

EJERCICIO FÍSICO: SU ROL EN LA NEUROGÉNESIS INDUCIDA POR BDNF Y VEGF**EXERCISE: YOUR ROLE IN NEUROGENESIS INDUCED BY BDNF AND VEGF****Morales-Mira, Marco^{1,3} & Valenzuela-Harrington Mauricio^{2,3}**¹Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Playa Ancha.²Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha.³Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha.

MORALES-MIRA, M. & VALENZUELA-HARRINGTON M. (2014). Ejercicio físico: su rol en la neurogénesis inducida por BDNF y VEGF. *Mot.Hum.* 15(2): 134-142.**RESUMEN**

Durante los últimos 100 años se asumió que la neurogénesis se limitaba al desarrollo del sistema nervioso central. Sin embargo, en la actualidad se acepta ampliamente que la neurogénesis también se produce en los períodos de la vida adulta y se observa en diversas regiones del cerebro. Evidencia reciente muestra que la neurogénesis puede ser aumentada por el ejercicio, no obstante, los mecanismos y tiempos de maduración de este proceso no están del todo claros, por esta razón, la presente revisión implica una actualización en el conocimiento de la neurogénesis inducida por el ejercicio físico, abarcando los mecanismos mediadores y su proceso de maduración. En los últimos años se han propuesto diversas moléculas que podrían mediar el efecto del ejercicio físico en la neurogénesis adulta, siendo los más estudiados BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular), ya que se observó que ambas moléculas aumentan en respuesta al ejercicio, y estos aumentos se relacionaron con el aumento de la proliferación celular en el giro dentado. En cuanto a los períodos de maduración, se ha observado en diferentes especies que fluctúa en un rango entre 30 y 23 semanas, sin embargo, hay una escasez de datos de informes de la dinámica de la maduración en los seres humanos. En consecuencia, la neurogénesis representa un modelo natural para la comprensión de cómo regenerar e incorporar nuevas neuronas en circuitos cerebrales, lo que constituye un potencial terapéutico en el retraso o reparación de daño cerebral causado por una lesión o enfermedad.

Palabras claves: Factor neurotrófico derivado del cerebro, Factor de crecimiento de endotelio vascular, Neurogénesis, Ejercicio físico.

ABSTRACT

During the last hundred years it was assumed that neurogenesis process was limited to the development of the central nervous system. Nevertheless, currently it is widely accepted that neurogenesis also occurs in periods of adult life and observed in various brain regions. Recent evidence shows that neurogenesis can be increased by exercise. The mechanisms and maturation times of this increase are not entirely clear, for this reason the present review involve an update in the knowledge of neurogenesis induced by physical exercise, covering mediating mechanisms and their maturation process. In recent years it has been proposed various molecules that could mediate the effect of physical exercise on adult neurogenesis, the most studied BDNF (brain-derived neurotrophic factor) and VEGF (vascular endothelial growth factor) both molecules have been observed to increase in response to exercise, and correlating with increased cell proliferation in the dentate gyru. Regarding to the maturation periods it has been observed in different species that they fluctuate in a range between 30 and 23 weeks, however, there is a limited data reporting the dynamics of maturation in humans. Consequently, neurogenesis represents a natural model for the understanding of how to regenerate and incorporate new neurons in brain circuits, which represents a potential therapeutic delay and repair of brain damage caused by injury or disease.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, Neurogenesis, Exercise.

INTRODUCCIÓN

En los años 60 se realizaron los primeros estudios que plantearon que el cerebro tiene la capacidad de generar nuevas neuronas en períodos de la vida adulta, siendo el principal precursor de este postulado Joseph Altman (Altman, 1962a, 1962b, 1963), quien descubrió que al realizar lesiones en el cerebro de rata adulta, no solo se generaba división de células gliales en zonas adyacentes a la estructura afectada, sino que además se producían divisiones en ciertas células ependimarias no diferenciadas (Altman, 1962b). Esto fue mirado por muchos años con gran escepticismo ya que objetaba uno de los paradigmas fundamentales de la neurociencia, que sostenía que la generación de neuronas en el Sistema Nervioso Central no podía ocurrir en etapas de la vida adulta (Ramón y Cajal, 1904, 1913). Quince años después, Michael Kaplan descubrió que las células marcadas con [3H]-timidina en el giro dentado y bulbo olfatorio de ratas adultas tenían características de neuronas, tales como la presencia de dendritas y la capacidad de establecer sinapsis (Kaplan & Bell, 1984; Kaplan & Hinds, 1977), apoyando con esto el postulado de Altman. Sin embargo, tampoco fue de gran importancia para la neurociencia de entonces ya que se señalaba que no había suficiente evidencia, sumado a estudios como el de Pasko Rakic que seguía afirmando que la actividad neurogénica se limita al período de desarrollo del sistema nervioso (Rakic, 1985).

