



**El mon del cervell:**  
**Células madre neurales y**  
**neurogenesis adulta**

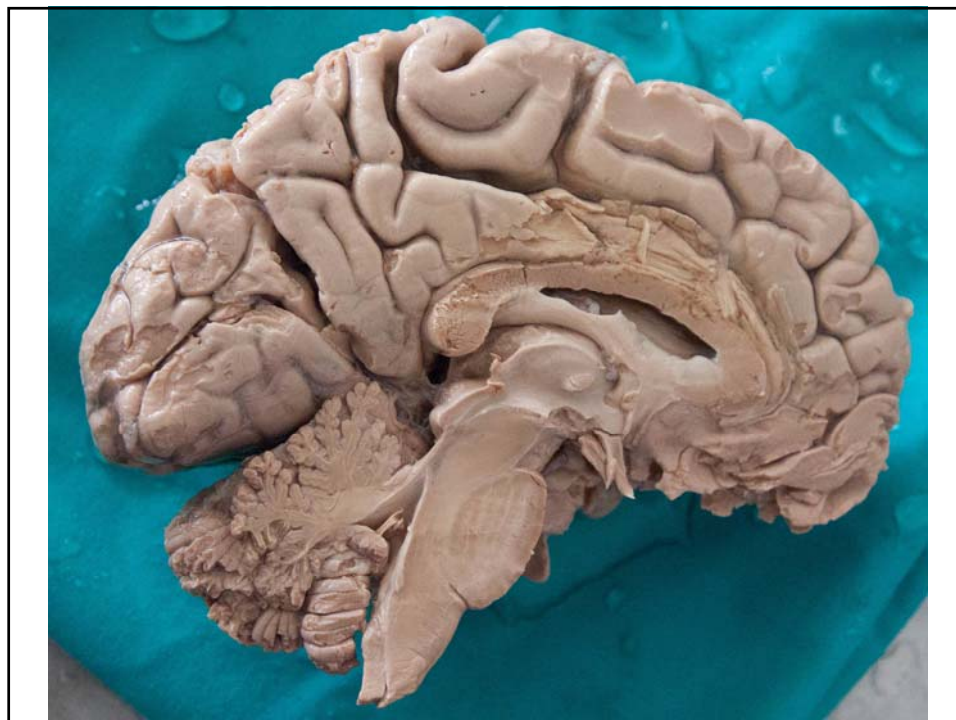
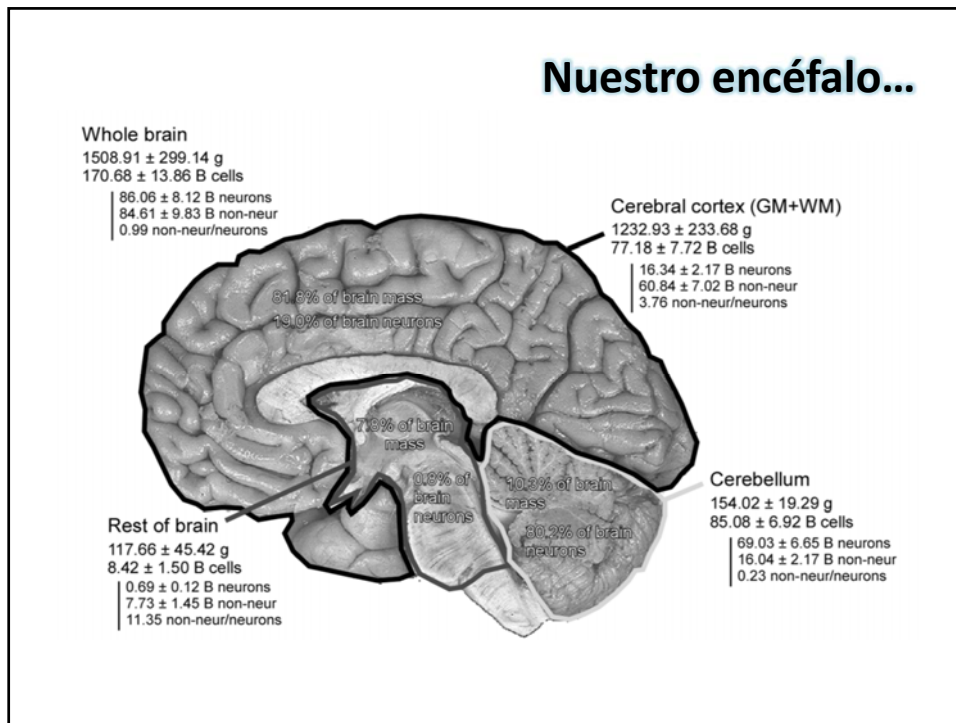
**Jose Manuel Morante Redolat**  
jm.morante@uv.es

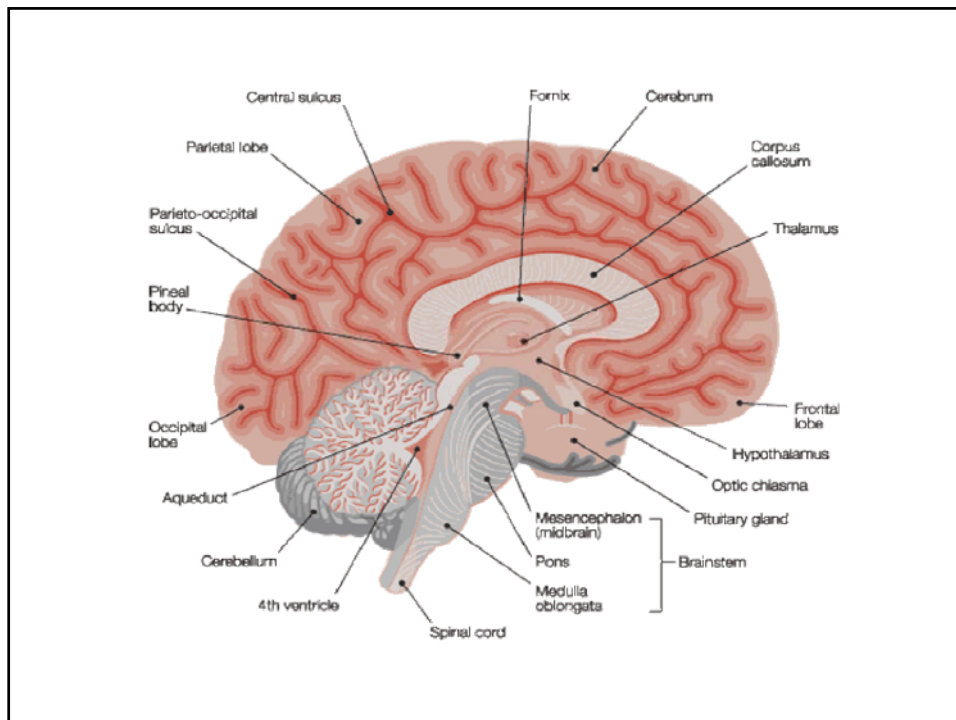
Laboratorio de Neurobiología Molecular  
Departamento de Biología Celular  
Universitat de València

DoCiència  
Mayo 2018

**Empecemos... por el final**

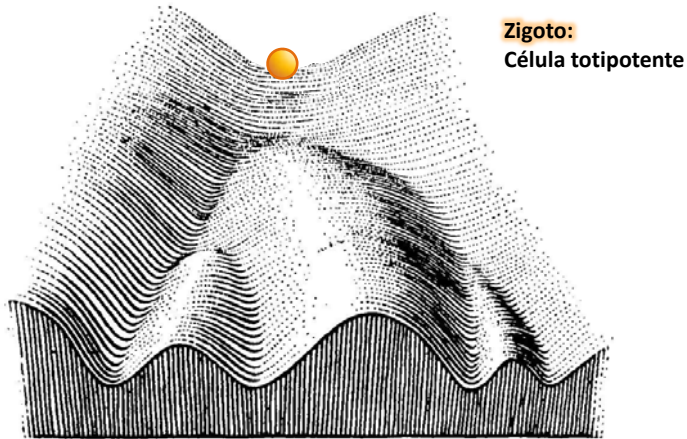
## Nuestro encéfalo...





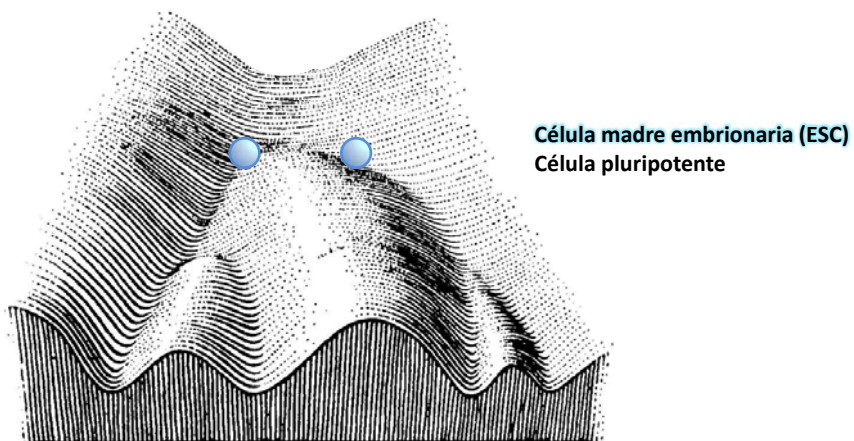
**Aparquemos momentáneamente el  
encéfalo y vayamos ahora al  
principio,  
muy al principio...**

Una visión (algo determinista) del desarrollo embrionario desde el punto de vista de la diferenciación celular...



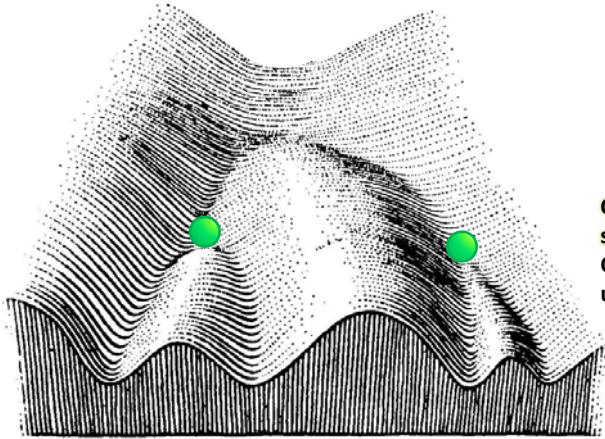
Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

Una visión (algo determinista) del desarrollo embrionario desde el punto de vista de la diferenciación celular...



Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

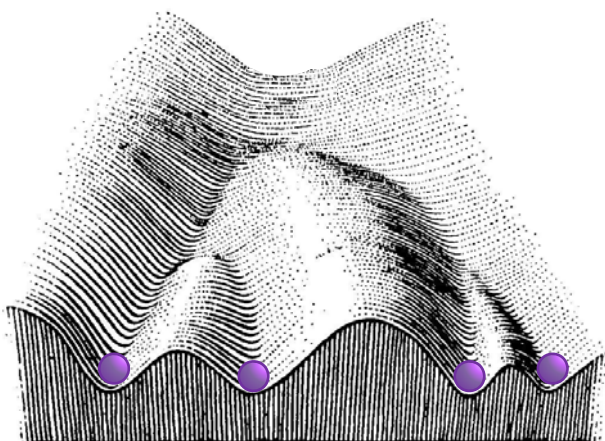
Una visión (algo determinista) del desarrollo embrionario desde el punto de vista de la diferenciación celular...



**Célula madre tejido-específica o somática:**  
Célula multipotente, bipotente, unipotente.

Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

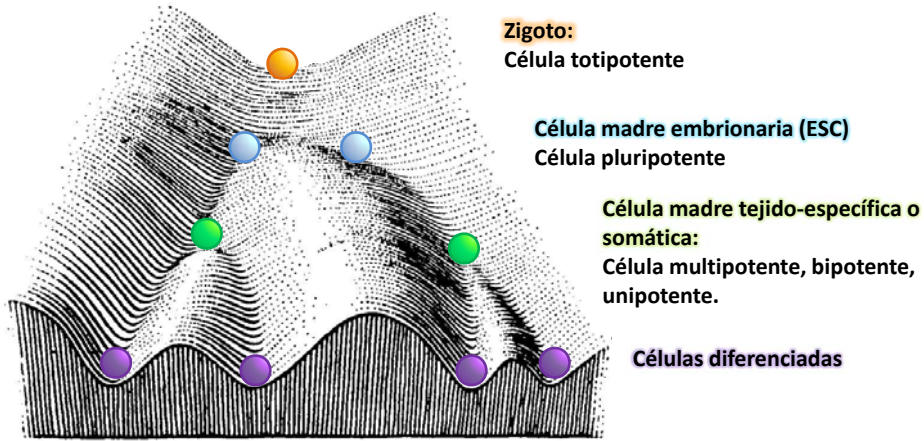
Una visión (algo determinista) del desarrollo embrionario desde el punto de vista de la diferenciación celular...



**Células diferenciadas**

Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

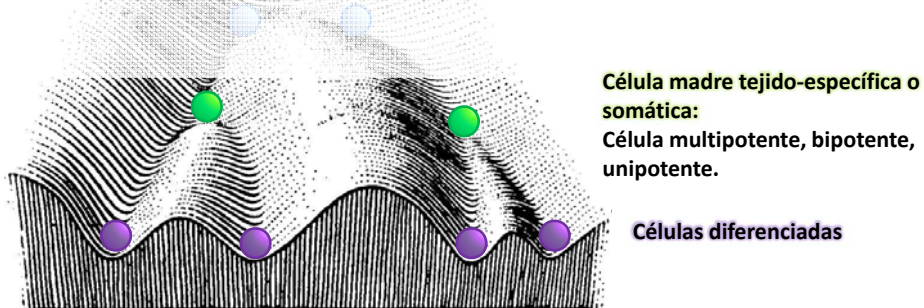
Una visión (algo determinista) del desarrollo embrionario desde el punto de vista de la diferenciación celular...



Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

Células madre somáticas en los tejidos adultos

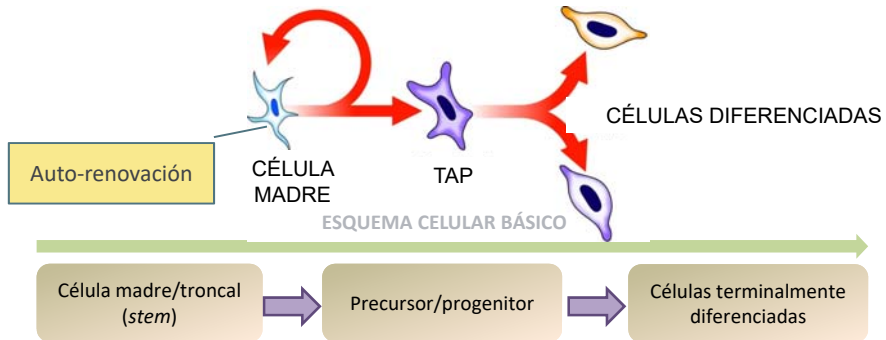
- Estado indiferenciado → **"Stemness"**
- **Auto-renovación (self-renewal):** la capacidad de replicarse a sí mismas.
- **Multipotencialidad:** la capacidad de dar múltiples derivados celulares (el grado de potencialidad depende del tipo de célula madre).
- Capacidad de **expansión clonal.**



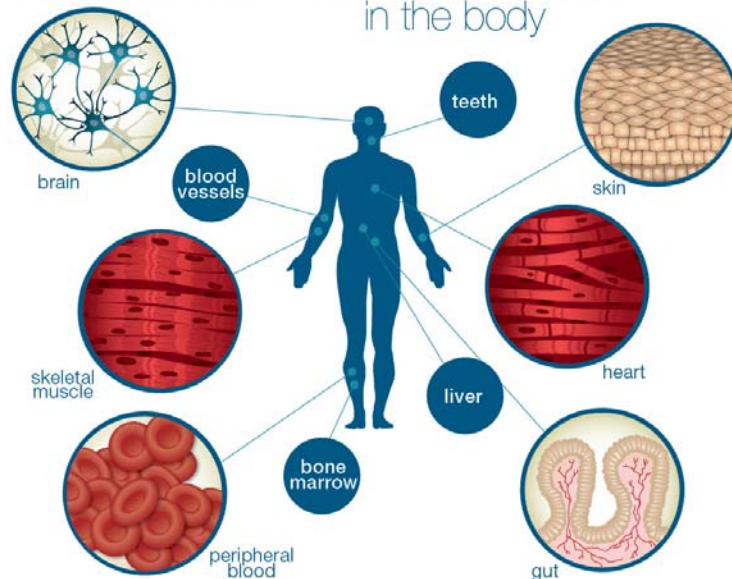
Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

### Células madre somáticas en los tejidos adultos

- En número reducido en los tejidos adultos.
- Células de división lenta (concepto de quiescencia)
- División asimétrica y amplificación mediante progenitores transitorios de rápida división (TAP).
- Persistencia a lo largo de la vida (se fundamenta en la capacidad de auto-renovación).
- Ubicaciones concretas: **concepto de "nicho" o "microambiente"**.



