

Células madre, genética y neuropsicología

José León-Carrión

*Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla
Centro de Rehabilitación de Daño Cerebral (C.RE.CER.), Sevilla**

Resumen: Las células madre neuronales son células capaces de generar tejido neuronal o que provienen del sistema nervioso, tienen capacidad para la autorenovación y pueden generar otros tipos de células distintas a ellas mismas a través de un proceso de división celular asimétrico. Para las neurociencias las células madre son importantes dada la alta incidencia de trastornos derivados del daño cerebral adquirido, o de consecuencia genética entre la población general. La reparación del daño cerebral es uno de los objetivos centrales de la investigación con células madre, pero ello no es plenamente posible sin una investigación básica en neuropsicología ya que los neuropsicólogos son los que mejor conocen la función cerebral. Existen unas limitadas excepciones de capacidad de neurogénesis en el cerebro que hacen aún más necesaria la neuropsicología en esta área: en los mamíferos adultos existen células madre neuronales que están continuamente generando nuevas neuronas, éstas son la zona subventricular del ventrículo lateral, y las capas subgranulares del giro dentado hipocámpico. Un gran debate social y ético se está produciendo en la actualidad sobre la legitimidad de la utilización de embriones humanos para la investigación y el desarrollo previsible del uso de células madre embrionarias. En nuestra opinión, el mundo y la sociedad han cambiado lo suficiente para permitir avances que cambiarán la forma de vivir, de enfermar y de sanar. Se necesita un esfuerzo de consenso y una mirada hacia lo positivo con todos los controles que sean necesarios. **Palabras clave:** Células madre neuronales, Neurogénesis, Genética conductual, Células madre embrionarias, Transplante neuronal, Hipocampo, Terapia génica, rehabilitación del daño cerebral.

* Este trabajo ha sido posible gracias a un convenio de colaboración entre el Laboratorio de Neuropsicología de la Universidad de Sevilla y el Centro de Rehabilitación de Daño Cerebral (CRECER) de Sevilla.

Stem cells, genetics and neuropsychology

Abstract: Neural stem cells are those which are capable of generating neural tissue or that come from the nervous system, have the capacity for self-renewal and can generate different types of cells through a process of symmetric cell division. In neuroscience, stem cells are very important given the high incidence of disorders derived from acquired brain injury, or from genetic consequences. Repairing brain injury is one of the main objectives in stem cell research but it is not fully possible without basic research in neuropsychology since neuropsychologists are those who know the most about brain functions. There are limited exceptions with a capacity for neurogenesis in the brain that makes neuropsychology so important in this area. Adult mammals have neuronal stem cells which are continuously generating new neurons in two areas: the subventricular zone of the lateral ventricle and the subgranular layers of the hippocampus dentate gyrus. A tremendous social and ethical debate is taking place about the legitimacy of using human embryos for research and future development in the use of embryonic stem cells. In our opinion, society and the world have changed sufficiently in order to facilitate the advances which have changed in our lives, illness and cures. What is needed is an effort towards consensus and looking at the positive side, as well as necessary controls. **Key words:** neural stem cells, neurogenesis, behavioral genetic, embryonic stem cells, neural transplantation, hippocampus, gene therapy, brain repair, brain injury.

La investigación con células madre está provocando un interesantísimo debate científico, a la vez que social, sobre las posibilidades que su utilización controlada puede tener en el control y la reparación de enfermedades, el debate científico se reproduce igualmente en las ciencias básicas. Está bien establecido que existen en el cuerpo humano algunos órganos que son propicios a regenerarse a sí mismos, por ejemplo la piel o el hígado, mientras que existen otros que no pueden hacerlo, como por ejemplo el cerebro y el corazón (National Research Council, 2001). La aparente resistencia del cerebro humano a la renovación de sus constituyentes neuronales contrasta con el alto nivel de neurogénesis que se observa en vertebrados no mamíferos tales como peces, anfibios, reptiles y pájaros (Rakic, 2002; Meyer, 1978; Goldman & Nottebohm, 1983), aunque la neurogénesis no es siempre la misma, incluso entre la misma especie. La neurogénesis depende extraordinariamente del componente genético.