Actualmente la neurogénesis está ampliamente aceptada en períodos de la vida adulta en zonas del cerebro tales como la zona subventricular del ventrículo lateral (Scardigli et al., 2014), el bulbo olfatorio (Lepousez et al., 2013) y el giro dentado de la formación hipocampal (Choi et al., 2009; Kobilko et al., 2011). Estas regiones son capaces de generar nuevas neuronas durante toda la vida, lo que podría ser una característica de los cerebros de todos los mamíferos incluidos los humanos (Eriksson et al., 1998; Spalding et al., 2013).

Durante los últimos 10 años los investigadores han buscado factores que puedan influir sobre la actividad neurogénica, descubriéndose que ésta podría estar regulada negativamente por el estrés

(Guzman-Marin et al., 2007), el envejecimiento (Kim et al., 2010; Siette et al., 2013) y la depresión (Marlatt et al., 2010) y positivamente por el enriquecimiento ambiental (Choi et al., 2009; Kobilko et al., 2011), el consumo de antidepresivos (Marlatt et al., 2010) y por último el ejercicio físico (Bechara & Kelly, 2013; Clark et al., 2011), el cual en los últimos años ha atraído gran interés debido al gran potencial terapéutico que representa. Se han observado mejoras inducidas por el ejercicio físico en tareas dependientes del hipocampo como la memoria y el aprendizaje (Erickson et al., 2011; Lafenêtre et al., 2010) y la orientación espacial (Creer et al., 2010; Wong-Goodrich et al., 2010), las que podrían estar mediadas por la neurogénesis. Además se ha observado que este proceso inducido por el ejercicio contribuye de forma positiva, disminuyendo los deterioros cognitivos, como la pérdida de la memoria en las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer (Ho et al., 2009; Kim et al., 2014). Sin embargo, los mecanismos mediadores de la neurogénesis inducida por el ejercicio físico aún no están del todo claros, es por esto, que esta revisión tiene como objetivo actualizar los conocimientos sobre el rol que cumplen el BDNF y VEGF en la neurogénesis inducida por el ejercicio físico, abarcando además su proceso de maduración.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

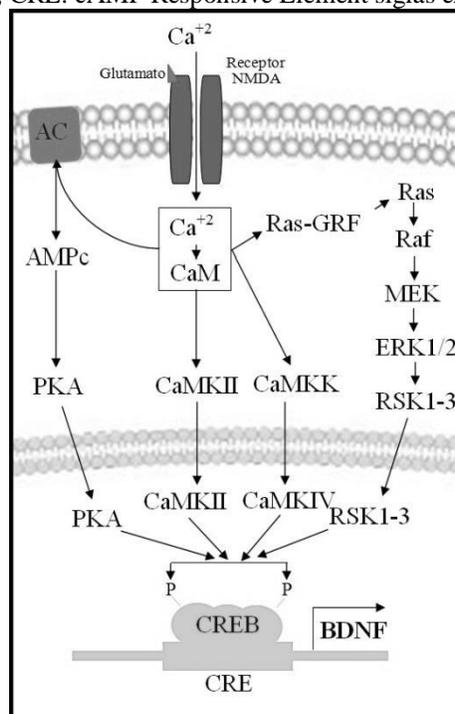
El BDNF, un miembro de la familia de las neurotrofinas que es altamente expresado en el hipocampo (Scharfman et al., 2005), ha sido propuesto como el mediador más importante en la neurogénesis inducida por el ejercicio (Lafenêtre et al., 2010) ya que existe amplia evidencia que señala que este factor aumenta en respuesta al ejercicio tanto en humanos (Erickson et al., 2011; Rasmussen et al., 2009; Zoladz et al., 2008) como en roedores (Bechara & Kelly, 2013; Kitamura et al., 2003; Kobilko et al., 2011; Lafenêtre et al., 2010; Rasmussen et al., 2009), demostrándose aumentos de 2 a 3 veces en humanos y de 4 a 5 veces en roedores tras el ejercicio, volviendo a restablecer sus niveles normales al cabo de 1 y 2 horas en humanos y roedores respectivamente (Rasmussen et al., 2009).