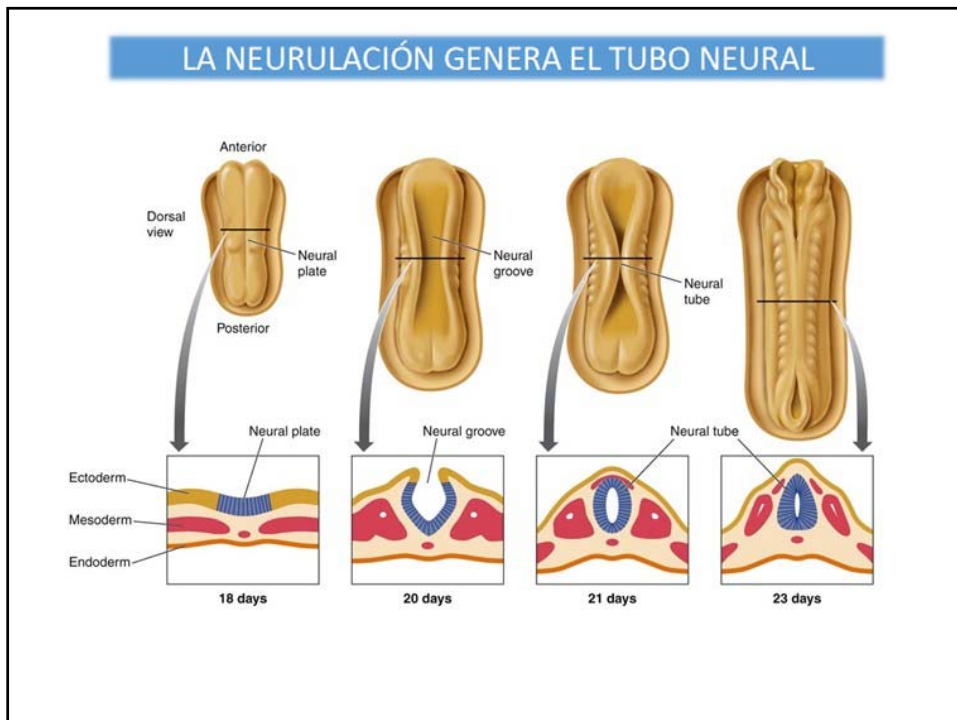
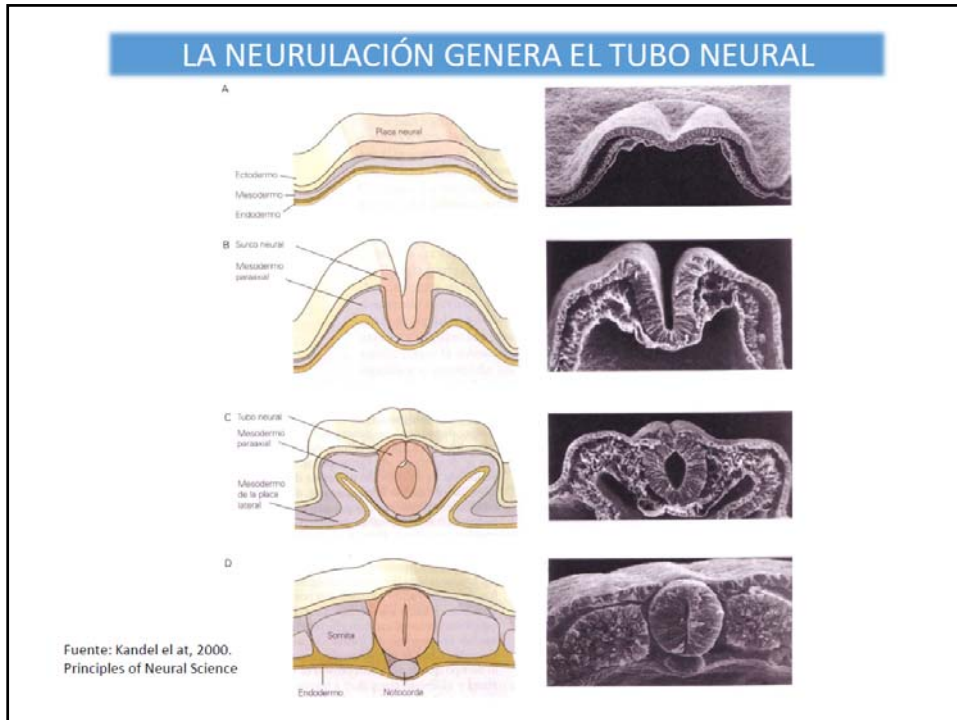
### Locations of Somatic Stem Cells in the body



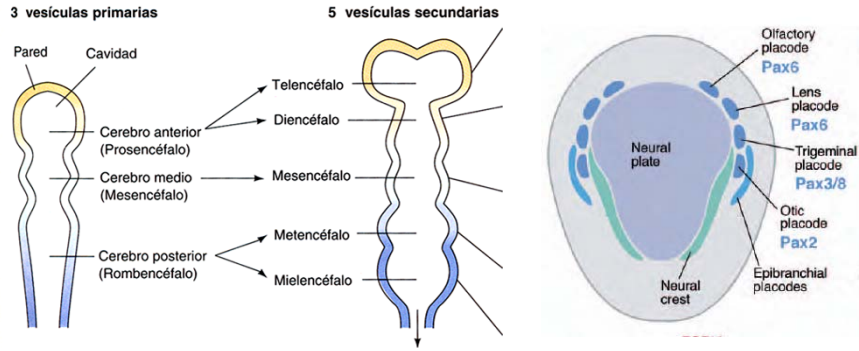
**Y ¿qué pasa con el cerebro?**

**¿Cómo se forma nuestro cerebro  
durante el desarrollo  
embrionario?**

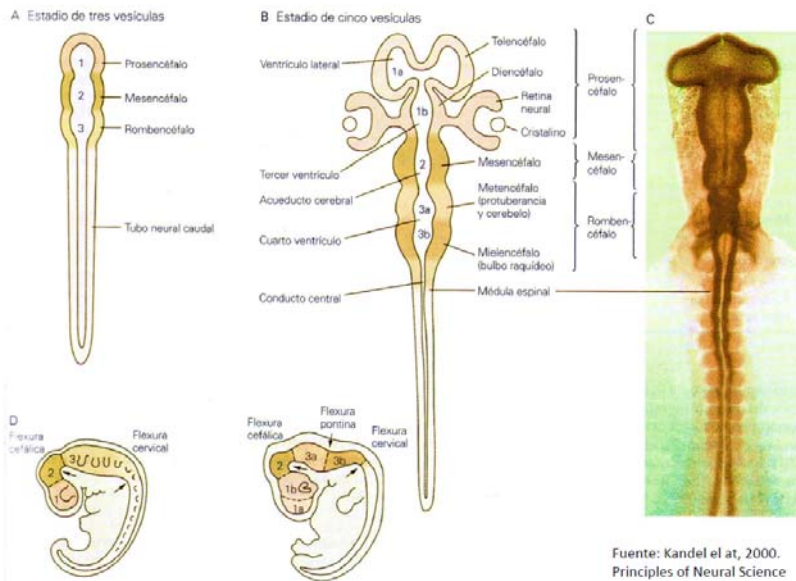




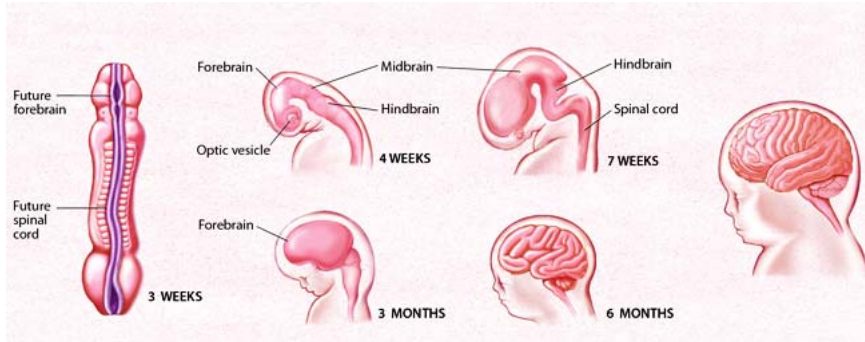
**Regionalización del TUBO NEURAL: Vesículas primarias y secundarias**



**REGIONALIZACIÓN DEL TUBO NEURAL**

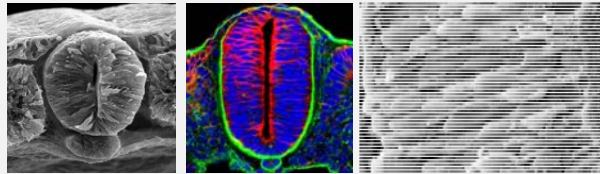


**El proceso de neurogénesis (fetal): producción de neuronas**

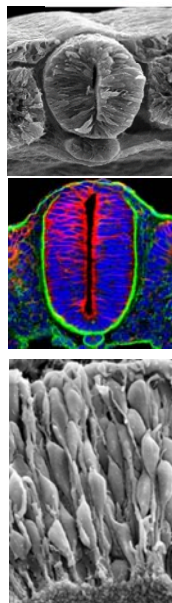


**Tubo neural**

**Neuroepitelio**

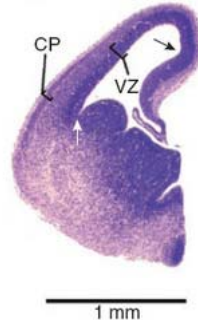


**El proceso de neurogénesis (fetal): producción de neuronas**



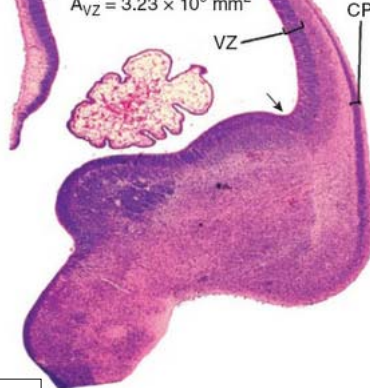
**Mouse E13.5**

$A_{VZ} = 1.03 \times 10^5 \text{ mm}^2$

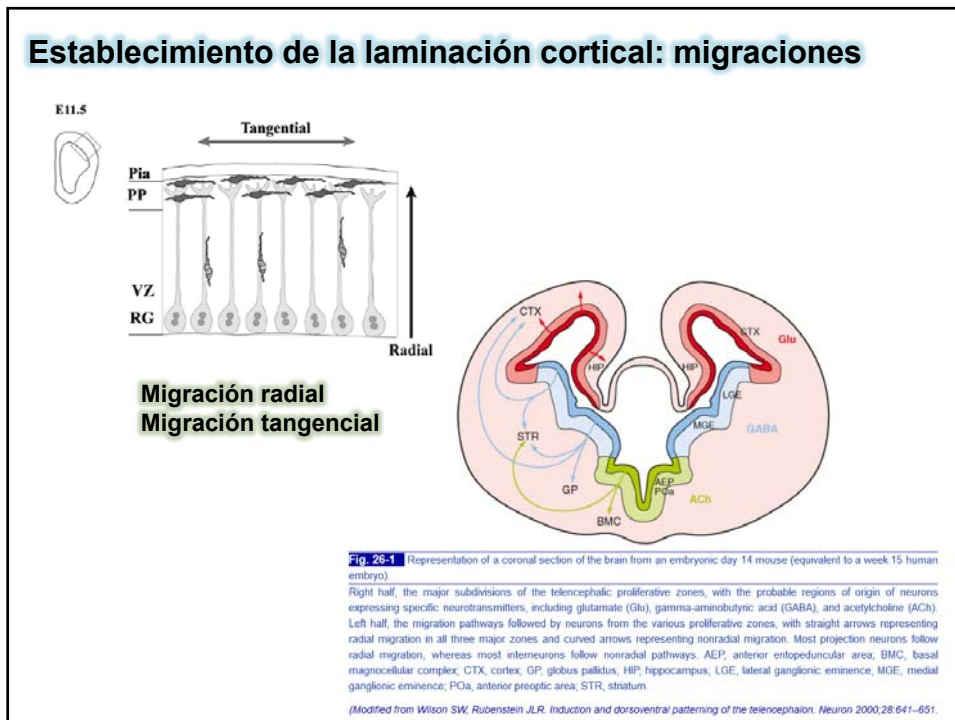
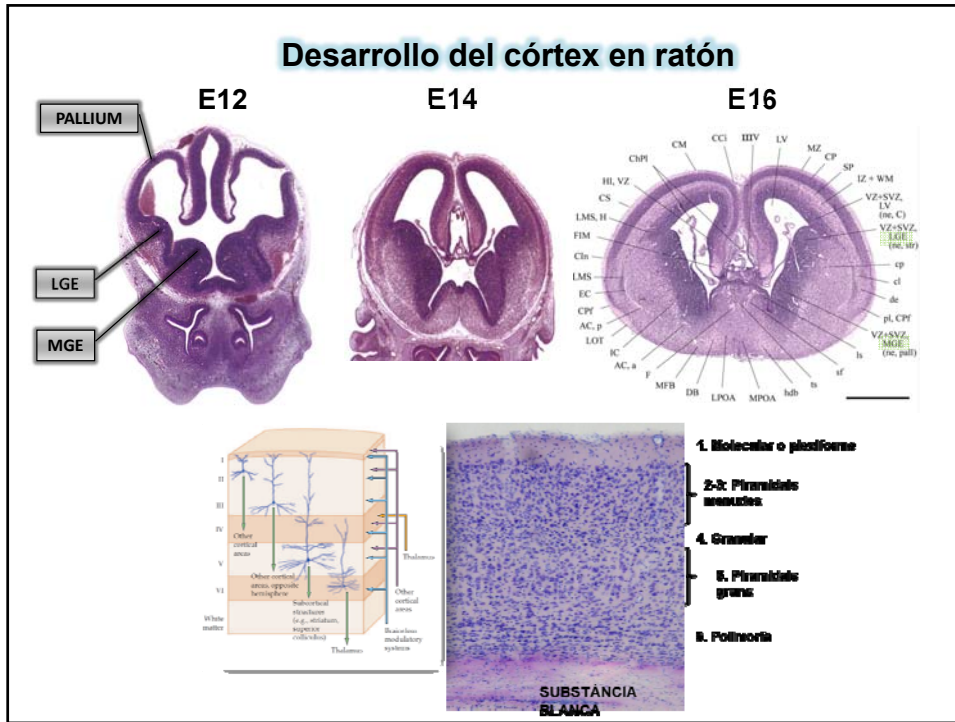


**Human 8.5 GW**

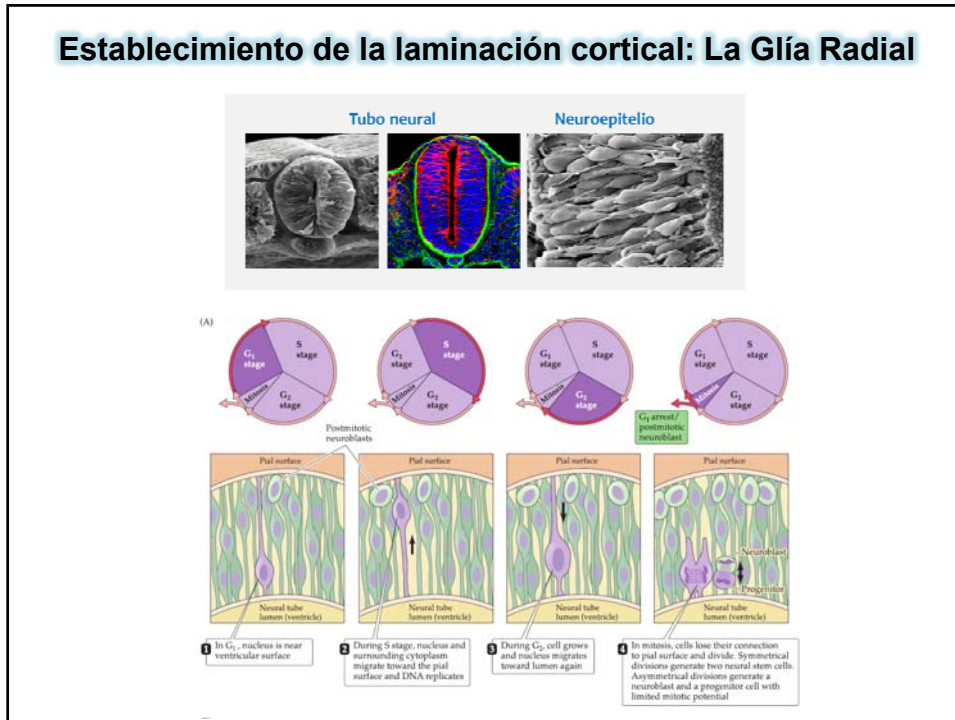
$A_{VZ} = 3.23 \times 10^5 \text{ mm}^2$



