy – również pobudza proces powstawania i różnicowania komórek macierzystych w SGZ, jednak w przeciwieństwie do litu i leków antydepresyjnych czyni to zarówno na drodze aktywacji szlaku MAP/ERK i Wnt/GSK-3, jak i poprzez hamowanie deacetylazy histonowej HDAC2 (Yu i wsp. 2009). Efektem działania klonidyny, selektywnego agonisty receptorów adrenergicznych  $\alpha_2$ , jest hamowanie proliferacji komórek macierzystych SGZ. Obserwacja ta sugeruje, że NSCs tej strefy dysponują receptorami  $\alpha_2$ , których aktywacja skutkuje depresją neurogenezy. Hipotezę tę potwierdza fakt, że zastosowanie johimbiny, wybiórczego  $\alpha_2$ -bloкера w kombinacji z imipraminą (SSRI), pobudza proliferację NSCs, promując różnicowanie i dojrzewanie neuroblastów (Yanpallewar i wsp. 2010). Meloksykam i nimesulid, niesteroidowe leki przeciwzapalne z grupy inhibitorów COX-2, są – podobnie jak glikokortykoidy – silnymi inhibitorami neurogenezy w SGZ i SVZ (Goncalves i wsp. 2010). Istnieją także doniesienia sugerujące ujemny wpływ przyjmowanej przewlekle kokainy na proces proliferacji NSCs (Garcia-Fuster i wsp. 2010). Depresja neurogenezy w SGZ myszy następuje również po długotrwałym zastosowaniu średnich fizjologicznych dawek kofeiny. Duże dawki tej substancji pobudzają z kolei proliferację NSCs (Wentz i Magawi 2009). Finasteryd, stosowany w terapii raka gruczołu krokowego inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy, odwracalnie zmniejsza liczbę komórek progenitorowych i młodych neuronów w SGZ myszy, jednak po upływie 35 dni od ostatniego podania leku proces neurogenezy ulega normalizacji. Obserwacja ta sugeruje udział 5- $\alpha$ -testosteronu, którego stężenie w mózgu istotnie zmniejsza się po podaniu finasterydu, a być może i innych neurosteroidów, w regulacji proliferacji i różnicowania komórek macierzystych OUN (Römer i wsp. 2010). Silnym, choć odwracalnym, inhibitorem neurogenezy w SGZ jest także cyklofosfamid – alkilujący lek cytostatyczny (Yang i wsp. 2010). Interesujące wydaje się również doniesienie, że izofluran, anestetyk wziewny z grupy eterów halogenowych,

powoduje depresję neurogenezy w SGZ jedynie u młodych, niedojrzałych płciowo gryzoni (Zhu i wsp. 2010). Pomimo zgromadzenia stosunkowo znacznego zasobu informacji dotyczących modulowania procesu neurogenezy dojrzłego mózgu przez liczne grupy leków wciąż niewiele wiadomo na temat mechanizmów ich działania na terenie stref SGZ i SVZ. Nie opracowano dotąd zadowalających modeli wpływu leków na poszczególne elementy niszy (komórki nerwowe, glejowe, śródbłonek itd.), nie jest zatem jasne, czy celem ich działania są głównie NSCs czy raczej komórki sąsiadujące. Prawdopodobnie efekt fizjologiczny ma charakter złożony (tab. 3.), będąc wypadkową wielu kierunków oddziaływań, niemniej precyzyjnych odpowiedzi na te pytania dostarczyć mogą dalsze badania struktury i funkcji niszy OUN (Shao i wsp. 2006; Darlington 2005; Wang i wsp. 2004).