Estos aumentos en los niveles de BDNF se han relacionado con efectos neurogénicos, como es el caso de adultos humanos envejecidos en los cuales los niveles de BDNF elevados por el ejercicio se correlacionan con un aumento en el volumen del hipocampo de 2% anual, el cual por efecto de la vejez va en descenso de un 1-2 % en sujetos de 55 a 80 años (Erickson et al., 2011). En ratas adultas se ha observado que al infundir BDNF exógeno se produce un aumento en la neurogénesis hipocámpal tanto ipsilateral como contralateral al sitio de la infusión (Scharfman et al., 2005), por otra parte, al aplicar radiación cerebral total se provoca un descenso en la neurogénesis, reflejado en los bajos niveles de células marcadas positivas para BrdU (5-bromo-2-desoxiuridina) en comparación con ratas sanas, lo que se correlaciona con un descenso de un 33% de los niveles de BDNF normales (Wong-Goodrich et al., 2010).

Cabe destacar el importante rol que cumple el receptor NMDA (N-Metil-D-aspartato) en la expresión del BDNF y la neurogénesis, ya que existe evidencia que señala que al realizar knockout en la subunidad épsilon 1 de éste receptor, se generó

resistencia a los efectos del ejercicio sobre la neurogénesis, provocando una disminución de los niveles de BDNF en los roedores carentes de épsilon 1 en comparación con los roedores control, además de la resistencia al aumento de la proliferación, lo que sugiere que la proliferación celular en el hipocampo inducida por el ejercicio es dependiente de los receptores NMDA, así como también, el aumento de los niveles de BDNF en el hipocampo es dependiente de estos receptores (Kitamura et al., 2003). Evidencia reciente demuestra que el ejercicio físico aumenta la expresión del receptor NMDA en el giro dentado del hipocampo (Park et al., 2014) y que la activación de estos receptores o canales de calcio voltaje-dependientes genera aumentos de las concentraciones de calcio post-sinápticas, lo que provoca la activación de diversas vías que tienen por objetivo la fosforilación del factor de transcripción CREB (cAMP response element-binding por sus siglas en inglés), el cual regula la expresión de muchas proteínas incluyendo BDNF (West et al., 2001). Estas vías se encuentran detalladas en la figura 1.

Figura 1. Resumen de vías activadas por el influjo de calcio provocado por la apertura del canal del receptor NMDA. Ca⁺²: Calcio, AC: Adenilato Ciclasa, AMPc: Adenosín Monofosfato cíclico, PKA: Proteína quinasa A, CaM: Calmodulina, CaMKII: Ca⁺²/Calmodulina quinasa II, CamKK: Ca⁺²/Calmodulina quinasa K, CaMKIV: Ca⁺²/Calmodulina quinasa IV, Ras-GRF: Ras proteína específica del factor de liberación de nucleótidos guanina, MEK: MAPK / ERK quinasa, ERK1/2: señal extracelular-quinasa regulada 1/2, RSK1-3: extracelular-quinasas reguladas por señal 1-3, p: fosfato inorgánico, CREB: cAMP response element-binding siglas en inglés, CRE: cAMP Responsive Element siglas en inglés.