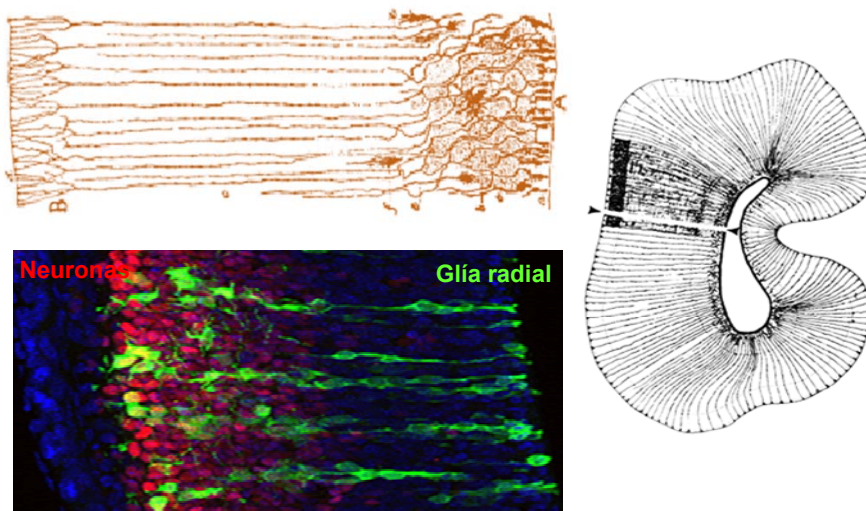
coronal



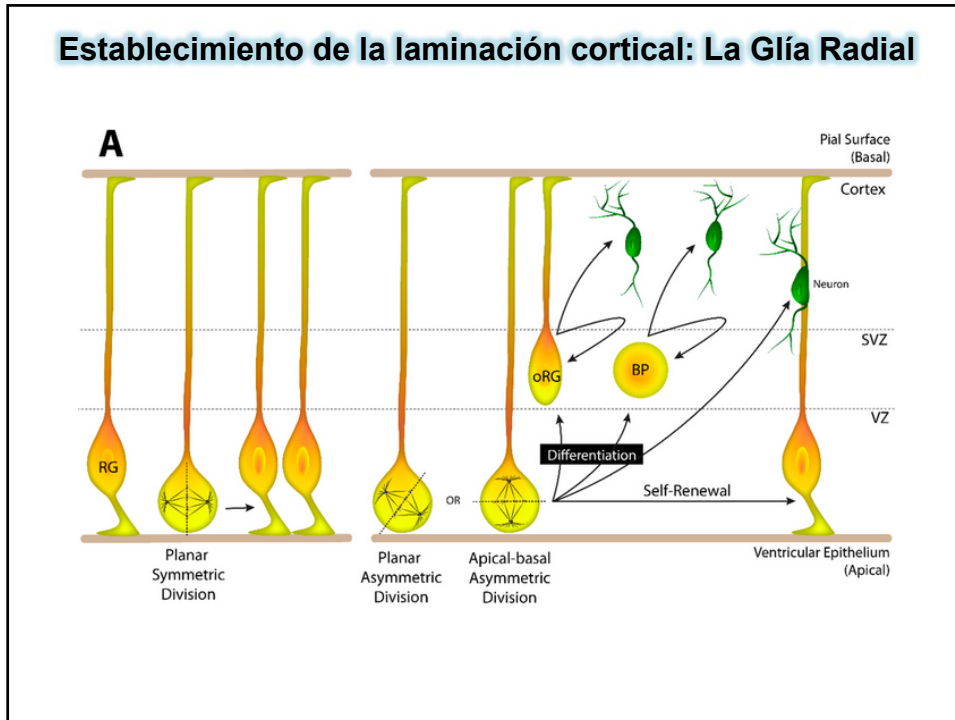
## Establecimiento de la laminación cortical: La Glía Radial



## NSCs fetales: glía radial



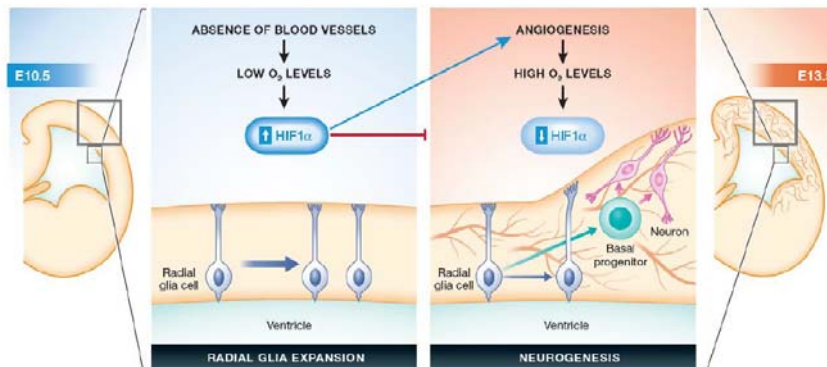
### Establecimiento de la laminación cortical: La Glía Radial



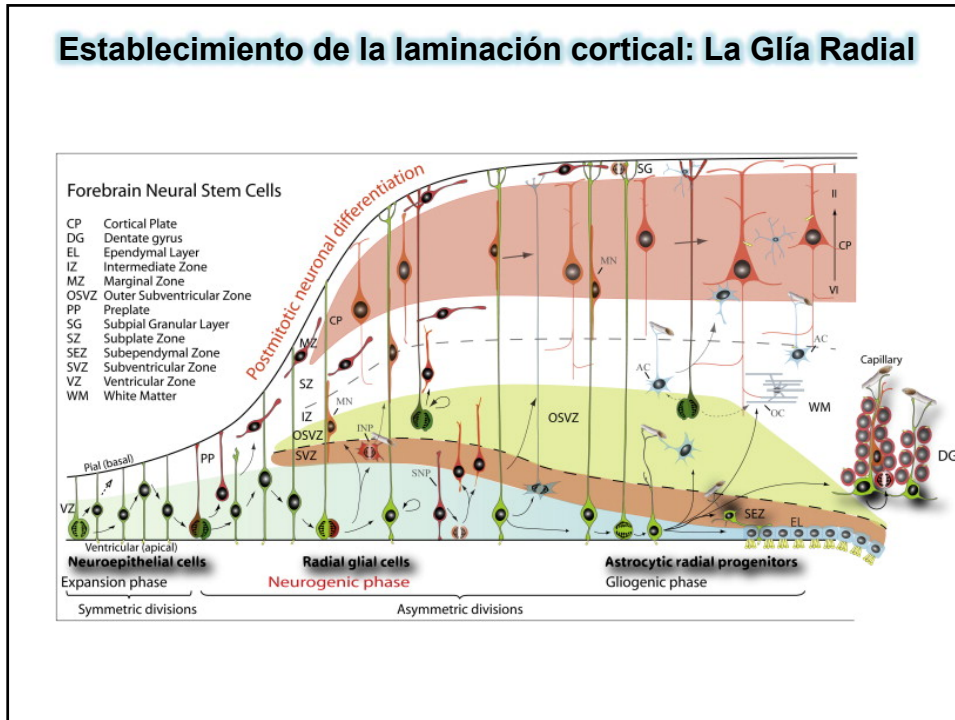
### Establecimiento de la laminación cortical: La Glía Radial

Relief of hypoxia by angiogenesis promotes neural stem cell differentiation by targeting glycolysis

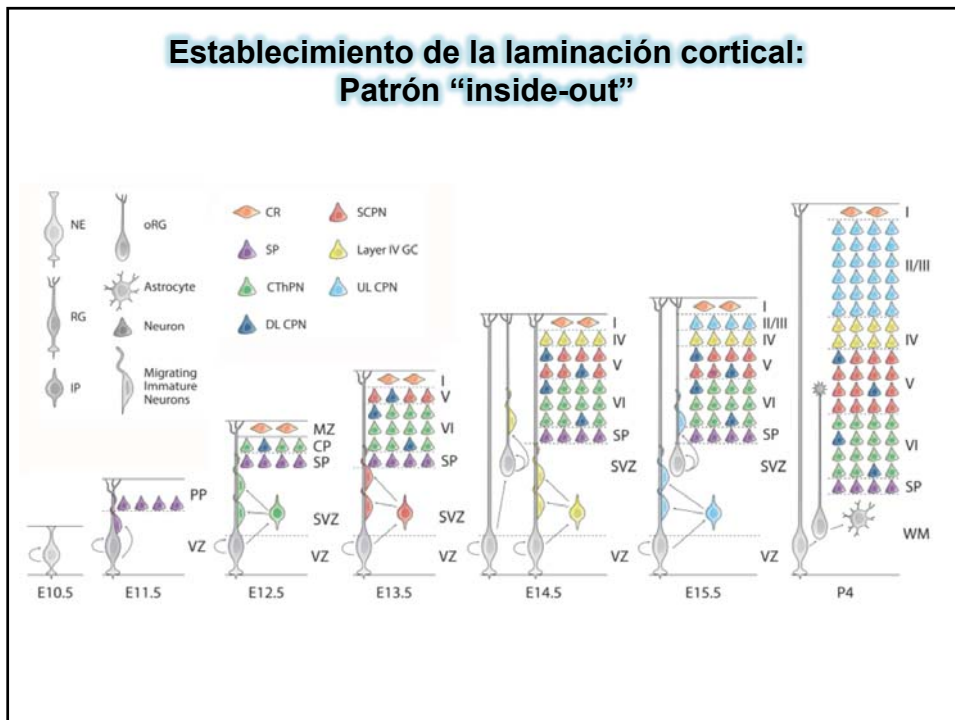
Christian Lange<sup>1,2</sup>, Miguel Turrero Garcia<sup>3</sup>, Ilaria Decimo<sup>1,2</sup>, Francesco Bifari<sup>1,2</sup>, Guy Eelen<sup>1,2</sup>, Annelies Quaegebeur<sup>1,2</sup>, Ruben Boon<sup>1,2</sup>, Hui Zhao<sup>4,5</sup>, Bram Boeckx<sup>4,5</sup>, Junlei Chang<sup>6</sup>, Christine Wu<sup>6</sup>, Ferdinand Le Noble<sup>7,8</sup>, Diether Lambrechts<sup>4,5</sup>, Mieke Dewerchin<sup>1,2</sup>, Calvin J Kuo<sup>6</sup>, Wieland B Huttner<sup>3</sup> & Peter Carmeliet<sup>1,2,\*</sup>

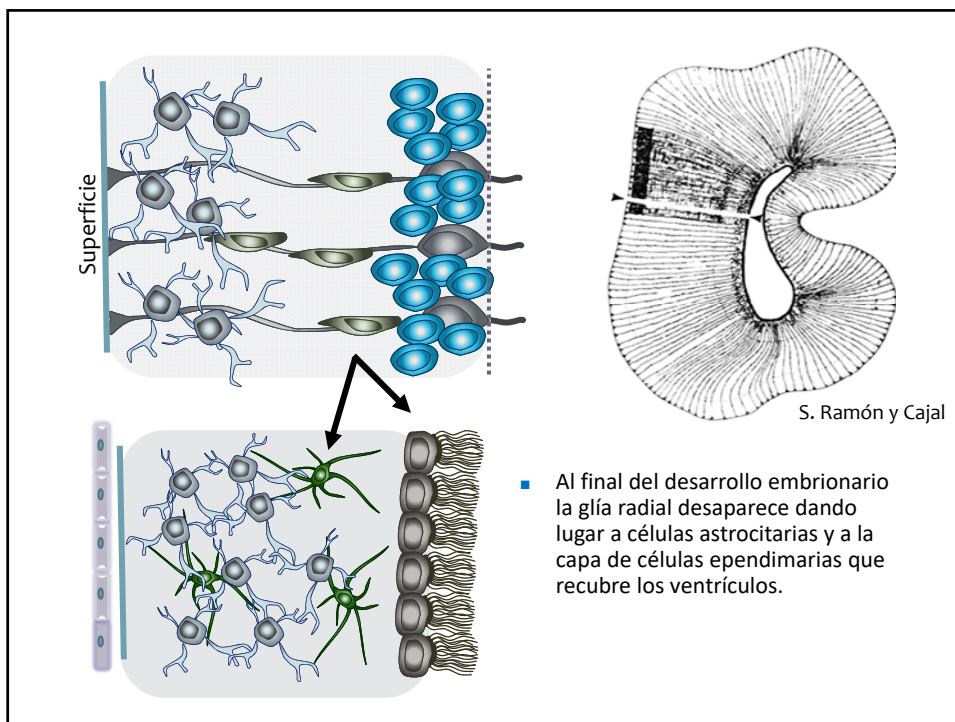


## Establecimiento de la laminación cortical: La Glía Radial



## Establecimiento de la laminación cortical: Patrón "inside-out"





ESTUDIOS  
sobre  
**LA DEGENERACIÓN Y REGENERACIÓN**  
DEL SISTEMA NERVIOSO  
por  
**S. RAMÓN CAJAL**  
Profesor de Anatomía Histológica en la Universidad de Madrid

*Obras dedicadas por la generalidad de los señores magistrados de la Real Academia Española.*

**TOMO I**  
DEGENERACIÓN Y REGENERACIÓN DE LAS FIBRAS

M. A. BARRAL  
Imprenta de los señores D.ª María y D.ª María, S.ª  
Calle de la Cruz, 11. Madrid, 1928

### El dogma clásico vigente durante gran parte del siglo XX

*“...el aprendizaje hace que las células nerviosas existentes emitan o hagan crecer nuevas prolongaciones para reforzar sus conexiones con otras células nerviosas...”*

*“Preciso es reconocer que, en los centros adultos, las vías nerviosas son algo fijo, acabado, inmutable. Todo puede morir, nada renacer”.*

Santiago Ramón y Cajal, 1928

Cajal's Degeneration & Regeneration of the Nervous System

Translated by  
Racquel M. May  
Edited with an Introduction & Additional Translations by  
Javier DeFelipe & Edward G. Jones

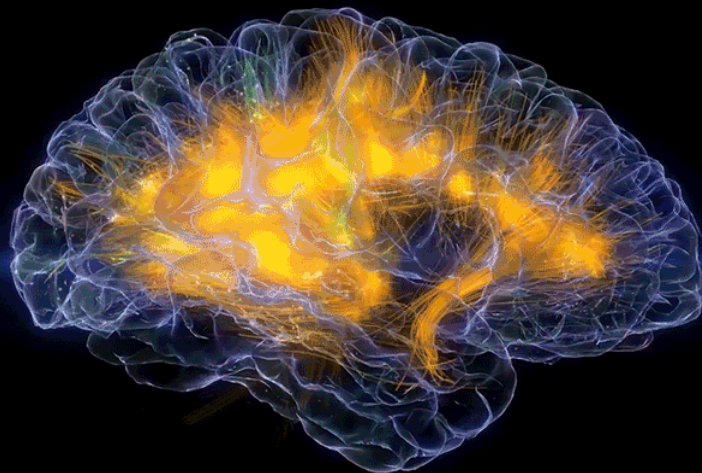


## Plasticidad cerebral

- Neurogénesis prenatal.
- Las neuronas son células post-mitóticas.
- El cerebro necesita una constante adaptación al medio externo y una considerable capacidad de reorganización de los circuitos tras el desarrollo.
- La habilidad del cerebro para cambiar su estructura y función durante la maduración, el aprendizaje o los cambios de ambiente se denomina plasticidad cerebral y depende de:
  - Cambios en funcionalidad sináptica
  - Cambios en arborización
  - Cambios a nivel molecular



# FIN





**El mon del cervell:**  
Células madre neurales y  
neurogenesis adulta

Jose Manuel Morante Redolat  
jm.morante@uv.es

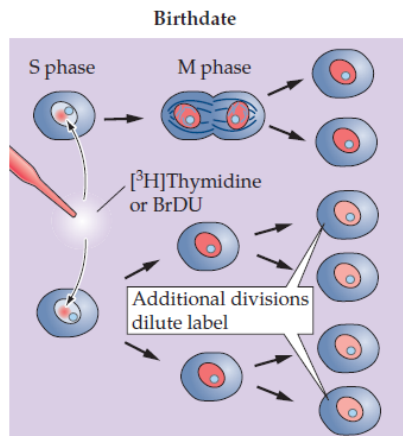
Laboratorio de Neurobiología Molecular  
Departamento de Biología Celular  
Universitat de València

DoCiència  
Mayo 2018

## **Neurogénesis Adulta**

**Romper el dogma y demostrar la  
producción de nuevas neuronas en  
el cerebro postnatal/adulto no fue  
nada fácil...**

## Técnica de pulso y caza con nucleótidos marcados



- Pulso de BrdU o [<sup>3</sup>H]Timidina se incorpora al DNA de todas las células que están preparándose para dividirse copiando su DNA (fase S previa a la Mitosis).
- Si la célula sigue dividiéndose “diluye” la marca repartiéndola entre sus células hijas.
- Si la célula no vuelve a dividirse (célula terminalmente diferenciada) quedará marcada y podremos detectarla.