## Podsumowanie

Dojrzały mózg dysponuje ograniczoną, lecz stabilną populacją nerwowych komórek macierzystych realizujących proces neurogenezy. Lokalizacja niszy NSCs w obszarze formacji hipokampa, struktury odpowiedzialnej za zjawisko konsolidacji pamięci, sugeruje, że owe istotne okolice kory starej wykazują pewien zakres zdolności regeneracyjnych w odpowiedzi na szereg zmian środowiska wewnętrznego i czynniki uszkodzające. Los nowo powstałych neuronów SGZ jest ściśle topograficznie zdefiniowany, nie wykazują one tendencji do migracji w kierunku obszarów kory nowej mózgowia, uczestniczą jedynie w stałym uzupełnianiu puli komórek ziarnistych zakrętu zębatego. Zapewne nie biorą one udziału w potencjalnych procesach naprawczych zachodzących w strukturach OUN dotkniętych zmianami degeneracyjnymi czy też niedokrwieniami. Istotna wydaje się natomiast rola komórek migrujących z SVZ w procesie odnowy puli neuronalnej opuszki węchowej. Hipoteza, że procesy neurogenezy mają kluczowe znaczenie dla zachowania czynnościowej sprawności kory starej, jest obecnie dobrze udokumentowana. Zaburzenia proliferacji i różnicowania NSCs mogą w związku z tym prowadzić do dysfunkcji tej części mózgu manifestujących się szeregiem zaburzeń poznawczych, objawami depresji lub schorzeniami neurologicznymi. Częściami licznych substancji egzogennych, również tych o znaczeniu farmakologicznym, działając na różne składowe niszy komórek macierzystych SGZ i SVZ, m.in. komórki glejowe i naczynia włoś-

**Tabela 2.** Wybrane leki i ich wpływ na proces neurogenezy w strefie podziarnistej zakrętu zębatego (SGZ) i strefie podkomorowej (SVZ)

Grupa farmakologiczna	Lek	Efekt	Piśmiennictwo
selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	fluoksetyna	SGZ↑	Encinas i wsp. 2006
	citalopram	SGZ↑	Jaako i wsp. 2009
selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NSRI) i SSRI	reboksetyna	SGZ↑	Hunsberger i wsp. 2009
	wenlafaksyna	SGZ↑	Xu i wsp. 2006
inhibitory monoaminooksydazy (MAOI)	tranilcypromina	SGZ↑	Hunsberger i wsp. 2009
leki antypsychotyczne	klozapina	SGZ↑	Halim i wsp. 2004
	olanzapina	SGZ↑	Halim i wsp. 2004
	kwetiapina	SGZ↑	Luo i wsp. 2005
agoniści receptora melatoniny MT <sub>1</sub> i antagoniści 5-HT <sub>2C</sub>	agomelatyna	SGZ↑	Soumier i wsp. 2009
leki nasenne, agoniści GABA	eszopiklon	SGZ↑	Methippara i wsp. 2010
inhibitory fosfodiesterazy 4	rolipram	SGZ↑	Li i wsp. 2009
agoniści receptora D <sub>2</sub> -dopaminergicznego	pramipeksol	SVZ↑	Winner i wsp. 2009
leki normotymiczne	walproinian	SGZ↑	Yu i wsp. 2009
	jony Li <sup>+</sup>	SGZ↑ SVZ↑	Boku i wsp. 2010, Wada 2009
agoniści receptora α <sub>2</sub> -adrenergicznego	klonidyna	SGZ↓	Yanpallewar i wsp. 2010
hormony sterydowe	kortyzol	SGZ↓ SVZ↓	Brummelte i Galea 2010
inhibitory cyklooksygenazy COX-2	meloksykam	SGZ↓ SVZ↓	Goncalves i wsp. 2010
inhibitory 5-α-reduktazy	finasteryd	SGZ↓	Römer i wsp. 2010
antagoniści receptorów adenozyliny A <sub>1</sub> i A <sub>2</sub>	kofeina	SGZ↓	Wentz i Magawi 2009
alkilujące leki cytostaticzne	cyklofosamid	SGZ↓	Yang i wsp. 2010
halogenowe anestetyki wziewne	izofluran	SGZ↓	Zhu i wsp. 2010