En el campo de las neurociencias, sin lugar a dudas, las células madre juegan un papel relevante, dada la alta incidencia de trastornos derivados del daño cerebral adquirido, o de consecuencia genética, que se observa en la población general. La reparación del daño cerebral es uno de los objetivos centrales de la investigación con células madre, pero ello no es plenamente posible sin una investigación básica en neuropsicología. El objetivo es muy ambicioso, pero el éxito en el empeño supondrá un salto paradigmático en la forma de enfrentarse a la salud y a la vida, así como en la forma de hacer profesión.

Células madre neuronales de los mamíferos

Todas las células del sistema nervioso son generadas de una capa simple de células neuroepiteliales y se derivan del ectodermo del embrión. A través de un proceso de cambios moleculares y morfológicos se convertirán en el sistema nervioso central. Las células madre son células embrionarias, es decir, células cuyo destino aún no se ha decidido. Son células que se transformarán a través de un proceso de diferenciación y proliferación en distintos tipos de células. Estas células embrionarias son diferentes a cualquier otro tipo de células que se puedan encontrar en el organismo. Con lo cual teóricamente cuando se realiza un trasplante de células madre de un embrión a una zona lesionada del cerebro puede esperarse que el tejido dañado pueda regenerarse, ya que estas células son potencialmente capaces de diferenciarse ahora, una vez transplantadas en el cerebro, en el mismo tipo de células cerebrales que se habían lesionado.

Las células madre neuronales se definen como aquellas que son capaces de generar tejido neuronal o que provienen del sistema nervioso, que tienen capacidad para la autorenovación, y que pueden generar otros tipos de células distintas a ellas mismas a través de un proceso de división celular asimétrico. Las células madre neuronales también pueden definirse por su tejido de origen o por su multipotencialidad. Existen células madre totipotenciales que son aquellas que pueden ser implantadas en el útero de un animal vivo y dan lugar a un organismo vivo completo, incluyendo completos sistemas nerviosos central y periférico. Las células madre pluripotenciales son aquellas capaces de dar lugar a toda clase de células del

organismo, incluyendo células del sistema nervioso, excepto los trofoblastos de la placenta. Estas células fuera de contexto no son capaces de originar la forma y la estructura de un organismo. Estas células pluripotenciales son las mismas que las células madre embrionarias y en la actualidad se utilizan para la creación de animales transgénicos, y se está estudiando la posibilidad de utilizarlas en aplicaciones comerciales y clínicas (Gage, 2000, pg.1434).

Algunos trabajos recientes han puesto de manifiesto la posibilidad de que células madre de un tejido puedan producir células de otro tejido diferente. Esto tiene que ver con el linaje celular que tienen todas las células ya que normalmente la diferenciación celular depende del linaje de cada célula. Lo que los trabajos con células madre están desafiando es qué cambios se pueden producir en esos linajes una vez que las células madre han sido expuestas a nuevos ambientes. En cualquier caso se ha de tener en cuenta que la neurogénesis celular, es decir la diferenciación y proliferación de las células madre, depende de reguladores autónomos celulares modulados por señales externas. Entre estos reguladores están las proteínas responsables de que se produzca la división celular asimétrica, los factores nucleares que controlan la expresión genética y las modificaciones cromosómicas que se producen en las hijas troncales y no troncales, así como los relojes que fijan y controlan el número de vueltas durante la división. Estos aspectos son importantes de reseñar porque ponen de manifiesto el papel que juega la genética asimismo en la investigación con células madre. En la actualidad se están buscando nuevas fuentes, diferentes a la embrionaria, de células madre. Se ha encontrado que la médula ósea de los adultos podría ser una fuente de células madre. Las células madre hematopoyéticas (CMH) son las células mejor caracterizadas ya que todas las estrategias y paradigmas conceptuales que son aplicables a las células madre en general han sido definidas primero en este sistema. Las CMH tienen la habilidad de equilibrar la autorenovación contra la decisión del destino de la diferenciación celular. Son multipotentes y una célula madre simple produce al menos de ocho a diez linajes de células maduras. Las células madres que se encuentran en la médula ósea son capaces de dar lugar a hepatocitos, tejido neural, o de reparar tejido cardíaco, apoyando la hipótesis de que las células madre adultas pueden cambiar el destino de la célula. Las CMHs representan una segura y accesible fuente de células madre, que pueden ser genéticamente manipuladas para demostrar que son un vehículo ideal para facilitar genes terapéuticos a otros órganos. Pero también debido estas propiedades de