**1960**

- Altman (1962)
- First report of adult mammalian neurogenesis in the lesioned rat brain.
- Altman (1963)
- Found proliferating cells in the DG and new neurons in the neocortex of the young adult rat and cat brain using the [<sup>3</sup>H] thymidine method.
- Altman & Das (1967)
- Showed neurogenesis in the post-natal guinea pig hippocampus.

**1970**

- Rakic (1974)
- This study in monkeys re-established the dogma that no new neurons are born into the adult mammalian brain.
- Kaplan & Hinds (1977)
- Found neurogenesis in 3 month old rat DG and OB using the [<sup>3</sup>H] thymidine method.

**1980**

- Kaplan & Hinds (1980)
- Saw new glia in the adult rat neocortex.
- Kaplan (1981)
- Reports neurogenesis in the adult rat visual cortex.
- Kaplan & Bell (1984)
- Found dividing neurons in the hippocampal of both young and old mice.
- Rakic (1985)
- No new neurons were seen in the adult primate brain.

Michael Kaplan (70's-80's)

timidina tritiada

Núcleos del canto

Nottebohm F (1989) From bird song to neurogenesis. Scientific American 260: 74-9.

## Final de los 90 y años 2000... el fin del dogma



**1990**

- Kempermann, Kuhn, & Gage (1997)
- Showed that mice living in an enriched environment had more neurons in the DG than controls.
- Gould et al. (1998)
- First report that stress decreases cell proliferation in the adult primate DG.
- Eriksson et al. (1998)
- Found neurogenesis in the hippocampi of 5 post-mortem adult cancer patients that had been injected with BrdU for diagnostic purposes.
- van Praag, Kempermann, & Gage (1999)
- Showed that voluntary wheel-running (exercise) and environmental enrichment increases proliferation and survival of new cells in the adult mouse DG.



**1990**

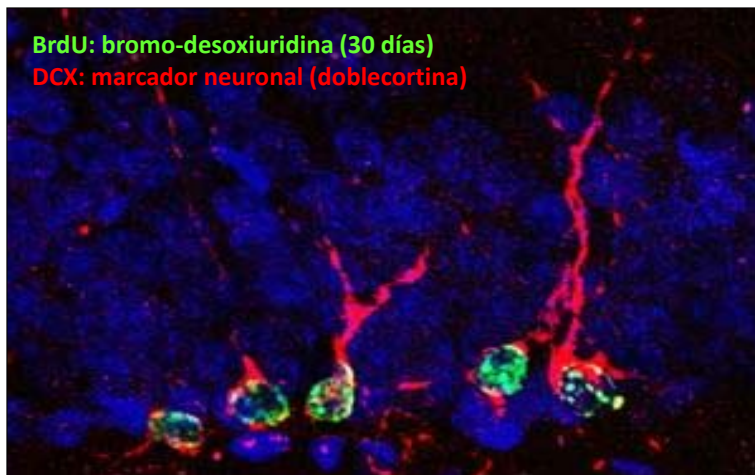
- Gould et al. (1999)
- Established a connection between adult neurogenesis in the rat DG and performance on hippocampus-dependent learning tasks.
- Gould et al. (1999)
- First report of neurogenesis in adult primate hippocampus.
- Kornack & Rakic (1999)
- Confirmed adult neurogenesis in primates at very low levels.
- Gould et al. (1999)
- Report neurogenesis in the adult primate neocortex using BrdU labeling and cell-specific labeling.

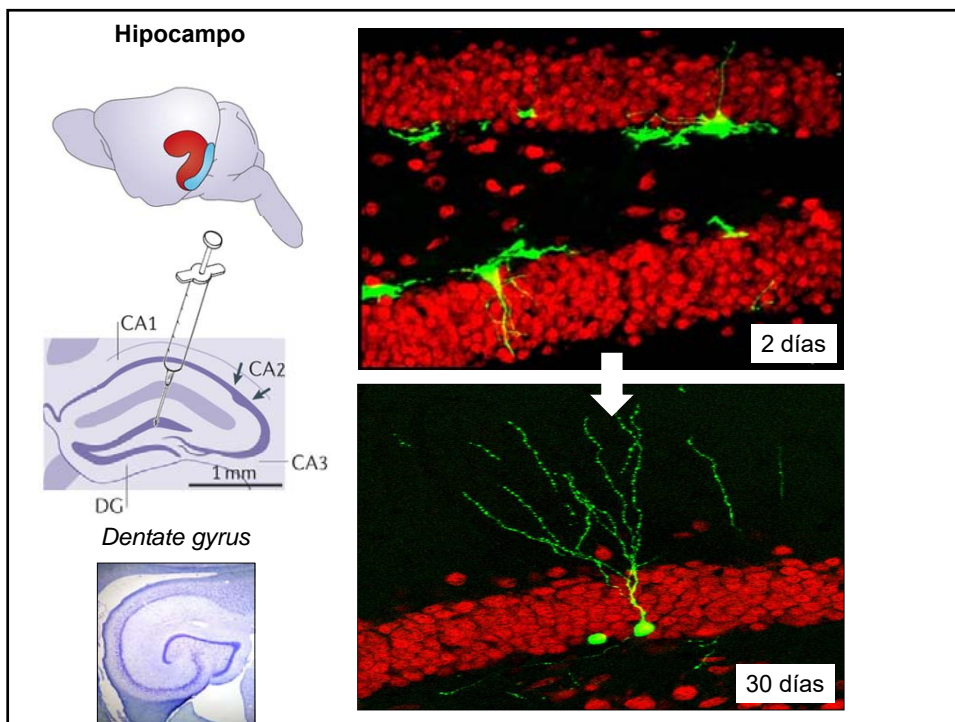
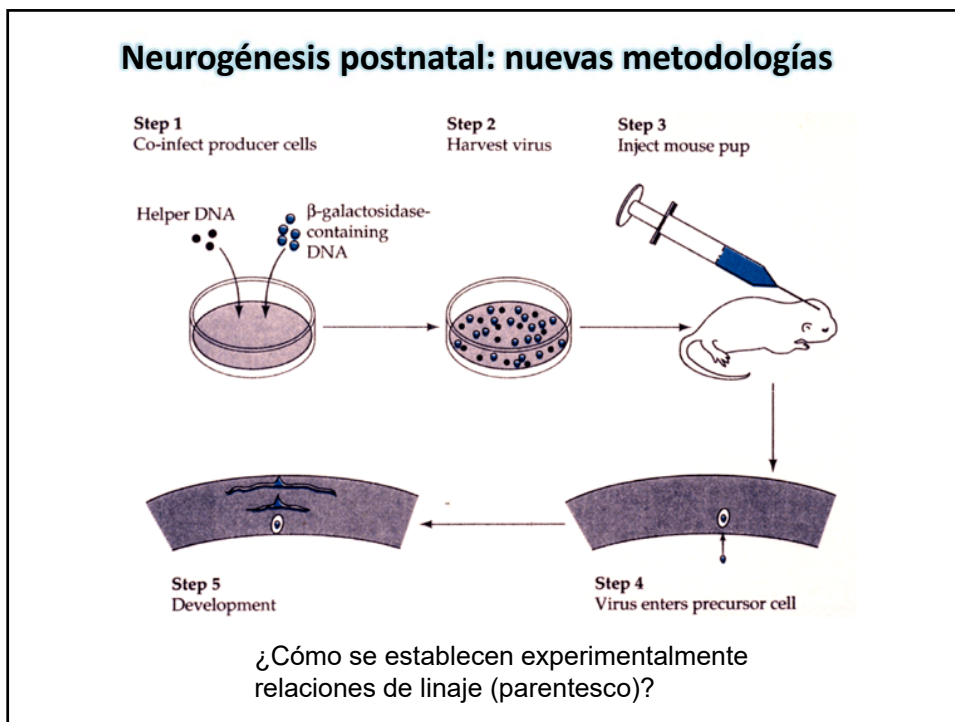


**2000**

- Magaw, Leavitt, & Macklis (2000)
- Supports adult neocortical neurogenesis in the adult mouse.
- Malberg et al. (2000)
- Found that antidepressants significantly upregulate hippocampal neurogenesis in the adult rat.
- Shors et al. (2001)
- Blocked neurogenesis in the adult rat DG and found that these animals had impaired hippocampus-dependent learning but not hippocampus-independent learning.
- Seri et al. (2001)
- Found that some astrocytes normally give rise to new neurons in the adult mouse brain.

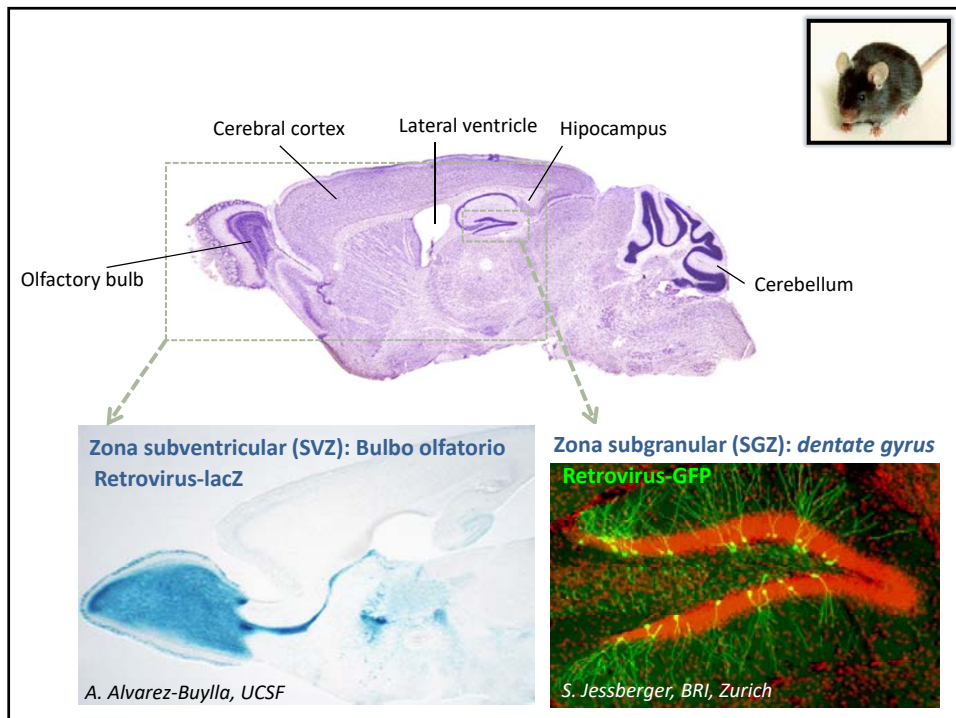
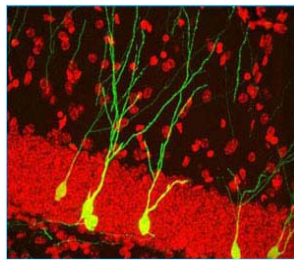
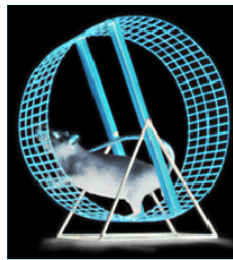
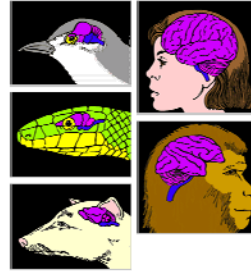
**BrdU: bromo-desoxiuridina (30 días)**  
**DCX: marcador neuronal (doblecortina)**

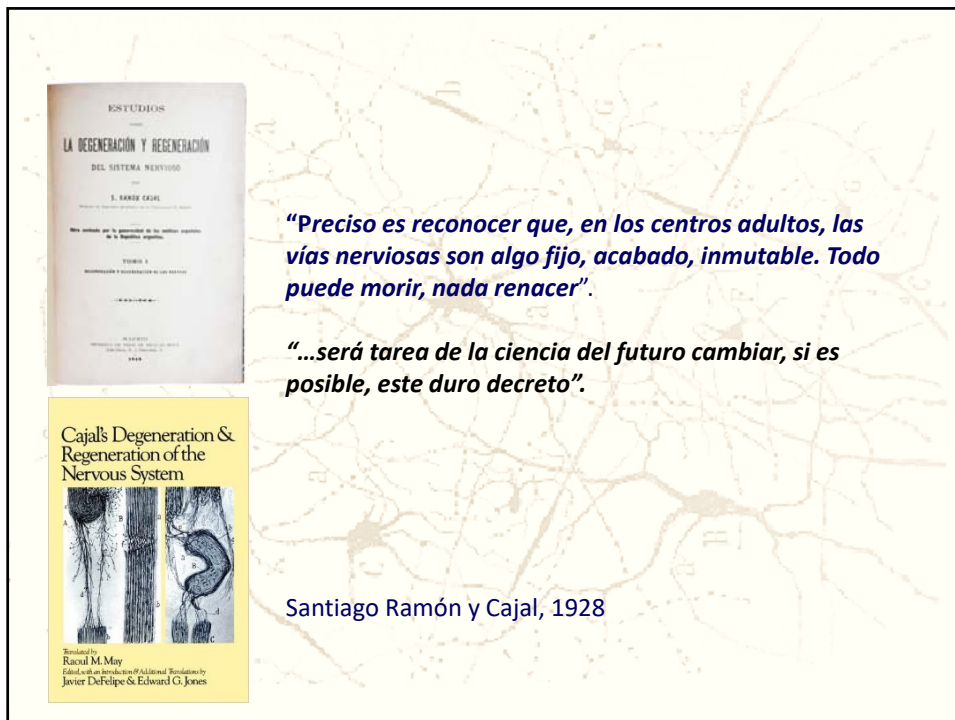




## Neurogénesis postnatal/adulta

- Proceso de producción de nuevas neuronas en individuos maduros
- En vertebrados, el grado de neurogénesis postnatal decrece con el incremento de la complejidad del cerebro
- En el de los mamíferos se restringe a dos zonas neurogénicas concretas: la zona subventricular y la zona subgranular del hipocampo



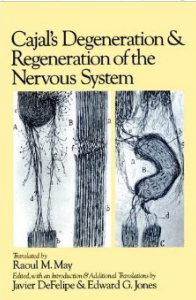


ESTUDIOS  
DE  
**LA DEGENERACIÓN Y REGENERACIÓN**  
DEL SISTEMA NERVIOSO  
POR  
S. RAMÓN Y CAJAL

*“Preciso es reconocer que, en los centros adultos, las vías nerviosas son algo fijo, acabado, inmutable. Todo puede morir, nada renacer”.*

*“...será tarea de la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este duro decreto”.*