↑ – stymulacja, ↓ – hamowanie

**Tabela 3.** Hipotetyczne mechanizmy działania wybranych grup leków w niszach SGZ i SVZ

Leki	Mechanizm działania w niszy	Piśmiennictwo
selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) fluoksetyna	blokada transporterów serotoniny w błonach astrocytów → zwiększenie stężenia serotoniny w niszy → aktywacja receptorów 5-HT <sub>1A</sub> i 5-HT <sub>2</sub> komórek macierzystych → stymulacja szlaków MAPK/ERK i Wnt → pobudzenie proliferacji NSCs	Hunsberger i wsp. 2009 Darlington i wsp. 2006 Halim i wsp. 2004
leki antypsychotyczne klozapina olanzapina kwetiapina	1) blokada receptorów D <sub>2</sub> i D <sub>1</sub> w błonach astrocytów → uwalnianie BDNF, GDNF i innych czynników wzrostowych (EGF?) przez astrocyty → aktywacja szlaku MAPK/ERK komórek macierzystych → ekspresja bcl-2 → hamowanie apoptozy → proliferacja NSCs 2) bezpośredni wpływ na receptory dopaminergiczne NSCs → stymulacja namnażania komórek	Shao i wsp. 2006 Darlington i wsp. 2006 Xu i wsp. 2006 Halim i wsp. 2004
leki normotymiczne lit walproinian	1) hamowanie szlaku GSK-3β komórek macierzystych → zwiększenie stężenia β-kateniny → proliferacja NSCs 2) pobudzenie szlaku MAP/ERK i Wnt, komórek macierzystych i/lub hamowanie HDAC2 → pobudzenie podziałów NSCs	Yu i wsp. 2009 Wada i wsp. 2004 Wang i wsp. 2004
inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) tranilcypromina	zwiększenie stężenia katecholamin w niszy → pobudzenie receptorów D <sub>2</sub> i D <sub>1</sub> lub/i receptorów noradrenergicznych (?) komórek macierzystych → stymulacja szlaków MAPK/ERK i Wnt → proliferacja NSCs	Hunsberger i wsp. 2009 Xu i wsp. 2006 Wang i wsp. 2004

Szczegóły i wyjaśnienia skrótów w tekście artykułu.

sowate, wywołują określony efekt w zakresie stymulacji bądź hamowania namnażania i różnicowania NSCs, jednak precyzyjny opis mechanizmów owych oddziaływań nie został jeszcze opracowany. Fakt, że szeroka gama leków charakteryzuje się wpływem na proces neurogenezy w mózgu dojrzałym, powinien być stale brany pod uwagę we współczesnej farmakoterapii psychiatrycznej i neurologicznej.