En otros estudios se realizaron knockouts tanto de la expresión del BDNF (Choi et al., 2009) como de su receptor específico TrkB (tyrosine kinase B por sus siglas en inglés) (Li et al., 2008), con el fin de identificar el papel del BDNF en la neurogénesis inducida por el ejercicio en el giro dentado del hipocampo. Se observó que al realizar el knockout de la expresión de BDNF se generó una disminución del 50% de los niveles de esta neurotrofina, lo que provocó una disminución en la proliferación de células progenitoras inducida por el ejercicio en los animales carentes de esta neurotrofina en comparación a los animales control, lo que sugiere que se requiere de la expresión de BDNF en el hipocampo adulto para generar un aumento en la proliferación celular como respuesta al ejercicio (Choi et al., 2009). Al realizar un knockout en el receptor TrkB se genera una disminución del número de células marcadas positivas para BrdU en el giro dentado del hipocampo. Este receptor se encuentra altamente expresado en las células neuronales progenitoras del hipocampo, por lo tanto, el BDNF facilita la proliferación actuando directamente sobre estas células, siendo la activación de TrkB el responsable de este efecto (Li et al., 2008). No obstante existe evidencia que indica que en la capa subventricular de los ventrículos laterales de roedores no sucede esto, ya que el receptor TrkB solo se expresa en células endimarias y astrocitos, además éste se presenta en su isoforma truncada. Las células neuronales progenitoras solo expresan el receptor inespecífico p75. Al realizar knockout del receptor TrkB en la capa subventricular se observó que la neurogénesis continuo normalmente y al realizar infusiones de BDNF no se generó aumento de ésta en la capa subventricular en ratones e incluso disminuyo en ratas (Galvão et al., 2008).

Si bien sabemos que el BDNF es una pequeña proteína secretada que actúa mediante la unión a sus receptores, TrkB y de baja afinidad p75 (Barbacid, 1995), no está del todo claro la ruta que sigue a la unión BDNF-receptor, aunque actualmente se le atribuyen al receptor TrkB la mayoría de los efectos neuroplásticos mediados por BDNF.

El BDNF al unirse al receptor TrkB desencadena la activación de diversas vías de

señalización celular, una de ellas es la vía PI3K/Akt o Fosfatidil inositol 3 kinasa/proteína kinasa B, la que promueve la supervivencia celular por su actividad anti-apoptótica (Horwood et al., 2006). Otra vía se inicia a través de Ras, el cual ha sido identificado como un regulador de la diferenciación neuronal. Además promueve la supervivencia neuronal, ya sea a través de la PI3K o la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK por sus siglas en inglés)/ERK (Grewal et al., 1999). Otra vía consiste en la fosforilación y activación de la PLC- γ (Fosfolipasa C- γ), que actúa hidrolizando fosfatidiles generando consecuentemente diacilglicerol (DAG) e inositol1,4,5-trifosfato (IP3). El IP3 induce la liberación de Ca²⁺, el que se acumula en el citoplasma activando diversas vías controladas por esta misma molécula (Patapoutian & Reichardt, 2001).

Factor de crecimiento de endotelio vascular

El VEGF es conocido por ser un factor angiogénico esencial que estimula la proliferación de las células endoteliales vasculares (Udo et al., 2008). Este factor se ha visto implicado en la neurogénesis, ya sea de forma directa, generando cambios en las células progenitoras neuronales (Jin et al., 2002), y de forma indirecta, generando cambios vasculares que podrían favorecer la neurogénesis tales como la angiogénesis (Creer et al., 2010; Van der Borght et al., 2009) y aumento del perímetro de los vasos sanguíneos (Van Praag et al., 2005). Estos cambios se han visto relacionados con aumentos de esta neurotrofina por efecto del ejercicio (Elfving et al., 2013).

En mediciones in vivo de volumen sanguíneo cerebral utilizando IRM (imagen por resonancia magnética), se ha observado que en roedores el ejercicio físico aumenta selectivamente el volumen sanguíneo en el giro dentado del hipocampo, lo que se correlaciona con un aumento de la neurogénesis (Pereira et al., 2007). En humanos de 21 a 45 años, tras 3 meses de ejercicio físico se observó un aumento selectivo del volumen sanguíneo del giro dentado correlacionándose con una mejora cognitiva y un aumento del VO₂max (Pereira et al., 2007).