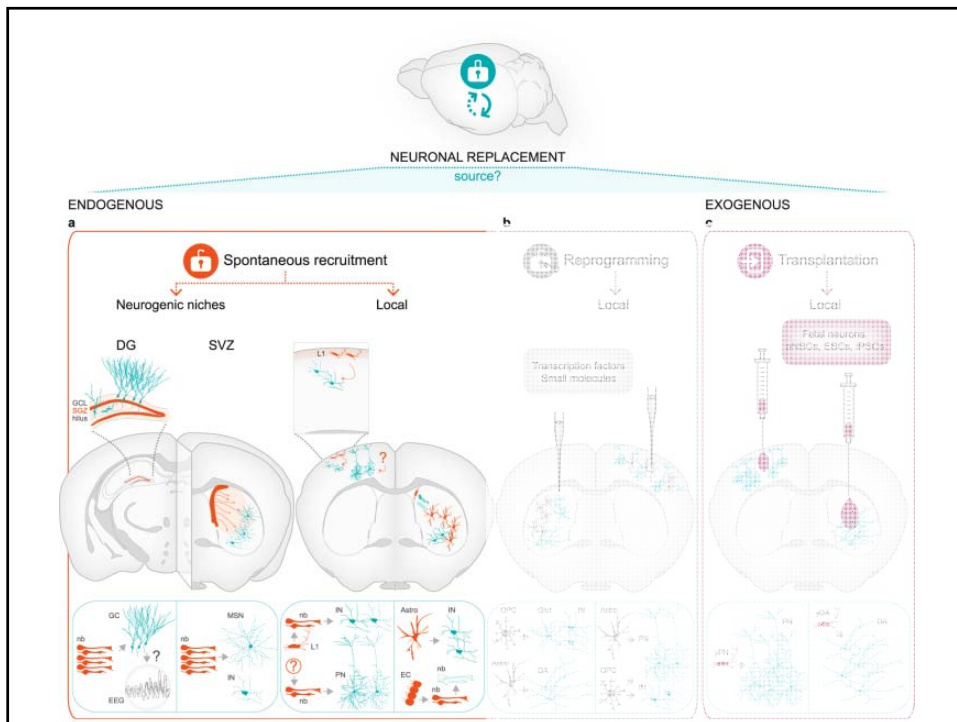
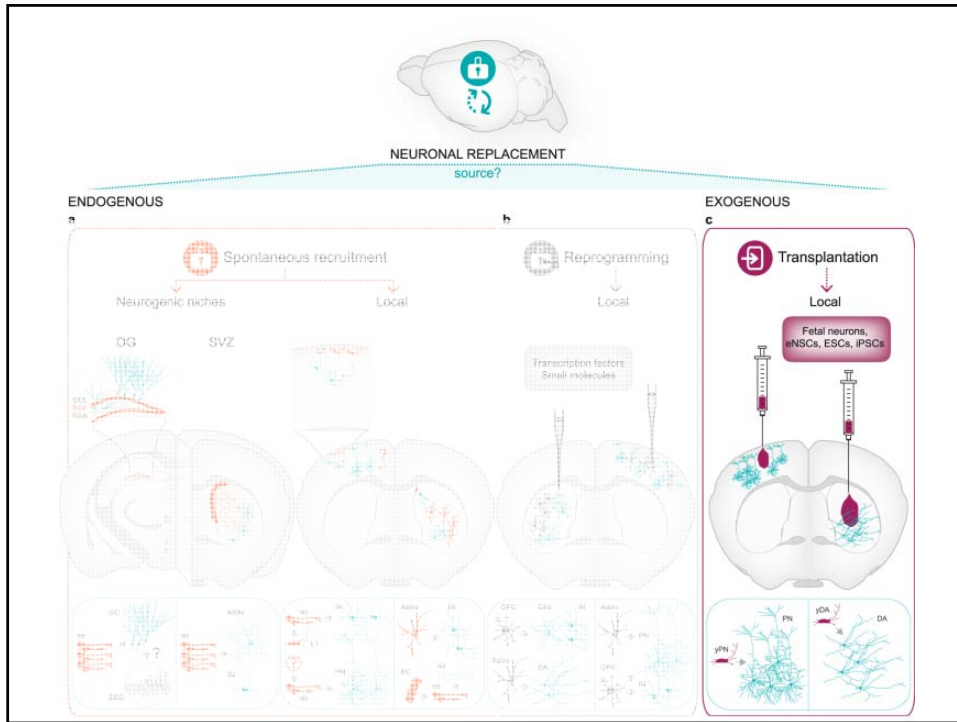
Cajal's Degeneration & Regeneration of the Nervous System



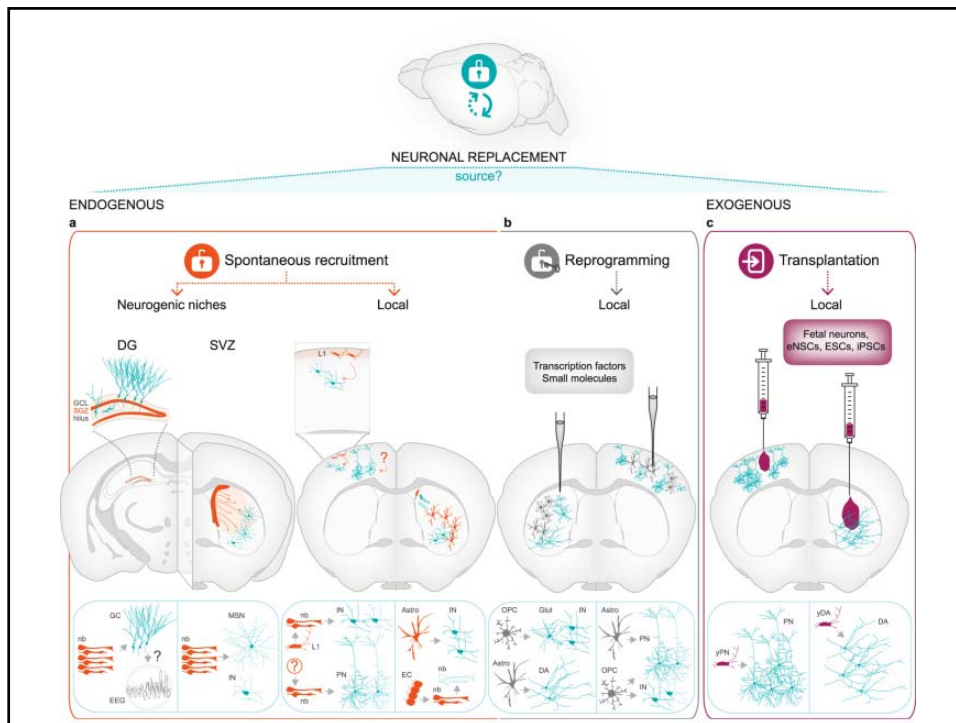
Santiago Ramón y Cajal, 1928

Translated by  
Racul M. May  
Edited with an Introduction by  
Javier DeFelipe & Edward G. Jones

**Vale, existe la neurogénesis adulta,  
pero ¿qué ocurre en una situación  
patológica que implique pérdida  
neuronal?**

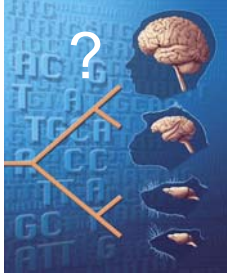

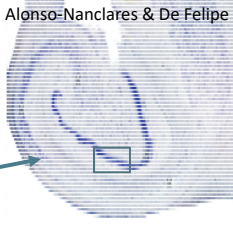






**Y en humanos ¿existe neurogénesis adulta?**

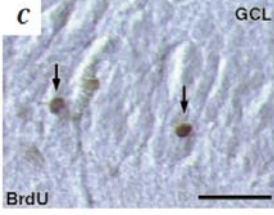
## Neuronas BrdU positivas en el hipocampo

Alonso-Nanclares & De Felipe

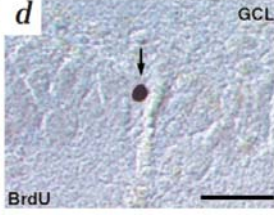
1998

**c**

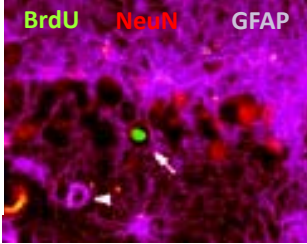


GCL  
BrdU

**d**



GCL  
BrdU




BrdU NeuN GFAP

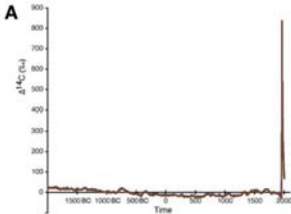
### Neurogenesis in the adult human hippocampus

PETER S. ERIKSSON<sup>1,4</sup>, EKATERINA PERFILEVA<sup>1</sup>, THOMAS BJÖRK-ERIKSSON<sup>2</sup>, ANN-MARIE ALBORN<sup>1</sup>, CLAES NORDBERG<sup>3</sup>, DANIEL A. PETERSON<sup>4</sup> & FRED H. GAGE<sup>1</sup>

## Una estrategia muy ingeniosa (Jonas Frisé, Instituto Karolinska, Suecia)




**A**

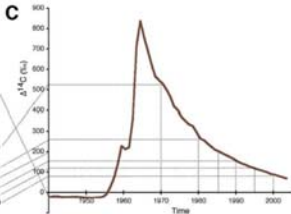


$^{14}\text{C}$  (dpm)  
Time

**B**



**C**



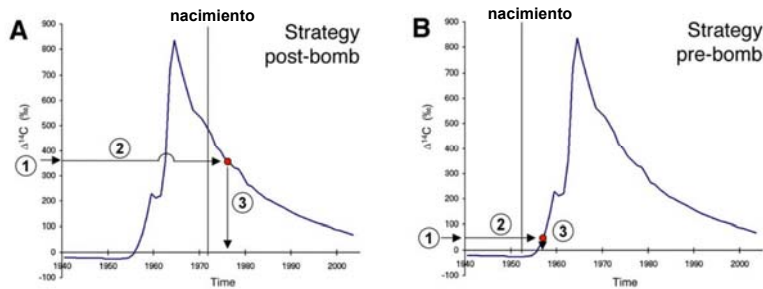
$^{14}\text{C}$  (dpm)  
Time

- Niveles de  $^{14}\text{C}$  en la atmósfera aumentaron notablemente a consecuencia de las pruebas nucleares durante la guerra fría (1955-1963).
- 1963: tratado de prohibición de pruebas. Desde entonces, descenso progresivo.
- Nuestras células al dividirse por mitosis incorporan  $^{14}\text{C}$  en su DNA (los niveles presentes en ese momento en la atmósfera) → fecha de nacimiento de la nueva célula.

Cell, Vol. 122, 133-143, July 15, 2005, Copyright ©2005 by Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.cell.2005.04.028

### Retrospective Birth Dating of Cells in Humans

### Una estrategia muy ingeniosa (Jonas Frisé, Instituto Karolinska, Suecia)

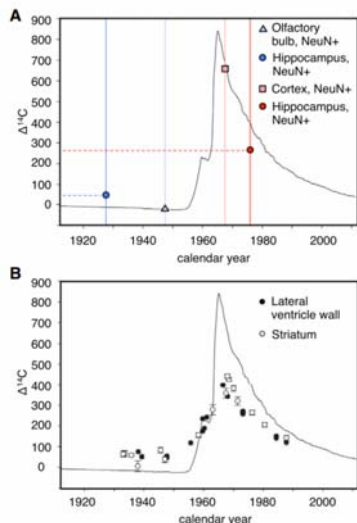


- Individuo nacido después de las pruebas nucleares: las células con <sup>14</sup>C inferior al presente en su nacimiento se formaron postnatalmente.
- Individuo nacido antes de las pruebas nucleares: las células con <sup>14</sup>C superior al presente en su nacimiento se formaron postnatalmente.

Cell, Vol. 122, 133-143, July 15, 2005, Copyright ©2005 by Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.cell.2005.04.028

Retrospective Birth Dating of Cells in Humans

### Una estrategia muy ingeniosa (Jonas Frisé, Instituto Karolinska, Suecia)



- Presencia de nuevas neuronas generadas postnatalmente en hipocampo, zona subventricular y estriado,
- Pero no en el córtex o el bulbo olfatorio..

Cell, Vol. 122, 133-143, July 15, 2005, Copyright ©2005 by Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.cell.2005.04.028

Retrospective Birth Dating of Cells in Humans

## LETTER

doi:10.1038/nature25975

## Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults

Shawn F. Sorrells<sup>1,2\*</sup>, Mercedes F. Paredes<sup>1,3\*</sup>, Arantxa Cebrian-Silla<sup>4</sup>, Kadellyn Sandoval<sup>1,3</sup>, Dashi Qi<sup>5</sup>, Kevin W. Kelley<sup>1</sup>, David James<sup>1</sup>, Simone Mayer<sup>1,3</sup>, Julia Chang<sup>6</sup>, Kurtis I. Auguste<sup>2</sup>, Edward F. Chang<sup>2</sup>, Antonio J. Gutierrez<sup>7</sup>, Arnold R. Kriegstein<sup>1,3</sup>, Gary W. Mathern<sup>8,9</sup>, Michael C. Oldham<sup>1,2</sup>, Eric J. Huang<sup>10</sup>, Jose Manuel Garcia-Verdugo<sup>4</sup>, Zhengang Yang<sup>6</sup> & Arturo Alvarez-Buylla<sup>1,2</sup>

Short Article

### Cell Stem Cell

## Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging

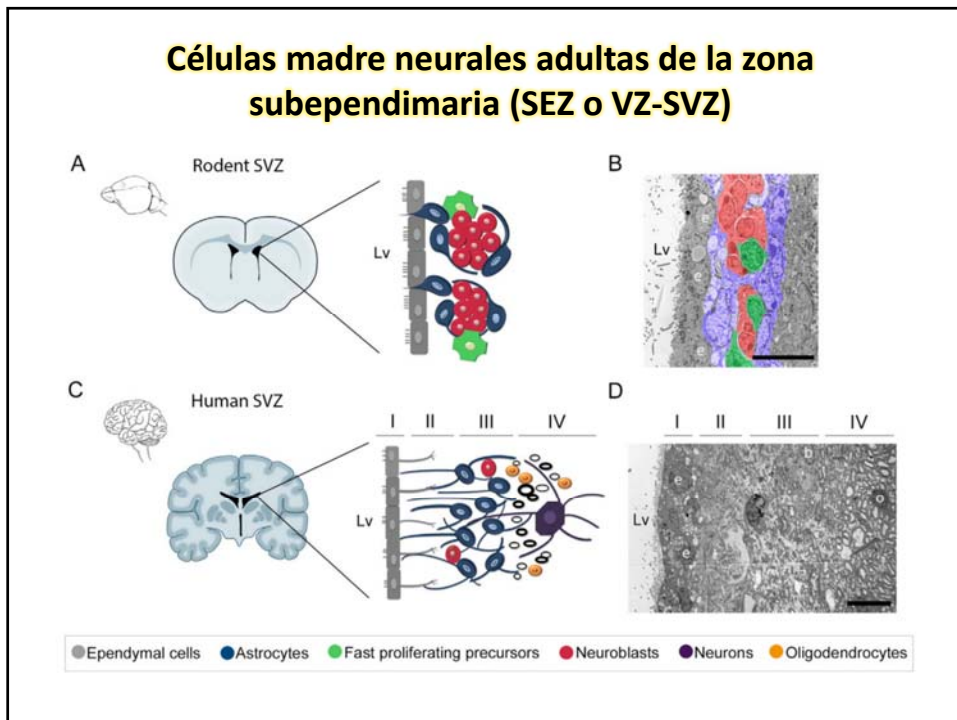
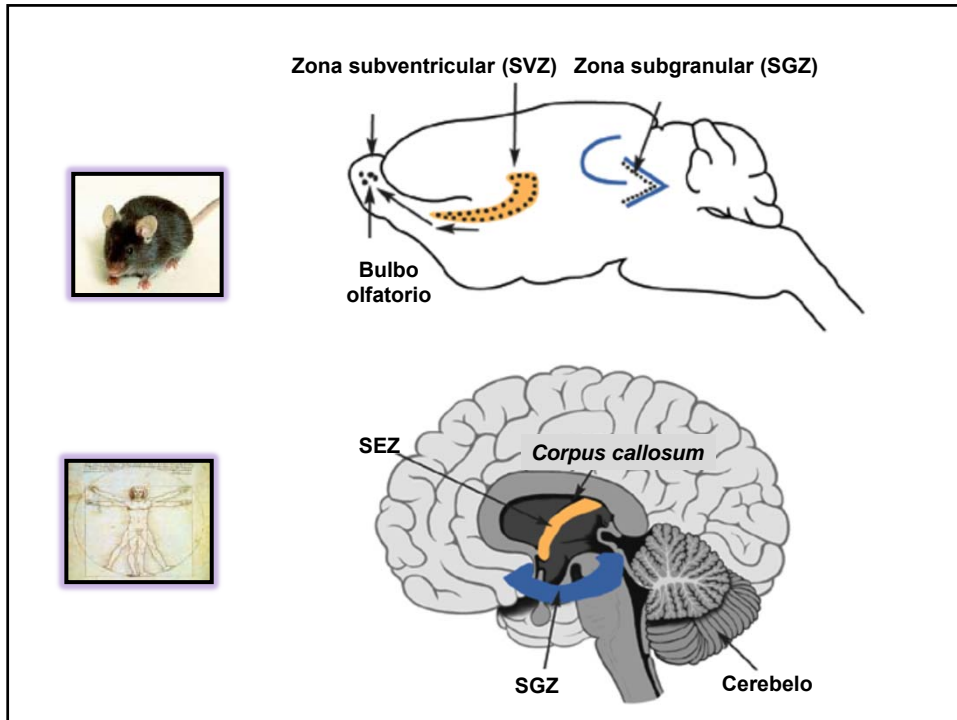
Graphical Abstract



Authors

Maura Boldrini, Camille A. Fulmore,  
Alexandria N. Tartt, ...,  
Andrew J. Dwork, René Hen,  
J. John Mann