reoblación de los injertos y de dar lugar a distintos linajes de células madre han de tomarse precauciones porque en algunos casos puede atacar a las células normales causando enfermedades o problemas no deseados (Rossmann, 2003). En cualquier caso la tarea de encontrar células madre con capacidad de neurogénesis no es fácil, en el cerebro humano pueden contarse alrededor de un trillón de células con la particularidad específica de que entre 10 y 100 millones de células neuronales expresan más de 50 fenotipos de neurotransmisores distintos y cada una de estas neuronas puede recibir una media de más de 1000 sinapsis eferentes. Otra peculiaridad importante es que la arborización axonal de una neurona concreta (por ejemplo las del tracto córtico-espinal) puede viajar a lo largo de todo el cuerpo para inervar objetivos que pueden estar a una distancia mayor de un metro del cuerpo celular de la neurona. El sistema nervioso de los mamíferos adultos tiene una capacidad limitada para la autorenovación. Sin embargo hay unas limitadas excepciones de capacidad de neurogénesis en el cerebro. Un hecho realmente importante para la neuropsicología es que en los mamíferos adultos existen células madre neuronales que están continuamente generando nuevas neuronas: la zona subventricular del ventrículo lateral, y las capas subgranulares del giro dentado hipocámpico (Tanapat, Hastings, Reeves, & Gould, 1999; Lois & Alvarez-Buylla, 1994; Kosaka & Hama, 1986; Cameron, Woolley, McEwen, & Gould, 1993). La neurogénesis adulta de las zonas con capacidad regenerativa parece estar regulada por la interacción con el medio, por lo que la dependencia de la neurogénesis de factores neuropsicológicos es de primera magnitud.

Sustitución de células neuronales por células madre

Aunque ninguno de los tipos de células madre, por el momento, reúnen los siguientes requisitos, la sustitución de células neuronales por células madre con el objetivo de restituir el tejido cerebral dañado es una tarea compleja:

- Primero, determinar e identificar la población específica de células que necesitan ser regeneradas.
- Segundo, aislar y/o propagar una fuente de tejido capaz de utilizar estrategias de reemplazamiento.
- Tercero, caracterizar y determinar la identidad de la población celular seleccionada con marcadores genéticos y bioquímicos.

- Cuarto, identificar los precursores primarios que generan nuevas neuronas in vivo.
- Quinto, integrar las células madre en el cerebro receptor sin poner en riesgo la salud del individuo.
- Sexto, conocer la capacidad de supervivencia de las neuronas una vez implantadas y su capacidad para formar conexiones en el cerebro del paciente.
- Séptimo, conocer si el cerebro del sujeto es capaz de integrar y de usar las neuronas implantadas.