En ratas adultas al infundir VEGF exógeno se produce un aumento en la proliferación celular en el hipocampo (Jin et al., 2002), por otra parte, al aplicar radiación cerebral total se provoca un descenso en la neurogénesis, reflejado en los bajos niveles de células marcadas positivas con BrdU en comparación con las ratas sanas, lo que se correlaciona con un descenso de un 38% de los niveles de VEGF normales (Wong-Goodrich et al., 2010), además del bloqueo de los incrementos inducidos por el ejercicio sobre el volumen sanguíneo cerebral (Pereira et al., 2007).

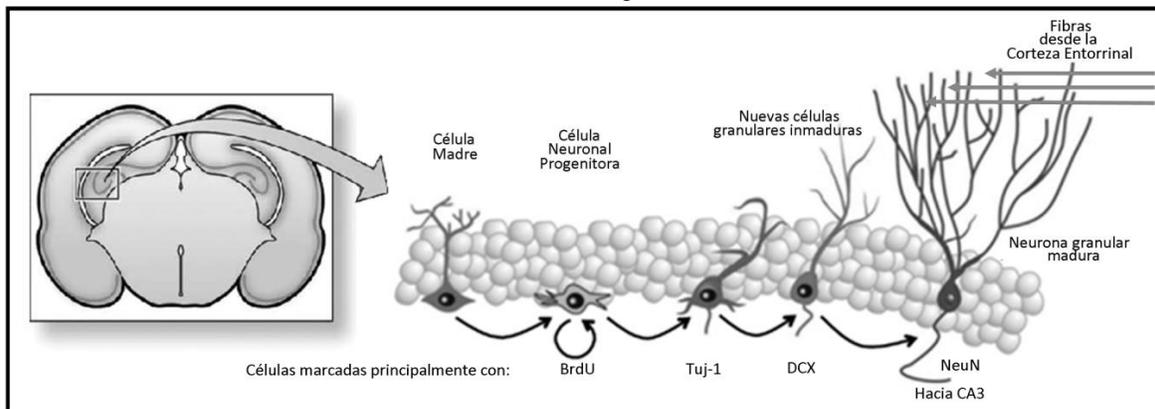
Un hallazgo importante es que el VEGF, originalmente identificado como un factor angiogénico y más recientemente como un factor neurotrófico y neuroprotector, puede también estimular la neurogénesis, actuando directamente sobre las células progenitoras neuronales, reflejado por el aumento de células marcadas positivas con BrdU en pruebas in vitro, este efecto parece estar

mediado a través del receptor VEGFR2/Flk-1 ya que estos receptores de VEGF se expresaron en los cultivos (Jin et al., 2002).

Tiempos de maduración de las células granulares del giro dentado y sus marcadores

La maduración de las neuronas nacidas en el hipocampo adulto posee una secuencia de eventos que se han establecido en roedores. Las células precursoras se dividen dando lugar a células granulares en la zona subgranular, luego estas migran aproximadamente 2 anchos de cuerpo de la célula, de la zona subgranular hasta la capa de células granulares, donde tal como se muestra en la figura 2, comenzaran a extender sus axones y dendritas, formando conexiones apropiadas e integrándose a circuitos del hipocampo (Markakis & Gage, 1999).

Figura 2. En la figura se puede apreciar las fases que presenta la generación de nuevas neuronas en el giro dentado del hipocampo, partiendo por la división de células madres, dando origen a las células neuronales progenitoras, marcadas con BrdU, las que luego pasaran a transformarse en células granulares inmaduras, marcadas con Tuj-1 y DCX, para finalmente llegar a la maduración total como una neurona granular, marcada con NeuN.



En los últimos 10 años la detección de células recién nacidas se ha basado en la utilización del marcador exógeno BrdU, un análogo de la timidina que marca células en división durante la síntesis de ADN en la fase S, lo que se detecta posteriormente mediante la inmunohistoquímica (Zeng et al., 2010). La utilización de este marcador permite la co-marcación de BrdU con hasta tres tipos de marcadores celulares (Breunig et al., 2007). Este inmunomarcaje se asocia comúnmente con marcadores como NeuN, DCX y Tuj-1. NeuN (Proteína nuclear específica de neurona) es una proteína expresada en las neuronas post-mitóticas

(Mullen et al., 1992), que marca específicamente los núcleos de neuronas maduras (Sarnat et al., 1998). Doblecortina (DCX) es una proteína asociada a los microtúbulos y en el período de desarrollo se encuentra altamente expresado en las neuronas en migración (Francis et al., 1999). En el cerebro de ratón adulto el DCX es expresado casi exclusivamente por las neuronas inmaduras del giro dentado (Couillard-Despres et al., 2006). Tuj1 (β -III-tubulina) se utiliza para marcar específicamente neuronas recién generadas post-mitóticas (Gould et al., 2001).