**Los nichos neurogénicos  
adultos**



### Derivadas de la glía radial

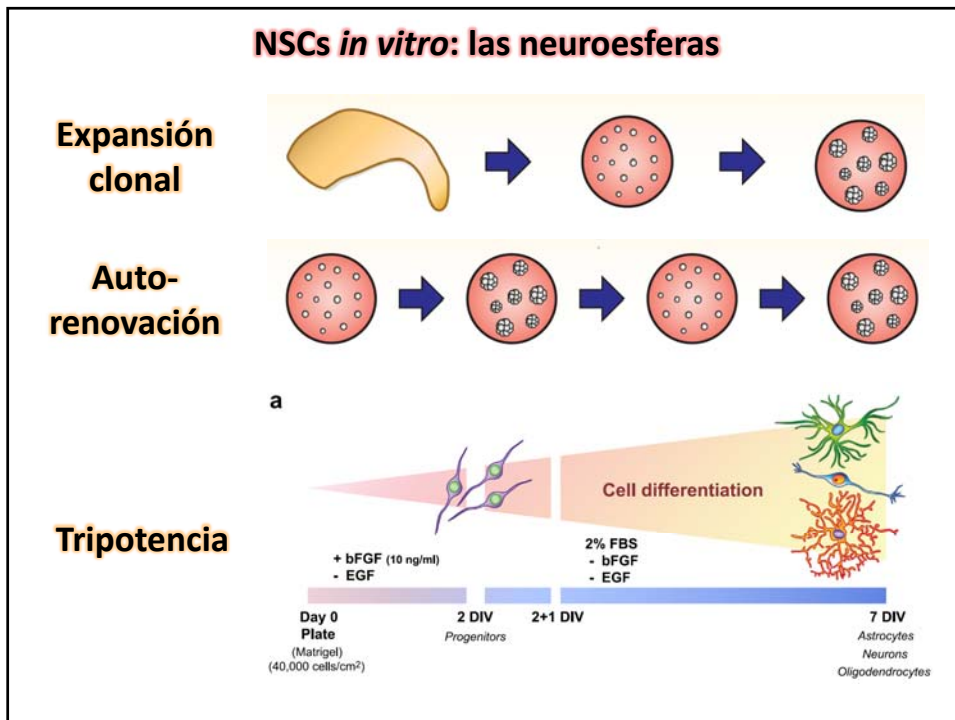
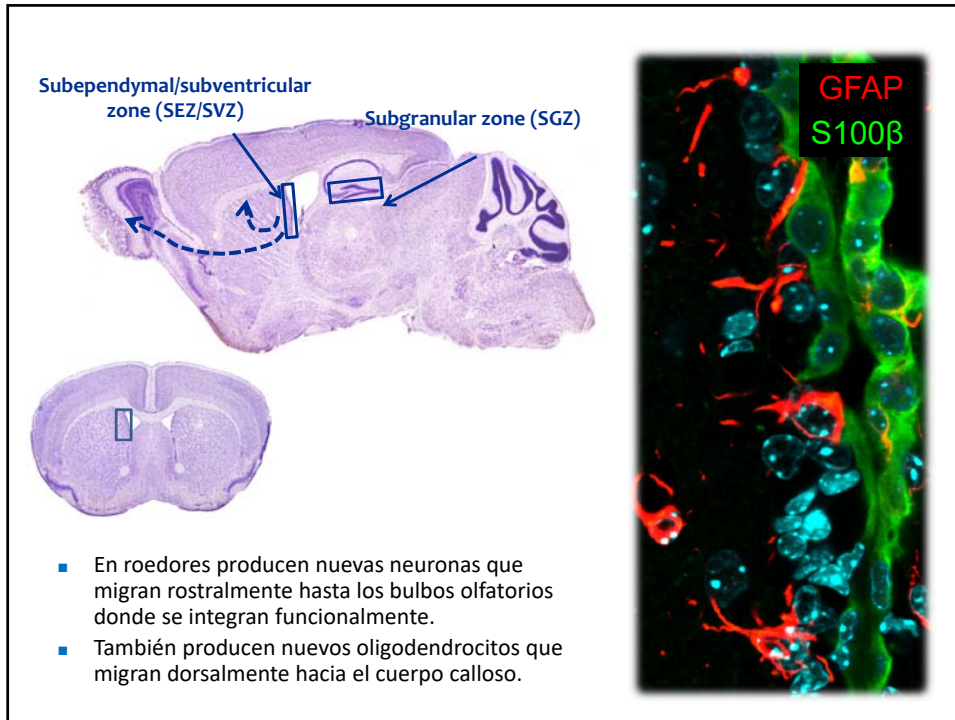
- En los ventrículos laterales la glía radial no desaparece dando lugar a las células madre neurales adultas de la zona subependimaria

Subependymal/subventricular zone (SEZ/SVZ)      Subgranular zone (SGZ)

- Las NSCs adultas de la SEZ tienen **características astrocitarias (GFAP+)** y se encuentran por debajo de la capa de células endimarias (S100b+)
- “Astrocitos neurogénicos”

GFAP

S100β

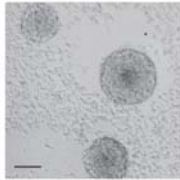
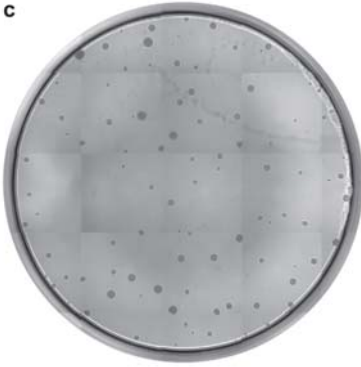


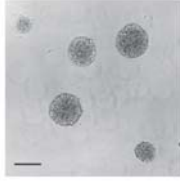
**NSCs in vitro: las neuroesferas**

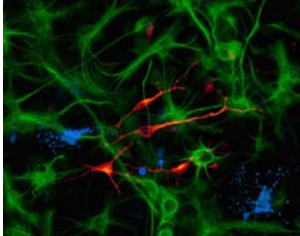
**Expansión clonal**

**Auto-renovación**

**Tripotencia**

a  c 

b 



GFAP: astrocitos  
Tuj1: Neuronas  
O4: Oligodendrocitos

The figure illustrates the properties of neural stem cells (NSCs) in vitro. It shows neurospheres (a, b, c) and a differentiated cell population (d). The neurospheres are shown in phase-contrast micrographs (a, b) and a large petri dish (c). The differentiated cells are shown in a fluorescence micrograph (d) with a legend: GFAP (green) for astrocytes, Tuj1 (red) for neurons, and O4 (blue) for oligodendrocytes.

**Introduzcamos ahora el  
concepto de NICHO**



## El concepto de nicho



Raymond Schofield (1978)

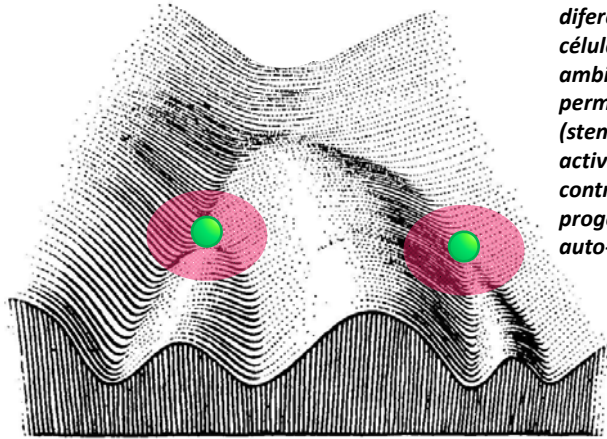
- Restriction on stem cell entry into cell cycle and differentiation programs.
- Integration of signals reflecting tissue and organismal state.
- Mechanisms for limiting “mutational errors”.
- Imposition of stem cell features on daughter cells.

*“an environment...to explain the unlimited proliferation and failure to mature of ...stem cells”*

### MECANISMOS REGULADORES de la BIOLOGÍA de las CÉLULAS TRONCALES: MICROAMBIENTES / NICHOS

- Ambiente adecuado para mantenimiento de las NSCs, controlando su supervivencia, proliferación, diferenciación y, sobre todo, su auto-renovación.
- Células madre-células nicho: una unidad interactiva organizada para facilitar las decisiones de destino celular en el adecuado ambiente espacio-temporal.
- En los nichos operan mecanismos parecidos a los que operan durante el desarrollo.

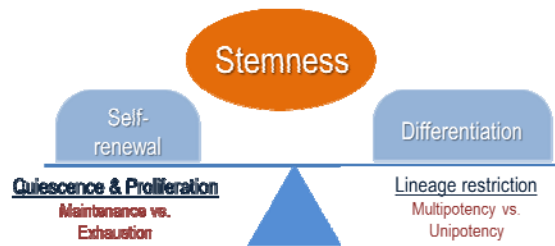
## El concepto de nicho



*El nicho ayuda a “frenar” la diferenciación terminal de las células madre generando un ambiente en el que pueden permanecer indiferenciadas (stemness) y quiescentes, activándose de manera muy controlada para producir progenie diferenciada mientras se auto-mantienen (self-renewal).*

Waddington CH: An introduction to modern genetics. 1939

### Adult Neural Stem Cells

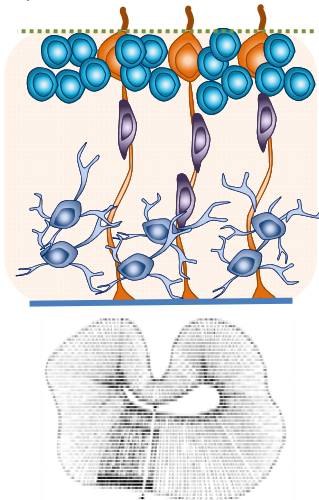


## Elementos del nicho neurogénico de la Zona Subependimaria

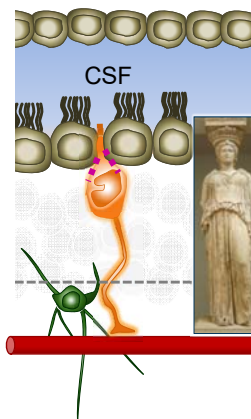
### Interacción con las células endimarias y con los vasos sanguíneos

**Glía radial:** contacto con el ventrículo y con la superficie del tubo neural

Durante la neurogénesis fetal

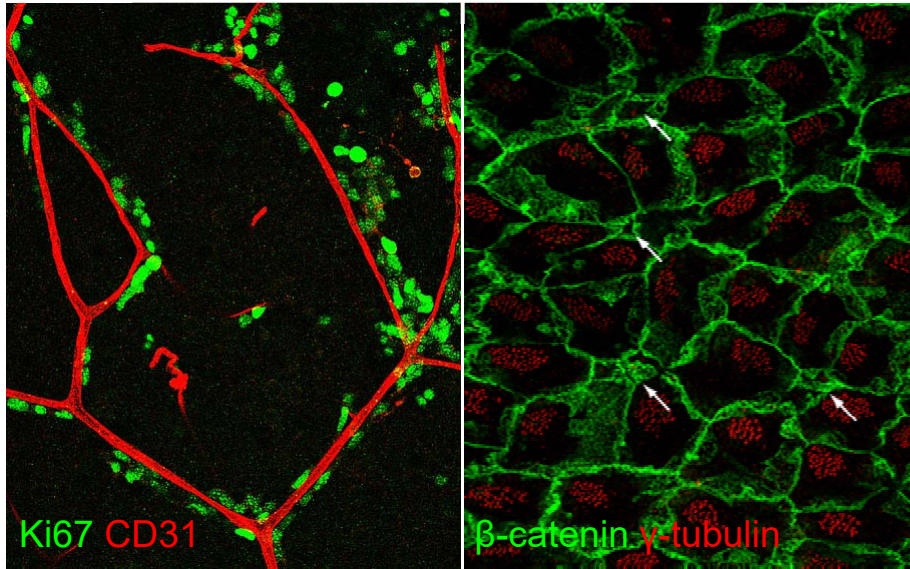


Durante la neurogénesis postnatal

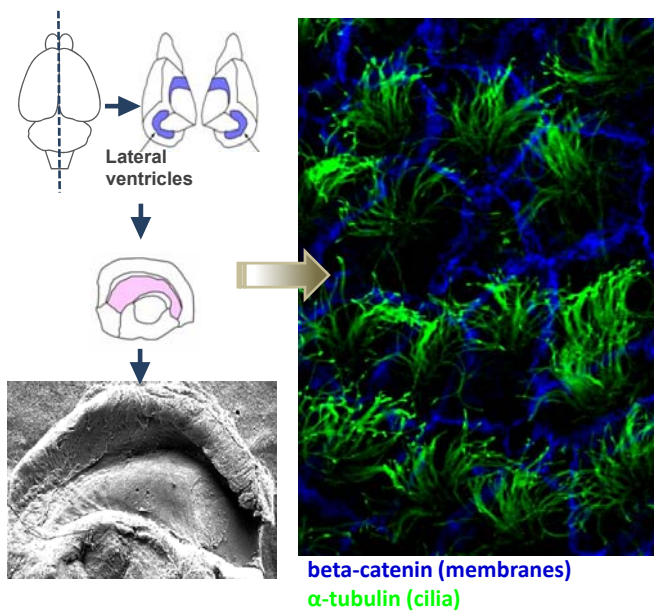


**NSCs:** contacto con las células endimarias y con los vasos sanguíneos

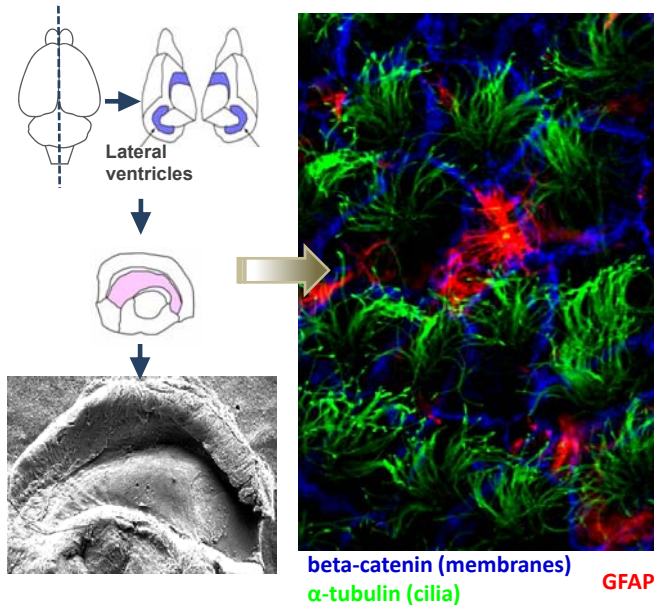
### Interacción con las células endimarias y con los vasos sanguíneos



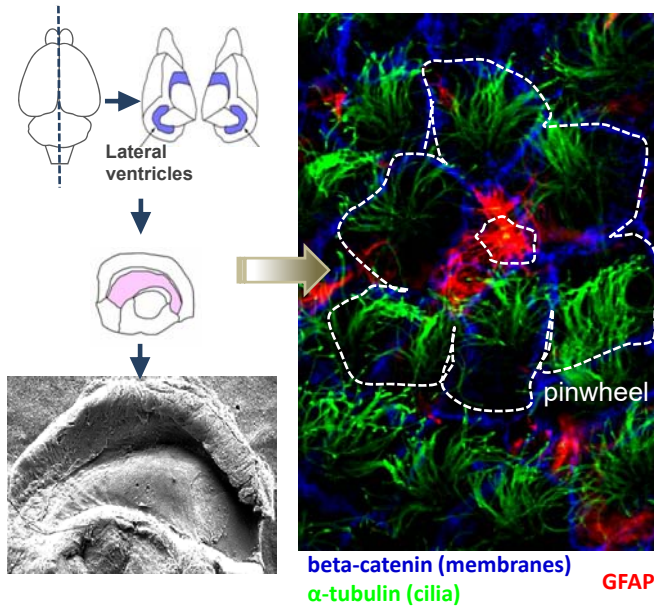
### Las NSCs de la SEZ: la estructura en pinwheel