Para que la reparación neuronal sea un éxito es necesario determinar la temporización y la secuenciación de las neuronas durante el desarrollo del cerebro. Rakic (2002) ha llevado a cabo varios estudios sobre la neurocorteza para determinar la temporización y la secuenciación de la neurogénesis en las distintas áreas citoarquitectónicas. Sus resultados ponen de manifiesto que la corticogénesis comienza casi simultáneamente alrededor de los 30-40 días del embrión en todas las áreas que ellos estudiaron. Por el contrario estos autores han encontrado que el tiempo de cesación de la neurogénesis es más variable, con rangos que van del día 70 del embrión para el sistema límbico al día 102 en la corteza visual (figura 1). Según los autores, la mayoría de las clases de neuronas del sistema nervioso central del mono se generan durante un específico y altamente restringido periodo gestacional. Las únicas excepciones son las células granudas del bulbo olfatorio, el cerebelo, y el hipocampo, que continúan su génesis después del nacimiento. La duración del periodo neurogenético de una estructura cerebral determinada no depende de su tamaño y el número final de centros. El número final de neuronas en una estructura dada es específico de la especie y depende del tamaño inicial del conjunto de células fundadoras en las zonas proliferativas que en un momento determinado están exhaustas. A la conclusión que llega en su estudio es que las neuronas más identificables en una especie son generadas durante periodos del desarrollo anteriores al nacimiento.

CÉLULAS MADRE, GENÉTICA Y NEUROPSICOLOGÍA

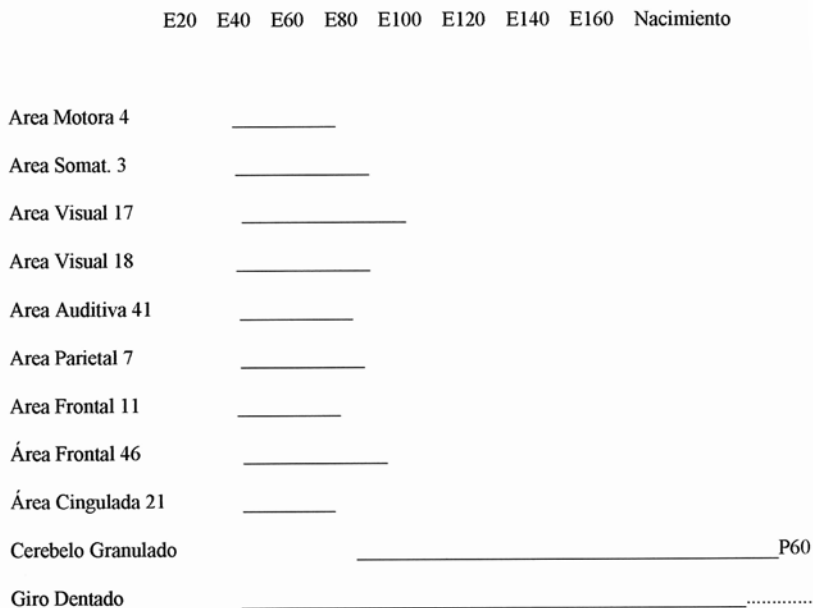


Figura 1. Tiempo de formación de las neuronas en las principales clases de neuronas neocorticales en el sistema nervioso central del macaco. La edad del embrión esta representada en días post-concepción (E = embrión; P= postnatal) en la línea horizontal. (Modificado y adaptado de Rakic, 2002).

Memoria e hipocampo

El hipocampo es una zona crucial del cerebro para los procesos de memoria y para el control emocional, pero a la vez tiene una particularidad especial que no es compartida por otras zonas cerebrales, excepto por el bulbo olfatorio, en el giro dentado del hipocampo la neurogénesis continúa en los humanos adultos (al igual que en roedores y en otros primates) a lo largo de la vida. Por ello el conocimiento básico y funcional de esta estructura cerebral es fundamental para la efectividad de los procedimientos de regeneración cerebral en los procedimientos de memoria y en los procesos de recuperación. Que exista neurogénesis en el hipocampo, desde un punto de vista evolucionista, significa que es imprescindible para la continuación de la vida, por lo cual cabe decir que las funciones

fundamentalmente asociadas al hipocampo, memoria y emociones, son fundamentales para la supervivencia.