En estudios longitudinales de 180 días utilizando doblemarcage de BrdU/DCX y BrdU/NeuN en el giro dentado de rata, se observó que a partir del séptimo día se generó un descenso en los niveles de DCX y un incremento de NeuN que cruzan el día 20 (35%), lo cual indica que a partir del séptimo día las células comienzan a disminuir sus procesos de neuroplasticidad y se inician los de maduración (Brown et al., 2003; Snyder et al., 2009).

En otro estudio longitudinal realizado en monos macacos se observó que a las 23 semanas se alcanzó la proporción máxima de células BrdU+ que expresó NeuN. En el mismo tiempo la proporción de células BrdU+/DCX+ disminuyó alcanzando un 38%, lo que indica que en ese período de tiempo las neuronas aún no maduraban del todo (Kohler et al., 2011).

En humanos, sólo hay un estudio que analiza la neurogénesis en el giro dentado utilizando BrdU (Eriksson et al., 1998) y son muy pocos los datos disponibles sobre la dinámica de la maduración neuronal. Aspectos éticos limitan la administración de BrdU a los seres humanos y experimentos con diferentes tiempos de supervivencia de las células son imposibles. Sin embargo, este estudio realizado en pacientes con una edad media de 64 ± 3 años reporta que un 22% de las células BrdU+ expresa NeuN en el giro dentado después de 16 a 781 días (2 años) tras las inyecciones de BrdU (Eriksson et al., 1998). Estos datos indican que el tiempo de maduración de las nuevas neuronas podría ser más largo en humanos que en los roedores y primates no-humanos.

CONCLUSIÓN

Existe una creciente masa de evidencia que indica que el ejercicio físico efectivamente aumenta la neurogénesis en el hipocampo adulto, lo que se relaciona con mejoras en tareas dependientes del mismo, constituyéndose en un gran potencial terapéutico en el retraso y reparación del daño cerebral provocado por lesiones o enfermedades. El BDNF podría ser la molécula con mayor influencia sobre la neurogénesis inducida por el ejercicio físico, ya que se observó que al realizar un bloqueo selectivo de sus vías metabólicas se genera resistencia al efecto del ejercicio, lo que indica que esta molécula podría ser imprescindible en este proceso. Por otra parte hemos encontrado pruebas

sustanciales que indican que el VEGF no solo modifica el microambiente del hipocampo sino que también actuaría directamente sobre las células precursoras neuronales, aumentando su proliferación por efecto del aumento de las concentraciones de la misma. En cuanto al proceso de maduración se estima que en humanos éste tardaría más de 23 semanas, sin embargo, estas son solo especulaciones ya que es muy poca la evidencia disponible sobre la dinámica neuronal en humanos. Este hecho reviste gran importancia al momento de evaluar los efectos de un protocolo de ejercicio, ya que los resultados positivos comenzarían a manifestarse a partir de las 23 semanas de aplicación. En consecuencia nuevas investigaciones sobre el papel que pueda desempeñar en el ejercicio físico sobre la neurogénesis adulta serán de gran aporte para comprender mejor cómo utilizar este proceso natural como una herramienta terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altman, J. (1962a). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135(3509), 1127–1128.
- Altman, J. (1962b). Autoradiographic study of degenerative and regenerative proliferation of neuroglia cells with tritiated thymidine. *Exp Neurol*, 5, 302–318.
- Altman, J. (1963). Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat Rec*, 145, 573–591.
- Barbacid, M. (1995). Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 766, 442–58.
- Bechara, R. G., & Kelly, Á. M. (2013). Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats. *Behav Brain Res*, 245, 96–100.
- Breunig, J., Arellano, J., Macklis, J., & Rakic, P. (2007). Everything that glitters isn't gold: a critical review of postnatal neural precursor analyses. *Cell Stem Cell*, 1(6), 612–27.
- Brown, J., Couillard-Després, S., Cooper-Kuhn, C., Winkler, J., Aigner, L., & Kuhn, H. (2003). Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J Comp Neurol*, 467(1), 1–10.