## Piśmiennictwo

- Adamcio B, Sargin D, Stradomska A, et al. Erythropoietin enhances hippocampal long-term potentiation and memory. *BMC Biol* 2008; 6: 37.
- Ahn S, Joyner AL. In vivo analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog. *Nature* 2005; 437: 894-897.
- Airan RD, Meltzer LA, Roy M, et al. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 2007; 317: 819-823.
- Allen E. The cessation of the mitosis in the nervous system of the albino rat. *J Comp Neurol* 1912; 22: 547-568.
- Altman J, Das GD. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 1965; 207: 953-956.
- Arias-Carrión O, Freundlieb N, Oertel WH, Höglinger GU. Adult neurogenesis and Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 326-335.
- Attardo A, Fabel K, Krebs J, et al. Tis21 expression marks not only populations of neurogenic precursor cells but also new postmitotic neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cereb Cortex* 2010; 20: 304-314.
- Bai O, Zhang H, Li XM. Antipsychotic drugs clozapine and olanzapine upregulate bcl-2 mRNA and protein in rat frontal cortex and hippocampus. *Brain Res* 2004; 1010: 81-86.
- Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 232-252.
- Bauer S, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. *J Neurosci* 2006; 26: 12089-12099.
- Bennett L, Yang M, Enikolopov G, Iacovitti L. Circumventricular organs: a novel site of neural stem cells in the adult brain. *Mol Cell Neurosci* 2009; 41: 337-347.
- Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, et al. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2008; 86: 326-338.
- Boku S, Nakagawa S, Koyama T. Glucocorticoids and lithium in adult hippocampal neurogenesis. *Vitam Horm* 2010; 82: 421-431.
- Boldrini M, Underwood MD, Hen R, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2376-2389.
- Bonaguidi MA, McGuire T, Hu M, et al. LIF and BMP signaling generate separate and discrete types of GFAP-expressing cells. *Development* 2005; 132: 5503-5514.
- Brown L, Brown S. ZIC2 is expressed in pluripotent cells in blastocyst and adult brain expression overlaps with markers of neurogenesis. *Gene Expr Patterns* 2009; 9: 43-49.
- Brummelte S, Galea LA. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience* 2010; 168: 680-690.
- Choi SH, Li Y, Parada LF, Sisodia SS. Regulation of hippocampal progenitor cell survival, proliferation and dendritic development by BDNF. *Mol Neurodegener* 2009; 21: 4-52.
- Christian H, Sing H, Ming GL. Adult neurogenesis as a cellular model to study schizophrenia. *Cell Cycle* 2010; 9: 636-637.
- Colak D, Mori T, Brill MS, et al. Adult neurogenesis requires Smad4-mediated bone morphogenetic protein signaling in stem cells. *J Neurosci* 2008; 28: 434-446.
- Corsini NS, Sancho-Martinez I, Laudenklos, S et al. The death receptor CD95 activates adult neural stem cells for working memory formation and brain repair. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 178-190.
- Darlington CL. Astrocytes as targets for neuroprotective drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 700-703.
- DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology* 2010; 58: 884-893.
- Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 339-350.
- Drew MR, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis as target for the treatment of depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 205-218.
- Duan X, Chang JH, Ge S, et al. Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 2007; 130: 1146-1158.
- Duan X, Kang E, Liu CY, et al. Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 108-115.
- Eisch AJ, Cameron HA, Encinas JM, et al. Adult neurogenesis, Mental Health, Mental Illness: Hope or Hype? *J Neurosci* 2008; 28: 11785-11791.
- Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8233-8238.
- García-Fuster MJ, Perez JA, Clinton SM, et al. Impact of cocaine on adult hippocampal neurogenesis in an animal model of differential propensity to drug abuse. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 79-89.
- Garza JC, Guo M, Zhang W, et al. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 2008; 283: 18238-18247.
- Gascon E, Vutskits L, Kiss JZ. The role of PSA-NCAM in adult neurogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2010; 663:127-136.
- Goncalves MB, Williams EJ, Yip PI, et al. The COX-2 inhibitors, meloxicam and nimesulide, suppress neurogenesis in the adult mouse brain. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1118-1125.
- Grubb MS, Nissant A, Murray K, et al. Functional maturation of the first synapse in olfaction: development and adult neurogenesis. *J Neurosci* 2008; 28: 1919-1932.
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, et al. Effect of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in adult hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1054-1069.
- Hong XP, Peng CX, Wei W, et al. Essential role of tau phosphorylation in adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2009; 8 [w druku].
- Howell OW, Doyle H, Goodman JK, et al. Neuropeptide Y stimulates neuronal precursor proliferation in the post-natal and adult dentate gyrus. *J Neurochem* 2005; 93: 560-570.
- Hunsberger J, Austin DR, Hanter ID. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 333-348.
- Li M, Nishimura H, Sakiguchi H, et al. Concurrent vasculogenesis and neurogenesis from adult neural stem cells. *Circ Res* 2009; 105: 860-868.