Desde el punto de vista neuropsicológico la neurogénesis hipocámpica se ve afectada, y/o modulada, por aspectos fisiológicos y conductuales. El envejecimiento afecta a la neurogénesis haciéndola menos propicia. Esto se puede deber al menos a dos factores; en primer lugar a que con el paso del tiempo se produce una depleción de los precursores multipotentes y en segundo a un cambio en los niveles de los factores moleculares que influyen la neurogénesis (Kuhn, Dickinson-Anson, & Gage, 1996), aunque para Cameron y McKay (1999) al menos en el hipocampo hay una supervivencia de los precursores multipotentes en las personas de edad. Otros estudios han demostrado que el comportamiento y el ambiente juegan un papel relevante en la neurogénesis del hipocampo. El estudio realizado por Kempermann, Kuhn, y Gage (1997) demostró que cuando se comparaban los animales que habían vivido en un ambiente enriquecido y estimulante con animales que vivían en un ambiente normal de laboratorio se encontraba que los primeros tenían más células nuevas en el hipocampo. Por el contrario el estrés reduce la neurogénesis tanto en roedores como en primates (Gould, McEwen, Tanapat, Galea, & Fuchs, 1997; Pixley, Dangoria, Odoms, Hastings, 1998). Algunos autores se han preguntado si el hipocampo juega un papel relevante en la depresión. Jacobs, Praag, & Gage (2000) proponen que la causa subyacente de la depresión es una insuficiencia de neurogénesis en el hipocampo, de hecho los antidepresivos están asociados a un aumento de la neurogénesis (Malberg, Eisch, Netler, & Duman, 2000).

La posibilidad de manipular o influenciar mediante técnicas neuropsicológicas y farmacológicas la neurogénesis en la zona subgranular del giro dentado hipocámpico es el objetivo claro de un importante número de investigaciones actuales. Aunque como señalan Eisch y Nestler (2002) “la principal limitación en el campo hoy es la falta de evidencia directa de un importante papel de las nuevamente nacidas neuronas en la función hipocámpica”. Por ello los neuropsicólogos son imprescindibles en este campo de investigación, son ellos los que conocen mejor las funciones de las zonas cerebrales y cómo volver a recuperar tales funciones (León-Carrión, Domínguez-Roldán, Murillo-Cabezas, Domínguez-Morales, & Muñoz-Sánchez, 2000). En la tabla 1 se observa una lista parcial de manipulaciones *in vivo* que aumentan o disminuyen la neurogénesis (numero de neuronas supervivientes a las 2 o más semanas después de la inyección marcadora mitótica) en roedores adultos relativos a otros de control. Ello deja ver el papel de neuropsicólogo y de la investigación en neuropsicología básica en la neurogénesis de los tejidos cerebrales.

Estrés	-
Corticoesterona	-
Factores de crecimiento	+
Medicación antidepresiva	+
Crisis electroconvulsiva	+
Opiáceos	-
Ambiente enriquecido	+
Ejercicio físico voluntario (correr)	+
Aprendizaje hipocampo-dependiente	+
Estimulación mossy fiber	+
Edad avanzada	-
Glutamato	-
Serotonina	+
Estrógenos	+
Isquemia	+
Restricción dietaria	+

Tabla 1. *Facilitación o inhibición de la neurogénesis a través de intervención neuropsicológica, donde se pone de manifiesto que la neurogénesis adulta esta regulada por una importante cantidad de factores ambientales, conductuales y fisiológicos.*