- Choi, S., Li, Y., Parada, L., & Sisodia, S. (2009). Regulation of hippocampal progenitor cell survival, proliferation and dendritic development by BDNF. *Mol Neurodegener*, 4, 52.
- Clark, P., Kohman, R., Miller, D., Bhattacharya, T., Brzezinska, W., & Rhodes, J. (2011). Genetic influences on exercise-induced adult hippocampal neurogenesis across 12 divergent mouse strains. *Genes Brain Behav*, 10(3), 345–53.
- Couillard-Despres, S., Winner, B., Karl, C., Lindemann, G., Schmid, P., Aigner, R., et al. (2006). Targeted transgene expression in neuronal precursors: watching young neurons in the old brain. *Eur J Neurosci*, 24(6), 1535–45.
- Creer, D., Romberg, C., Saksida, L., Van Praag, H., & Bussey, T. (2010). Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(5), 2367–2372.
- Elfving, B., Christensen, T., Ratner, C., Wienecke, J., & Klein, A. (2013). Transient activation of mTOR following forced treadmill exercise in rats. *Synapse (New York, N.Y.)*, 67(9), 620–5.
- Erickson, K., Voss, M., Prakash, R., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(7), 3017–3022.
- Eriksson, P., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, M., Nordborg, C., Peterson, D., et al. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med*, 4(11), 1313–7.
- Francis, F., Koulakoff, A., Boucher, D., Chafey, P., Schaar, B., Vinet, M., et al. (1999). Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron*, 23(2), 247–56.
- Galvão, R., Garcia-Verdugo, J., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats. *J Neurosci*, 28(50), 13368–83.
- Gould, E., Vail, N., Wagers, M., & Gross, C. (2001). Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(19), 10910–7.
- Grewal, S., York, R., & Stork, P. (1999). Extracellular signal-regulated kinase signalling in neurons. *Curr Opin Neurobiol*, 9, 544–553.
- Guzman-Marin, R., Bashir, T., Suntsova, N., Szymusiak, R., & McGinty, D. (2007). Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*, 148(1), 325–333.
- Ho, N., Han, S., & Dawe, G. (2009). Effect of voluntary running on adult hippocampal neurogenesis in cholinergic lesioned mice. *BMC Neurici*, 10, 57.
- Horwood, J., Dufour, F., Laroche, S., & Davis, S. (2006). Signalling mechanisms mediated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt cascade in synaptic plasticity and memory in the rat. *Eur J Neurosci*, 23(12), 3375–84.
- Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., Mao, X., Xie, L., & Greenberg, D. (2002). Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(18), 11946–50.
- Kaplan, M., & Bell, D. (1984). Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J Neurosci*, 4(6), 1429–1441.
- Kaplan, M., & Hinds, J. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*, 197(4308), 1092–1094.
- Kim, B., Shin, M., Kim, C., Baek, S., Ko, Y., & Kim, Y. (2014). Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *J Exerc Rehabil*, 10(1), 2–8.
- Kim, S., Ko, I., Kim, B., Shin, M., Cho, S., Kim, C., et al. (2010). Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Exp Gerontol*, 45(5), 357–65.
- Kitamura, T., Mishina, M., & Sugiyama, H. (2003). Enhancement of neurogenesis by running wheel exercises is suppressed in mice lacking NMDA receptor $\epsilon 1$ subunit. *Neurosci Res*, 47(1), 55–63.