40. Jaako K, Zharkovsky T, Zharkovsky A. Effects of repeated citalopram treatment on kainic acid-induced neurogenesis in adult mouse hippocampus. *Brain Res* 2009; 1288: 18-28.
41. Jawerka M, Colak D, Dimou L, et al. The specific role of histone deacetylase 2 in adult neurogenesis. *Neuron Glia Biol* 2010; 14: 1-15.
42. Jedynak P, Jahołkowski P, Filipkowski RK. Neurogeneza dorosłych a depresja. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2007; 2: 57-65.
43. Jessberger S, Romer B, Babu H, et al. Seizures induce proliferation and dispersion of doublecortin-positive hippocampal progenitor cells. *Exp Neurol* 2005; 196: 342-351.
44. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3104-3116.
45. Jiao JW, Feldheim DA, Chen DF. Ephrins as negative regulators of adult neurogenesis in diverse regions of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8778-8783.
46. Kapoor R, van Hogerlinden M, Wallis K, et al. Unliganded thyroid hormone receptor alpha1 impairs adult hippocampal neurogenesis. *FASEB J* 2010; 13 [w druku].
47. Kee N, Teixeira CM, Wang AH, et al. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2007; 10: 355-362.
48. Kerever A, Schnack J, Vellinga D, et al. Novel extracellular matrix structures in the neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from extracellular milieu. *Stem Cells* 2007; 25: 2146-2157.
49. Kernie SG, Parent JM. Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 267-274.
50. Kim HM, Qu T, Kriho V, et al. Reelin function in neural stem cell biology. *PNAS* 2002; 99: 4020-4025.
51. Klempin F, Babu H, De PietriTonelli D, et al. Opposite effects of serotonin receptors 5-HT1a, 2 and 2c in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Front Mol Neurosci* 2010; 3: 1-11.
52. Kosodo Y, Roper K, Haubensak W, et al. Asymmetric distribution of the apical plasma membrane during neurogenic divisions of mammalian neuroepithelial cells. *EMBO J* 2004; 23: 2314-2324.
53. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
54. Kronenberg G, Gertz K, Baldinger TE, et al. Impact of actin filament stabilization on adult hippocampal and olfactory bulb neurogenesis. *J Neurosci* 2010; 30: 3419-3431.
55. Kunze A, Congreso MR, Hartmann C, et al. Connexin expression by radial glia-like cells is required for neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 11336-11341.
56. Lagace DC, Benavides DR, Kansy JW, et al. Cdk5 is essential for adult hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 18567-18571.
57. Li YF, Huang Y, Amsdell SL, et al. Antidepressant- and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2404-2419.
58. Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, et al. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* 2000; 28: 713-726.
59. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature* 2006; 441: 1094-1096.
60. Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Mechanisms mediating brain plasticity: IGF1 and adult hippocampal neurogenesis. *Neuroscientist* 2009; 15: 134-148.
61. Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 1-17.
62. Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* 2005; 1063: 32-39.
63. Ma DK, Bonaguidi MA, Ming G, et al. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Res* 2009; 19: 672-682.
64. Manda K, Reiter RJ. Melatonin maintains adult hippocampal neurogenesis and cognitive function after irradiation. *Prog Neurobiol* 2010; 90: 60-68.
65. Mathieu P, Piantanida AP, Pitossi F. Chronic expression of transforming growth factor-beta enhances adult neurogenesis. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17: 200-201.
66. Meerlo P, Mistlberger RE, Jacobs BL, et al. New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 187-194.
67. Methippara M, Bashir T, Suntsova N, et al. Hippocampal adult neurogenesis is enhanced by chronic eszopiclone treatment in rats. *J Sleep Res* 2010; 7 [w druku].
68. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 223-250.
69. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 2006; 16: 233-238.
70. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, et al. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 265-278.
71. Mobley AK, Tchaicha JH, Shin J, et al.  $\beta$ -integrin regulates neurogenesis and neurovascular homeostasis in adult brain. *J Cell Sci* 2009; 122: 1842-1851.
72. Moon M, Kim S, Hwang L, Park S. Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice. *Endocr J* 2009; 56: 525-531.
73. Muotri AR, Nakashima K, Toni N, et al. Development of functional human embryonic stem-cell derived neurons in mouse brain. *PNAS* 2005; 102: 18644-18648.
74. Nakano I, Dougherty JD, Kim K, et al. Phosphoserine phosphatase is expressed in the neural stem cell niche and regulates neural stem and progenitor cell proliferation. *Stem Cells* 2007; 25: 1975-1984.
75. Nicoleau C, Benzakour O, Agasse F. Endogenous hepatocyte growth factor is a niche signal for subventricular zone stem cell amplification and self-renewal. *Stem Cells* 2009; 27: 408-419.
76. Okano H, Sawamoto K. Neural stem cells: involvement in adult neurogenesis and CNS repair. *Phil Trans R Soc B* 2008; 363: 2111-2122.
77. O'Keefe GC, Barker RA, Caldwell MA. Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Cell Cycle* 2009; 8: 2888-2894.
78. Petrus DS, Fabel K, Kronenberg G, et al. NMDA and benzodiazepine receptors have synergistic and antagonistic effects on precursor cells in adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 244-252.
79. Pieper AA, Xie S, Capota E, et al. Discovery of a proneurogenic neuroprotective chemical. *Cell* 2010; 142: 39-51.
80. Pierce AA, Xu AW. De novo neurogenesis in adult hypothalamus as a compensatory mechanism to regulate energy balance. *J Neurosci* 2010; 30: 723-730.
81. Reif A, Schmitt A, Fritzen S, et al. Neurogenesis and schizophrenia: dividing neurons in a divided mind? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 290-299.