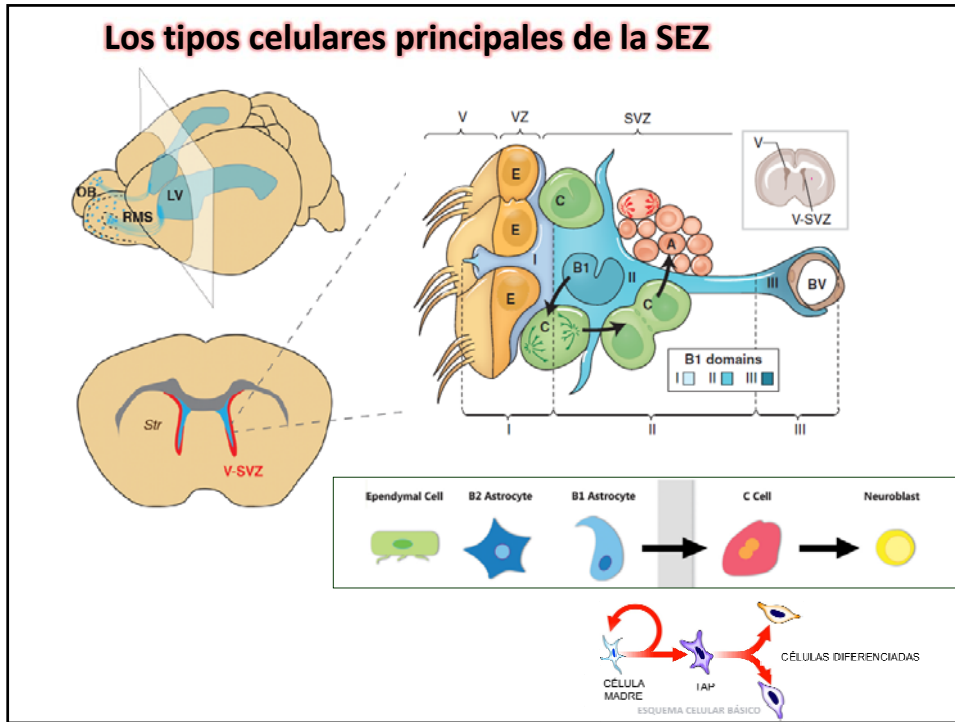


### Las NSCs de la SEZ: la estructura en pinwheel



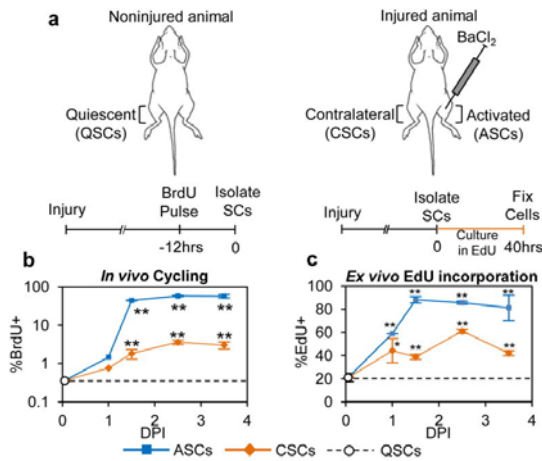
### Las NSCs de la SEZ: la estructura en pinwheel





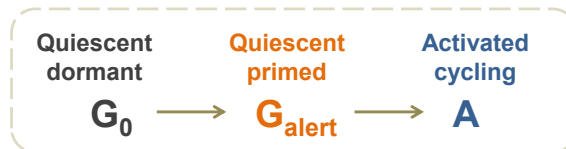
**Vamos a complicarlo “un poquito” más...**

### Las células madre del músculo responden a lesiones remotas: estado Q-primed o Q-alert



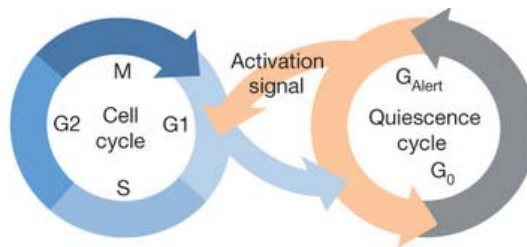
- Las células madre del músculo (MuSCs) permanecen quiescentes activándose en respuesta a lesión para regenerar el músculo dañado.
- Ante un daño local en una pata, se ha observado que las MuSCs de la pata contraria responden al daño adquiriendo un estado "alerta" (primed), todavía quiescente, pero preparada para una activación rápida en caso de que sea necesario.

### Adult stem cell heterogeneity and the response to injury



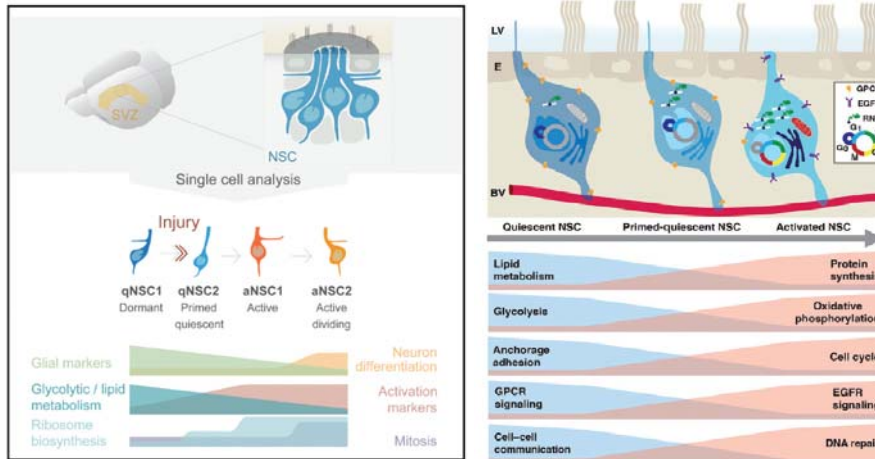
Transcription of cell cycle related genes  
Slightly larger size  
Higher mitochondrial activity

THE STEM CELL CYCLE



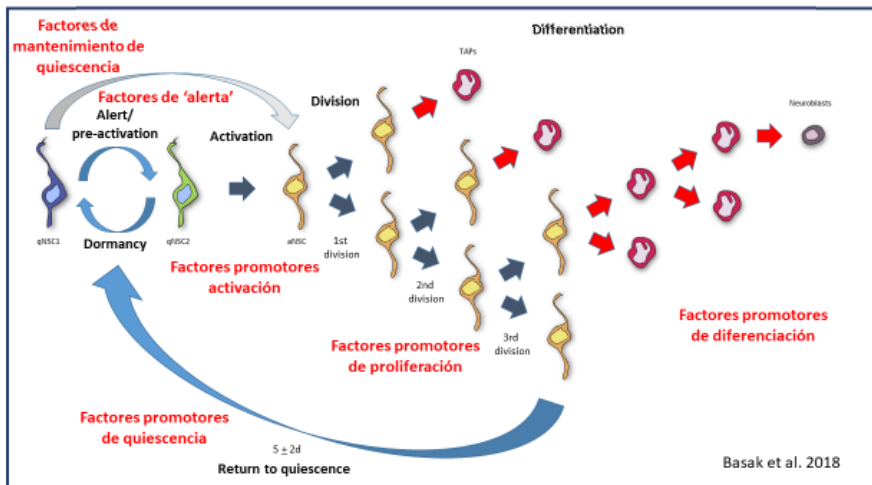
Quiescent mammalian adult stem cells cycle between two molecularly distinct states: a sleeping (dormant) or deeply quiescent ( $G_0$ ) state and a primed but still non-dividing state ( $G_{alert}$ ), induced in response to remote injury.

Las NSCs también se encuentran en distintos estados quiescentes/activados



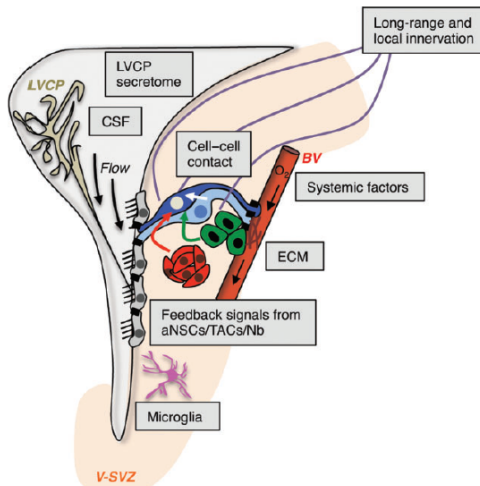
Llorens-Bovadilla, E, et al (Cell Stem Cell. 2015)

## Factores de nicho y su influencia en la neurogénesis





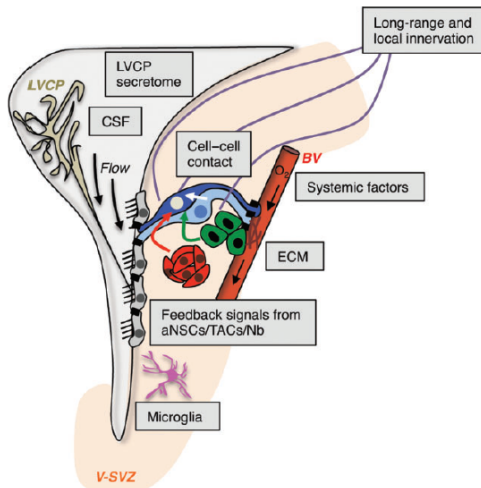
## El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
- Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
- Contactos célula-célula con las células endimarias y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
- Inervación.
- Matriz extracelular.
- Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
- Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
- Nivel de hipoxia.
- ...

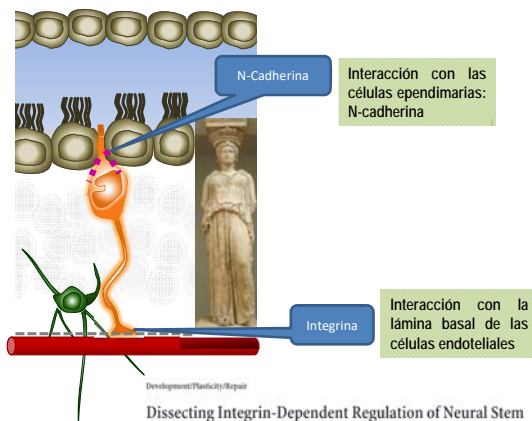
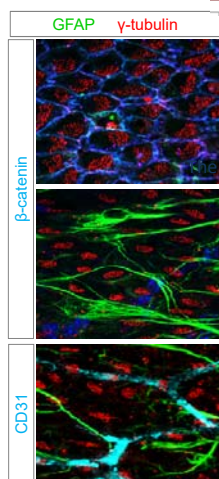
**Veamos algunos ejemplos**

## El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
- Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
- **Contactos célula-célula con las células endimarias y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.**
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
- Inervación.
- Matriz extracelular.
- Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
- Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
- Nivel de hipoxia.
- ...

## Niche architecture and quiescence

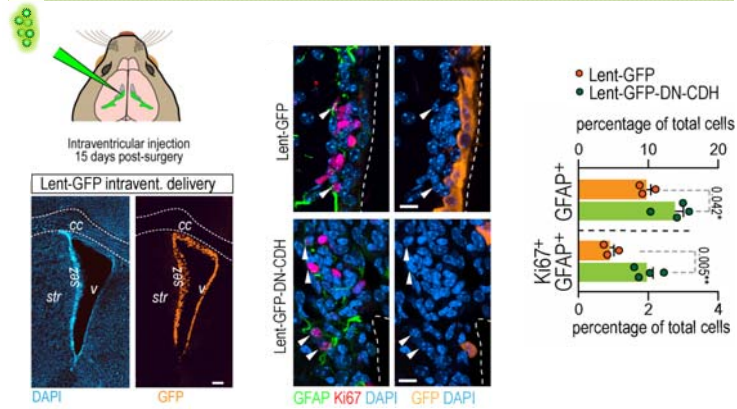


Development/Plasticity/Repair  
**Dissecting Integrin-Dependent Regulation of Neural Stem Cell Proliferation in the Adult Brain**

Cristina Porcheri,<sup>1</sup> Ueli Suter,<sup>1\*</sup> and Sebastian Jenseberger<sup>1,2\*</sup>  
<sup>1</sup>Institute of Molecular Health Sciences, Department of Biology, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, 8057 Zurich, Switzerland, and Swiss Research Institute, Faculty of Medicine and Science, University of Zurich, 8027 Zurich, Switzerland

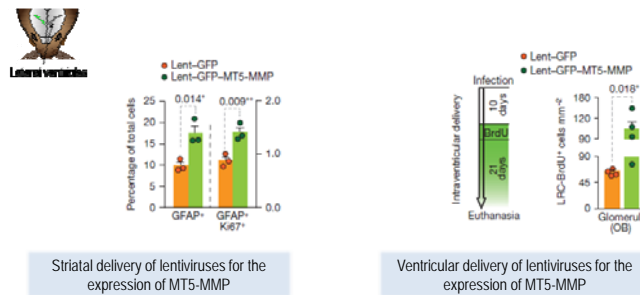
La ruptura forzada de las unions mediadas por N-cad activa las NSCs

In vivo injection of Lentivirus carrying DN-Cdh-GFP



Porlan et al. Nat Cell Biology (2014)

Las NSCs expresan una metaloproteasa que corta N-cad de forma regulada

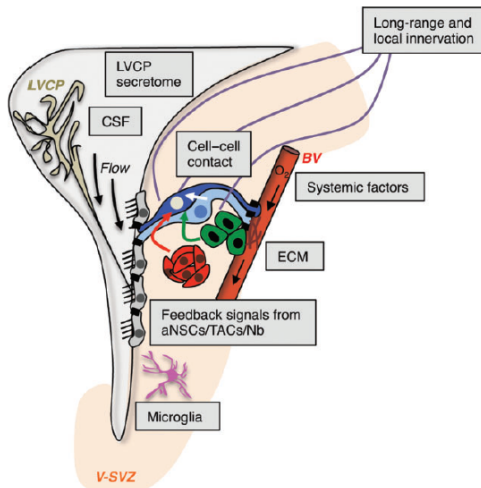


Overexpression of MT5-MMP results in higher numbers of proliferating B cells and enhanced neurogenic output, suggesting that modulation of adhesion via MT5-MMP proteolytic shedding of N-cadherin is part of the mechanism that controls quiescence of B cells.

- La adhesión de las NSCs a las células ependimarias del pinwheel ayuda a mantener su estado de quiescencia.
- Para activarse, las NSCs cortan de forma regulada estas uniones.

Porlan et al. Nat Cell Biology (2014)

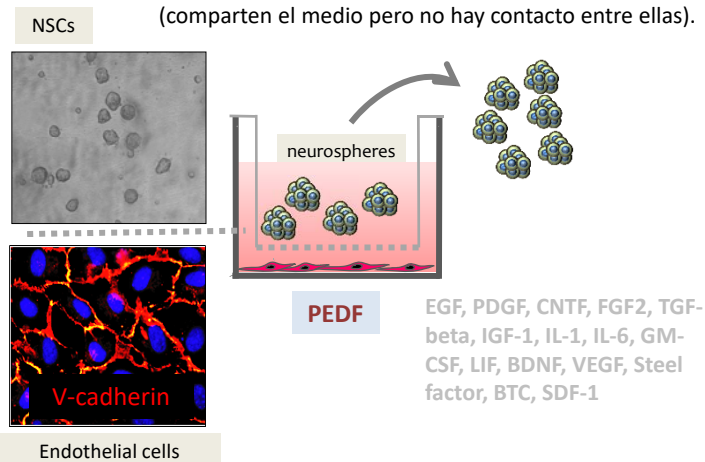
## El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
- Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
- Contactos célula-célula con las células ependimarias y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
- Inervación.
- Matriz extracelular.
- Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
- Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
- Nivel de hipoxia.
- ...

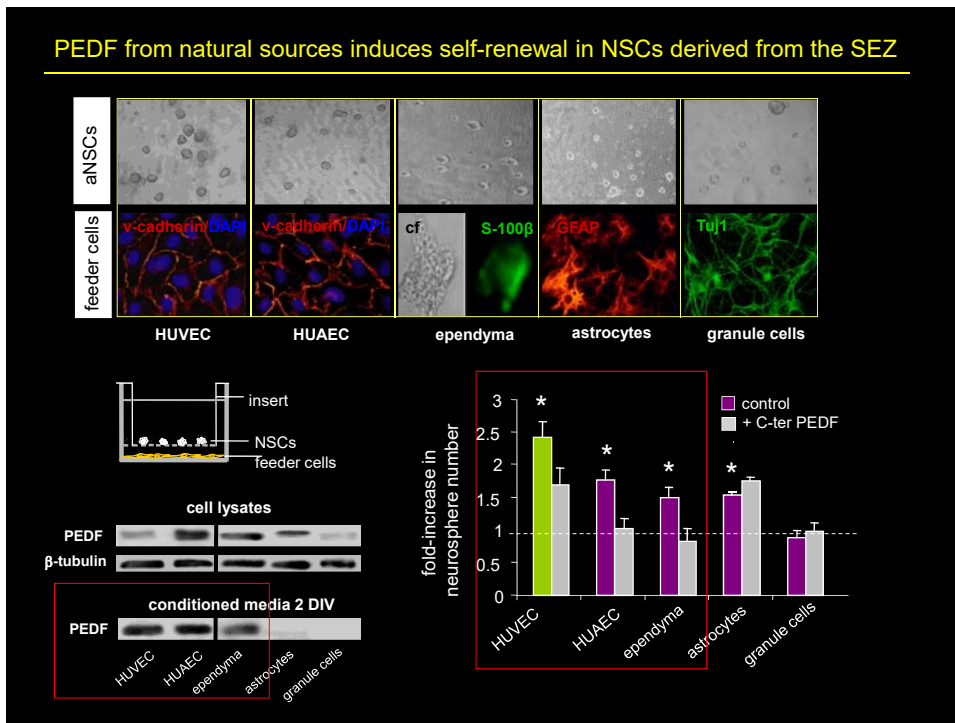
### PEDF (Pigmented-Epithelium Derived Factor, primer factor de nicho vascular identificado con capacidad de regular la auto-renovación de las NSCs

- Co-cultivo in vitro de NSCs con células endoteliales (comparten el medio pero no hay contacto entre ellas).