- Kobilo, T., Liu, Q., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & Van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Memory*, 18(9), 605–609.
- Kohler, S., Williams, N., Stanton, G., Cameron, J., & Greenough, W. (2011). Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(25), 10326–10331.
- Lafenêtre, P., Leske, O., Ma-Högemeie, Z., Haghikia, A., Bichler, Z., Wahle, P., et al. (2010). Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. *Front Behav Neurosci*, 34.
- Lepousez, G., Valley, M., & Lledo, P. (2013). The Impact of Adult Neurogenesis on Olfactory Bulb Circuits and Computations. *Annu Rev Physiol*, 75, 339–363.
- Li, Y., Luikart, B., Birnbaum, S., Chen, J., Kwon, C., Kerner, S., et al. (2008). TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron*, 59(3), 399–412.
- Markakis, E., & Gage, F. (1999). Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles. *J Comp Neurol*, 406(4), 449–60.
- Marlatt, M., Lucassen, P., & Van Praag, H. (2010). Comparison of neurogenic effects of fluoxetine, duloxetine and running in mice. *Brain Res*, 1341, 93–99.
- Mullen, R., Buck, C., & Smith, A. (1992). NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*, 116, 201–11.
- Park, J., Lee, S., & Kim, T. (2014). Treadmill exercise enhances NMDA receptor expression in schizophrenia mice. *J Exerc Rehabil*, 10(1), 15–21.
- Patapoutian, A., & Reichardt, L. (2001). Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*, 11(3), 272–80.
- Pereira, A., Huddleston, D., Brickman, A., Sosunov, A., Hen, R., McKhann, G., et al. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(13), 5638–5643.
- Rakic, P. (1985). Limits of neurogenesis in primates. *Science*, 227(4690), 1054–1056.
- Ramón y Cajal, S. (1904). *Texture of the Nervous System of Man and the Vertebrates*.
- Ramón y Cajal, S. (1913). *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*.
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M., Leick, L., Hart, E., et al. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*, 94(10), 1062–9.
- Sarnat, H., Nochlin, D., & Born, D. (1998). Neuronal nuclear antigen (NeuN): a marker of neuronal maturation in early human fetal nervous system. *Brain Dev*, 20, 88–94.
- Scardigli, R., Capelli, P., Vignone, D., Brandi, R., Ceci, M., La Regina, F., et al. (2014). Neutralization of Nerve Growth Factor impairs proliferation and differentiation of adult neural progenitors in the subventricular zone. *Stem Cells*, 1549–4918.
- Scharfman, H., Goodman, J., Macleod, A., Phani, S., Antonelli, C., & Croll, S. (2005). Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol*, 192(2), 348–56.
- Siette, J., Westbrook, R., Cotman, C., Sidhu, K., Zhu, W., Sachdev, P., & Valenzuela, M. (2013). Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain. *Biol Psychiatry*, 73(5), 435–42.
- Snyder, J., Choe, J., Clifford, M., Jeurling, S., Hurley, P., Brown, A., et al. (2009). Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. *J Neurosci*, 29(46), 14484–95.
- Spalding, K., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H., et al. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219–27.
- Udo, H., Yoshida, Y., Kino, T., Ohnuki, K., Mizunoya, W., Mukuda, T., et al. (2008). Enhanced adult neurogenesis and angiogenesis and altered affective behaviors in mice overexpressing vascular endothelial growth factor 120. *J Neurosci*, 28(53), 14522–36.

- Van der Borght, K., Kóbor-Nyakas, D., Klauke, K., Eggen, B., Nyakas, C., Van der Zee, E., et al. (2009). Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. *Hippocampus*, 19(10), 928–36.
- Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*, 25(38), 8680–5.
- West, A., Chen, W., Dalva, M., Dolmetsch, R., Kornhauser, J., Shaywitz, A., et al. (2001). Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(20):11024-31.
- Wong-Goodrich, S., Pfau, M., Flores, C., Fraser, J., Williams, C., & Jones, L. (2010). Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation. *Cancer Res*, 70(22), 9329–38.
- Zeng, C., Pan, F., Jones, L., Lim, M., Griffin, E., Sheline, Y., et al. (2010). Evaluation of 5-ethynyl-2'-deoxyuridine staining as a sensitive and reliable method for studying cell proliferation in the adult nervous system. *Brain Res*, 1319, 21–32.
- Zoladz, J., Pilc, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol*, 59 Suppl 7, 119–32.

Dirigir Correspondencia a:

Mauricio Fernando Valenzuela Harrington,
Universidad de Playa Ancha
Subida Leopoldo Carvallo #270, Cerro Playa Ancha, Valparaíso, Chile.
Email: mvalenz@upla.cl