82. Rodriguez JJ, Jones VC, Tabuchi M, et al. Impaired adult neurogenesis in the dentate gyrus as a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2008; 13: 2935.
83. Römer B, Pfeiffer N, Lewicka S, et al. Finasteride treatment inhibits adult hippocampal neurogenesis in male mice. *Pharmacopsychiatry* 2010; 18 [w druku].
84. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
85. Schanzer A, Wachs FP, Wilhelm D, et al. Direct stimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis in vivo by vascular endothelial growth factor. *Brain Pathol* 2004; 14: 237-248.
86. Sernagor E, Chabrol F, Bony G, et al. GABAergic control of neurite outgrowth and remodeling during development and adult neurogenesis: general rules and differences in diverse systems. *Front Cell Neurosci* 2010; 14: 11.
87. Shao Z, Dyck LE, Wang H, et al. Antipsychotic drugs cause glial cell line-derived neurotrophic factor secretion from C6 glioma cells. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 32-37.
88. Sibbe M, Förster E, Besak O, et al. Reelin and Notch1 cooperate in the development of the dentate gyrus. *J Neurosci* 2009; 29: 8578-8585.
89. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417: 39-44.
90. Soumier A, Banasr M, Goff LK, et al. Region- and phase-dependent effects of 5-HT(1A) and 5-HT(2C) receptor activation on adult neurogenesis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 336-345.
91. Soumier A, Banasr M, Lortet S, et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation by the novel antidepressant, agomelatine in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2390-2403.
92. Taupin P. Adult neural stem cells, neurogenic niches and cellular therapy. *Stem Cells Rev* 2006; 2: 213-220.
93. Tonti G, Manello F, Cacci E. Neural stem cells at the crossroads: MMPs may tell the way. *Int J Dev Biol* 2009; 53: 1-17.
94. Torner L, Karg S, Blume A, et al. Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neural fate. *J Neurosci* 2009; 29: 1826-1833.
95. Ueki T, Tanaka M, Yamashita K, et al. A novel secretory factor, neurogenesis-1 provides neurogenic environmental cues for neural stem cells in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2003; 23: 11732-11740.
96. Veereraghavalu K, Choi SH, Sisodia SS. Expression of familial Alzheimer's disease-linked human presenilin 1 variants impair enrichment-induced adult hippocampal neurogenesis. *Neurodegener Dis* 2010; 7: 46-49.
97. Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics; neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3 $\beta$ .  $\beta$ -catenin and neurotrophin cascades. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 14-28.
98. Wang JW, David DJ, Monckton JE et al. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci* 2008; 28: 1374-1384.
99. Wang HD, Dunnavant FD, Jarman T, et al. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1230-1238.
100. Wentz CK, Magavi SS. Caffeine alters proliferation of neuronal precursors in the adult hippocampus. *Neuropharmacology* 2009; 56: 994-1000.
101. Wexler EM, Geschwind DH, Palmer TD. Lithium regulates adult hippocampal progenitor development through canonical Wnt pathway activation. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 285-292.
102. Whitman MC, Greer CA. Synaptic integration of adult-generated olfactory bulb granule cells. *J Neurosci* 2007; 27: 9951-9961.
103. Winner B, Desplats P, Hagl CI, et al. Dopamine receptor activation promotes adult neurogenesis in an acute Parkinson model. *Exp Neurol* 2009; 219: 543-552.
104. Xu H, Chen Z, He J, et al. Synergistic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus* 2006; 16: 551-559.
105. Yang M, Kim JS, Song MS, et al. Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits. *Neurobiol Learn Mem* 2010; 93: 487-494.
106. Yanpallewar SU, Fernandes K, Marathe SV, et al.  $\alpha$ 2-adrenoreceptor blockade accelerates the neurogenic, neurotrophic and behavioral effects of chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2010; 30: 1096-1109.
107. Yu F, Xing D, Peng Z, et al. Valproic acid promotes neural differentiation by induction of proneural factors in association with H4 acetylation. *Neuropharmacology* 2009; 65: 473-480.
108. Zhang P, Li J, Chen X, et al. Transplanted human embryonic stem cells survive, migrate, differentiate and increase endogenous nestin expression in adult rat cortical peri-infarction zone. *Neuropathology* 2009; 29: 410-421.
109. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132: 645-660.
110. Zhu C, Gao J, Karlsson N, et al. Isoflurane anesthesia induced persistent progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells and reduced neurogenesis in young but not adult rodents. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1017-1030.