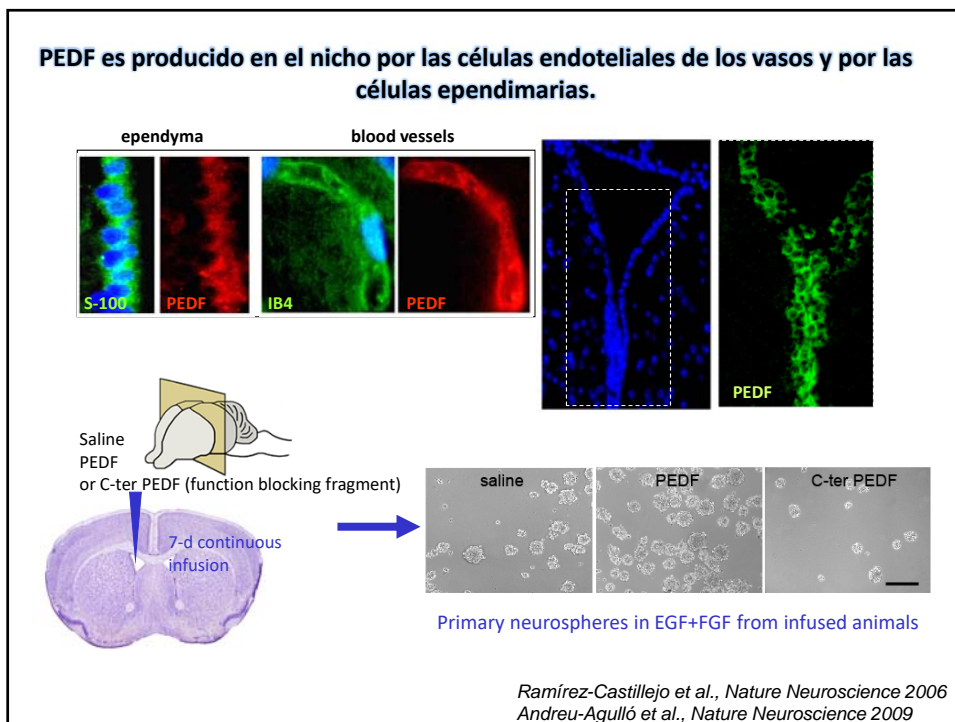


Ramírez-Castillejo et al., *Nature Neuroscience* 2006  
 Andreu-Agulló et al., *Nature Neuroscience* 2009

**PEDF from natural sources induces self-renewal in NSCs derived from the SEZ**

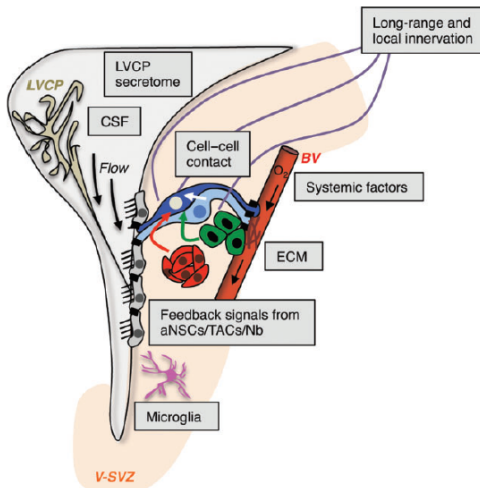


**PEDF es producido en el nicho por las células endoteliales de los vasos y por las células ependimarias.**



Ramírez-Castillejo et al., *Nature Neuroscience* 2006  
 Andreu-Agulló et al., *Nature Neuroscience* 2009

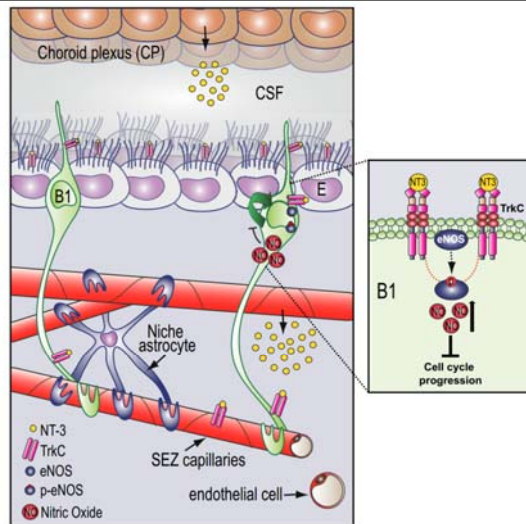
## El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
  - Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
  - Contactos célula-célula con las células ependimarias y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
  - Inervación.
  - Matriz extracelular.
  - Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
  - Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
  - Nivel de hipoxia.
  - ...

## Neurotrofina NT-3

- La neurotrofina NT-3, presente en el líquido cefalorraquídeo y secretada también por las células endoteliales se une a un receptor específico (TrkC) en las NSCs.
- Esta unión induce la producción de Óxido Nítrico (NO) que reduce la proliferación de las NSCs (mantenimiento de la quiescencia).

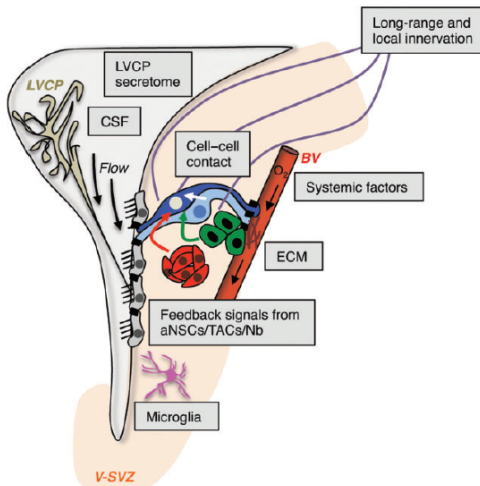


**Figure 7. Proposed Mechanistic Model**

NT-3 is produced and released by endothelial cells, and B1 cells take up the neurotrophin directly from the irrigating vasculature or from the CSF. TrkC activation by NT-3 leads to fast induction of eNOS activity in B1 cells through phosphorylation and the produced NO reduces the cycling of the NSCs. Production of NT-3 by vascular sources creates a specific requirement for NSCs to proliferate in perivascular/periventricular niches.

Delgado-Fumero et al. *Neuron*, 83:572-85 (2014)

## El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
- Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
- Contactos célula-célula con las células endoteliales y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
- Inervación.
- Matriz extracelular.
- Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
- Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
- Nivel de hipoxia.
- ...

The systemic milieu is also part of the niche

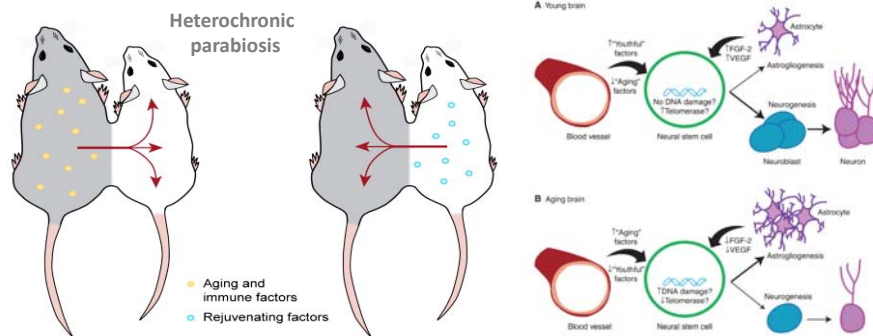
Adult stem cells & aging

LETTER

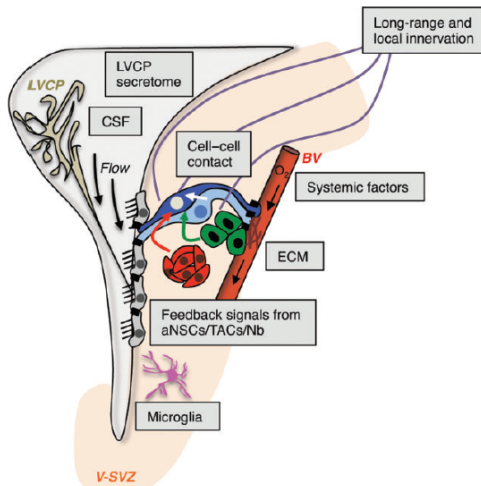
90 | NATURE | VOL 477 | 1 SEPTEMBER 2011

### The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function

Saul A. Villeda<sup>1,2</sup>, Jian Luo<sup>1</sup>, Kira I. Mosher<sup>1,2</sup>, Bende Zou<sup>1</sup>, Markus Britschg<sup>1,4</sup>, Gregor Bieri<sup>1,4</sup>, Trisha M. Stan<sup>1,5</sup>, Nina Fainberg<sup>6</sup>, Zhaoqing Ding<sup>2,3</sup>, Alexander Eggel<sup>1</sup>, Kurt M. Lucini<sup>1</sup>, Eva Czirák<sup>1</sup>, Jeong-Soo Park<sup>1,4</sup>, Sebastien Couillard-Després<sup>6</sup>, Ludwig Aligner<sup>6</sup>, Ge Li<sup>7</sup>, Elaine R. Peskind<sup>8,9</sup>, Jeffrey A. Kaye<sup>8</sup>, Joseph F. Quinn<sup>10</sup>, Douglas R. Galasko<sup>10</sup>, Xinmin S. Xie<sup>8</sup>, Thomas A. Rando<sup>1,11,12</sup> & Tony Wyss-Coray<sup>1,3,13</sup>



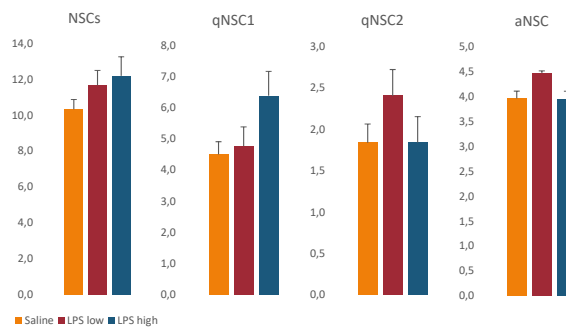
## El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
- Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
- Contactos célula-célula con las células ependimarias y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
- Inervación.
- Matriz extracelular.
- Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
- Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
- Nivel de hipoxia.
- ...

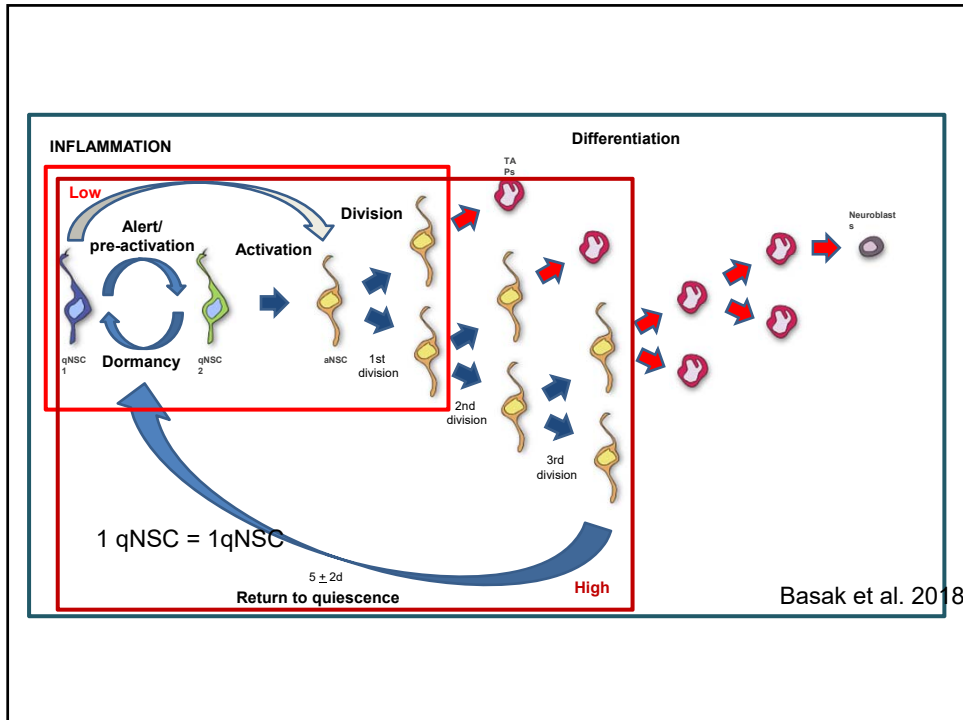
## Respuesta de las NSCs a inflamación

- La inflamación sistémica llega hasta el sistema nervioso central y se traduce en un cierto nivel de neuroinflamación.
- Observamos un aumento de la población de NSCs quiescente en respuesta a inflamación.
- Este aumento sólo se puede explicar si se ha producido una activación y una vuelta a la quiescencia.

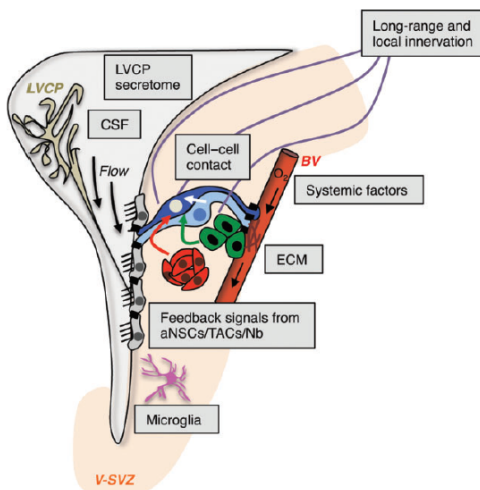


LPS low = inflamación leve  
LPS high = inflamación aguda





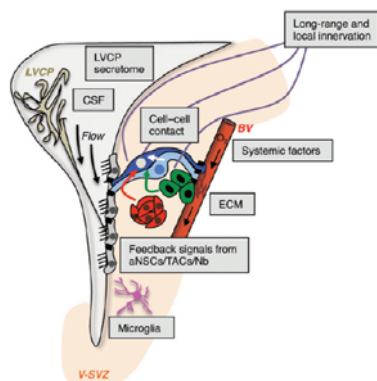
### El nicho neurogénico y las distintas fuentes de señales reguladoras de la neurogénesis



- Factores presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF): captados por el cilio primario en el centro del pinwheel.
- Señales de retroalimentación desde los progenitores y los neuroblastos.
- Contactos célula-célula con las células endimarias y con las células endoteliales de los vasos sanguíneos.
- Moléculas secretadas por las células endoteliales (nicho vascular).
- Inervación.
- Matriz extracelular.
- Mediadores inflamatorios (microglía y linfocitos infiltrados)
- Factores sistémicos (torrente sanguíneo): Barrera hematoencefálica "relajada".
- Nivel de hipoxia.
- ...

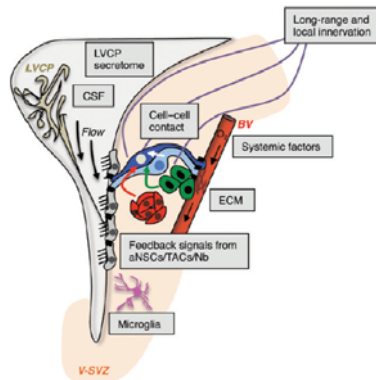
**Terminemos con algunas reflexiones**

## Reflexiones finales...



- No tenemos un **modelo integral** que explique el funcionamiento del nicho y su papel en la regulación de la neurogénesis.
- Papel claro del **nicho en homeostasis** (producción de nuevas células en condiciones fisiológicas no patológicas).
- La neurogénesis decae con la edad (**envejecimiento**) y, en parte, está mediado por **cambios en el nicho asociados a la edad**.

## Reflexiones finales...



- Las células madre son capaces de **responder a diferentes tipos de daño** (accidentes cerebrovasculares, daño traumático, neuroinflamación, neurogeneración,...) produciendo nuevas células que migran al lugar de la lesión.
- Importancia de entender el **nicho en situación patológica**.
- **Medicina regenerativa**: trasplante vs terapia celular vs reparación endógena.
- Futuro prometedor: conversión de **astrocitos diferenciados en astrocitos neurogénicos**.
- NSCs y **tumores cerebrales** → Cancer Stem Cells y **nicho tumoral**.



### Laboratorio de Neurobiología Molecular Isabel Fariñas

Martina Kirstein  
Francisco Pérez-Sánchez  
Sacri R. Ferrón  
Cristina Gil  
José Manuel Morante  
Ana Pérez-Villalba  
Salomé Sirerol  
Germán Belenguer  
Ana Domingo  
Pau Carrillo  
Raquel Montalbán  
Anna Lozano  
Sara Rojas  
Pere Duart  
M<sup>a</sup> José Palop  
Fabrice Durrupt  
Elba Barberá  
Miquel Marí  
Cristina Andrés