Aspectos éticos y sociales

El gran debate social y ético que se esta produciendo en la actualidad es sobre la legitimidad de la utilización de embriones humanos para la investigación y el desarrollo previsible del uso de células madre embrionarias. Las células embrionarias que se pueden utilizar provienen, generalmente, de embriones, de los denominados de reserva, que permanecen congelados en las clínicas de fecundación y tratamiento de la infertilidad. Los tratamientos de la infertilidad requieren que se fecunden distintos óvulos para implantarle a la madre varios de ellos; los que sobran vuelven a ser congelados, por si es necesario un nuevo re-reimplante porque el anterior no haya tenido éxito. Más polémico es aún, cuando la creación de embriones se realiza sólo con el objetivo de que sirvan de fuentes de células madre. La sangre de la placenta es otra fuente de células madre. Ésta en principio de puede realizar, aparentemente, sin problemas éticos. De hecho ya existen empresas que se ofrecen a recoger y almacenar la sangre del cordón umbilical en un banco de almacenamiento por si el recién nacido en algún momento de su vida pudiera necesitar células madre de sí mismo, o por si pudiera ser útil para algún miembro de su familia o de otras personas.

Otra fuente de células madre aún más controvertida es la clonación (sustituir ADN del óvulo de una mujer por una célula de la persona a clonar). Se trata de que el embrión que se crea contenga la composición completa de otra persona, por ejemplo de la que necesita el trasplante; ese embrión una vez implantado en el útero de la mujer podría teóricamente ser fuente de células madres que ayudarían a la regeneración celular.

La búsqueda y producción de conocimiento científico a través de la investigación científica ofrece una enorme recompensa intelectual a la vez que realiza una importante función social y como Frankel (2000) dice la investigación en células madre humanas tiene la gran promesa de cumplir esos requisitos. Para este autor, al igual que para nosotros, hemos de aceptar el hecho de que una política pública en una sociedad pluralista no puede resolver todas las diferencias que surgen respecto a temas sociales sensibles. Las tensiones son inevitables entre lo que se puede hacer y lo que se debería hacerse. Una solución está en consensuar cuales son los criterios que se deberían utilizar para establecer una política respecto a la investigación y utilización de células madres, pero evidentemente ello no es fácil en una sociedad plural, con individuos y grupos con distintos intereses personales, sociales, políticos, y religiosos. Frankel (2000) señala que debería balancearse la promoción de la investigación científica con claridad pública, exigiendo a los científicos claras expectativas y requerimientos para llevar a cabo investigación con células madre. Todo ello en proporción a la seriedad de las expectativas levantadas y no crear barreras arbitrarias que paralicen potenciales beneficios.

El European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE), como comité asesor de la Comisión Europea, ha determinado que ‘debido a la falta de consenso respecto al status de los embriones humanos, parece inapropiado imponer un exclusivo código moral....es crucial situar la investigación con embriones humanos, en los países donde está permitido, bajo un estricto control público, a la vez que aseguremos una máxima transparencia, bien la investigación en cuestión sea llevada a cabo por el sector público o por el privado’. Según Lenoir (2000) esto es debido a que la investigación con células madre embrionarias en Europa va a depender finalmente de los valores de los ciudadanos europeos. Así pues los europeos sostenemos el punto de vista de que las autoridades públicas deben establecer los principios de acuerdo a cómo la investigación debe ser llevada a cabo. Por otra parte, sigue diciendo, debido a la experiencia de Europa en excesos científicos, hay un consenso de que la agenda científica debería ser congruente con los valores sociales fundamentales. Para Lenoir (ibidem) la solución que se tome por la Unión Europea va a depender de dos factores. Primero, en el principio de dignidad humana que es más fuerte en Europa

que el principio de no-restricción a la libertad de investigación. Y segundo, en evitar los daños irreversibles poniendo un fuerte énfasis en el principio de una adecuada precaución sobre la persecución de intereses económicos, por las implicaciones que los resultados de la investigación con células madre tienen para la sociedad como un todo.

En cualquier caso, el debate continúa y el mundo y la sociedad han cambiado lo suficiente para permitir avances que cambiarán la forma de vivir, de enfermar y de sanar. Se necesita un esfuerzo de consenso y una mirada hacia lo positivo con todos los controles que sean necesarios.

Conclusiones

Las células madre son las unidades naturales de generación embrionaria y también de la regeneración adulta de una importante cantidad de tejidos del organismo. La investigación en células madre neuronales plantea un nuevo reto a la psicología y a la neuropsicología. Investigadores de todas las áreas de las neurociencias están tratando de encontrar los mecanismos que subyacen la neurogénesis. A los neuropsicólogos, como neurocientíficos, nos corresponde participar en el papel de conocedores de la función cerebral humana, ya que no tiene sentido investigar en células madre neuronales si no se conoce cuál es su función. La investigación está comenzando y toda aportación sólida significará avances en el camino. Queda aún por delimitar los aspectos éticos y sociales que se derivan de la investigación con embriones.

Referencias

Cameron, H.A., & McKay, R.D. (1999). Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neuroscience*, 2(10), 894-897.

Cameron, H.A., Woolley, C.S., McEwen, B.S., & Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56, 337-344.

Eisch, A.J., & Nestler, E.J. (2002). To be or not to be: adult neurogenesis and psychiatry. *Clinical Neuroscience Research*, 1-2, 93-108.

Frankel, M.S. (2000). In Search of Stem Cell Policy. *American Association for the Advancement of Science*, 287, 1397.

Gage, F.H. (2000). Mammalian neural stem cells. *Science*, 287, 1434.

- Goldman, S.A., Nottebohm, F. (1983). Neuronal production, migration and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 80, 2390-2394.
- Gould, E., McEwen, B.S., Tanapat, P., Galea, L.A., & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psycho-social stress and NMDA receptor activation. *Journal of Neuroscience*, 17(7), 2492-2498.
- Jacobs, B.L, Praag, H., & Gage, F.H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depressions. *Molecular Psychiatry*, 5(3), 262-269.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., & Gage, F.H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493-495.
- Kosaka, T., & Hama, K. (1986). Three-dimensional structure of astrocytes in the rat dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 249, 242-2609.
- Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H., & Gage, F.H. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *Journal Neuroscience*, 16(6), 2027-2033.
- Lenoir, N. (2000). Europe Confronts the Embryonic Stem Cell Research Challenge. *Science*, 287(5457), 1425-1427.
- León-Carrión, J., Domínguez-Roldán, J.M., Murillo-Cabezas, F., Domínguez-Morales, M.R., & Muñoz-Sánchez, M. (2000). The role of citicholine in Neuropsychological training after traumatic brain injury. *Neurorehabilitation*, 14, 33-40.
- Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1994). Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264, 1145-1148.
- Malberg, .J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., Duman, R.S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal Neuroscience*, 20, 9104-9110.
- Meyer, R.L. (1978). Evidence from thymidine labeling for continuing growth of retina and tectum in juvenile goldfish. *Experimental Neurology* 59, 99-111.
- National Research Council. National Council Report. *Stem cells and the future of regenerative medicine*. (2001). Washington, DC: National Academy Press.
- Pixley, S.K, Dangoria, N.S., Odoms K.K., & Hastings, L. (1998). Effects of insulin-like growth factor 1 on olfactory neurogenesis in vivo and in vitro. *Annals of NewYork Academy of Sciences*, 855, 244-247.
- Rakic, P. (2002). Adult corticogenesis: an evaluation of the evidence. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 65-71.

CÉLULAS MADRE, GENÉTICA Y NEUROPSICOLOGÍA

Rossmann, T. (2003). Hematopoietic stem cells. *Bioforum Europe*, 7 (2), 84-85.

Tanapat, P., Hastings, N.B., Reeves, A., Gould, E. (1999). Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *Journal Neuroscience*, 19, 5792-580.

Recibido 10 Diciembre, 2002

Aceptado 12 Febrero, 2003