

---

---

# Νευρογένεση στον ενήλικο ιππόκαμπο: νεώτερα δεδομένα για το ρόλο της στη συμπεριφορά

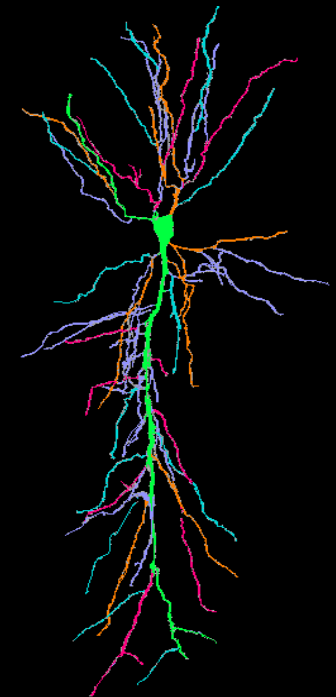
---

---



Χριστίνα Δάλλα, Ph.D.  
Επίκουρη Καθηγήτρια  
Ψυχοφαρμακολογίας  
Εργ. Φαρμακολογίας,  
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

*[cdalla@med.uoa.gr](mailto:cdalla@med.uoa.gr)*

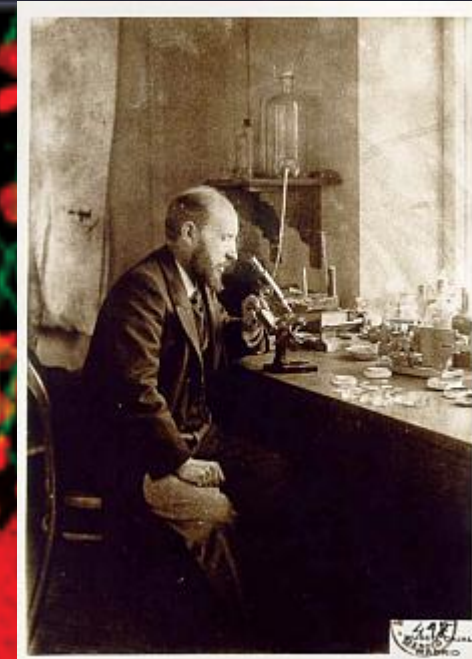


# Adult Neurogenesis

Ramon Y Cajal 1910...

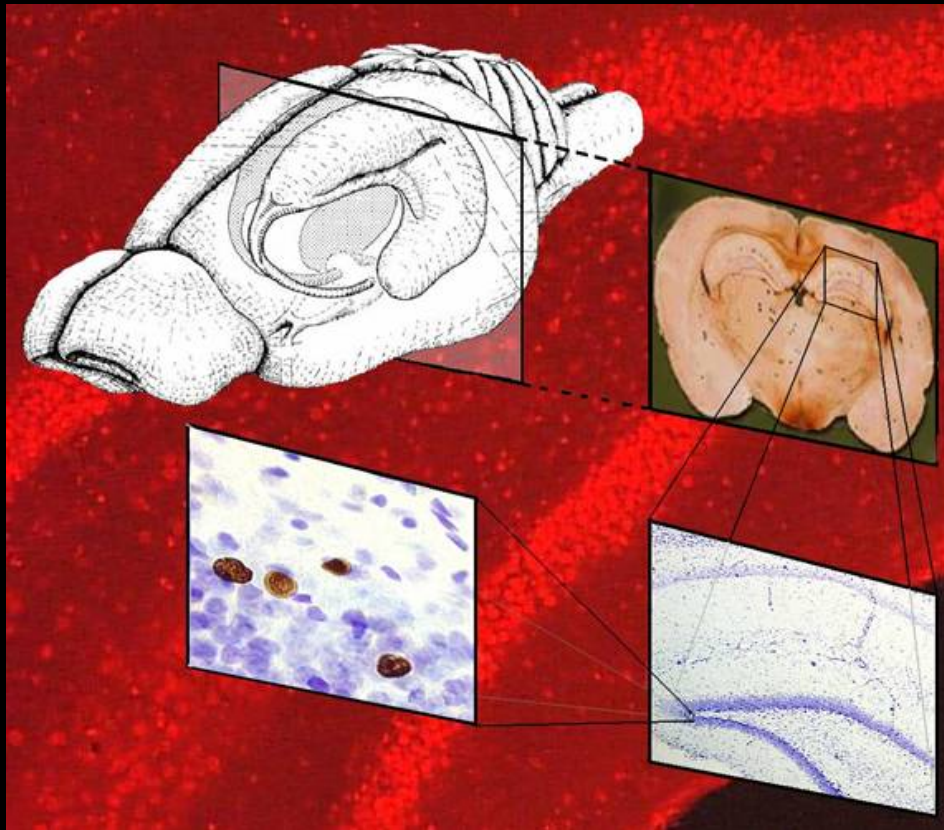
*“In adult centers the nerve paths are something fixed, ended, immutable. Everything may die, nothing may be regenerated. It is for the science of the future to change, if possible, this harsh decree.”*

Όπως πολλά άλλα όργανα του ενήλικου οργανισμού, έτσι και ο **εγκέφαλος** περιέχει βλαστοκύτταρα από τα οποία γεννιόνται νέα νευρικά κύτταρα (SVZ και SGZ του ιπποκάμπου). Αυτή είναι μια φυσιολογική διαδικασία που παρατηρείται σε πτηνά και σε όλα τα θηλαστικά.



EDITED BY Fred H. Gage  
Gerd Kempermann  
Hongjun Song

# Στο εργαστήριο επισημαίνουμε τα νέα κύτταρα στην οδοντωτή έλικα (DG)...



Τομή εγκεφάλου όπως φαίνεται στο οπτικό μικροσκόπιο μετά από χρώση για *BrdU*  
**Ανοσοϊστοχημεία**

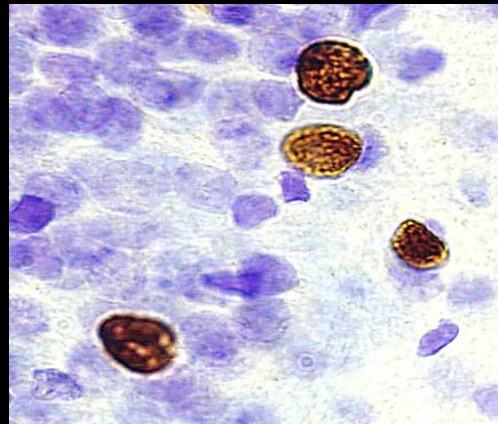


# Πώς χρησιμοποιείται το BrdU?

Ενδοπεριτοναϊκή ένεση της ουσία BrdU, η οποία είναι ανάλογη της θυμιδίνης, εισέρχεται στον εγκέφαλο και ενσωματώνεται στο DNA των κυττάρων που διαιρούνται και τα επισημαίνει.

Όταν θανατωθεί το πειραματόζωο και αφαιρεθεί ο εγκέφαλος, κόβεται σε τομές και «χρωματίζουμε» τα κύτταρα με την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας (χρήση αντισωμάτων).

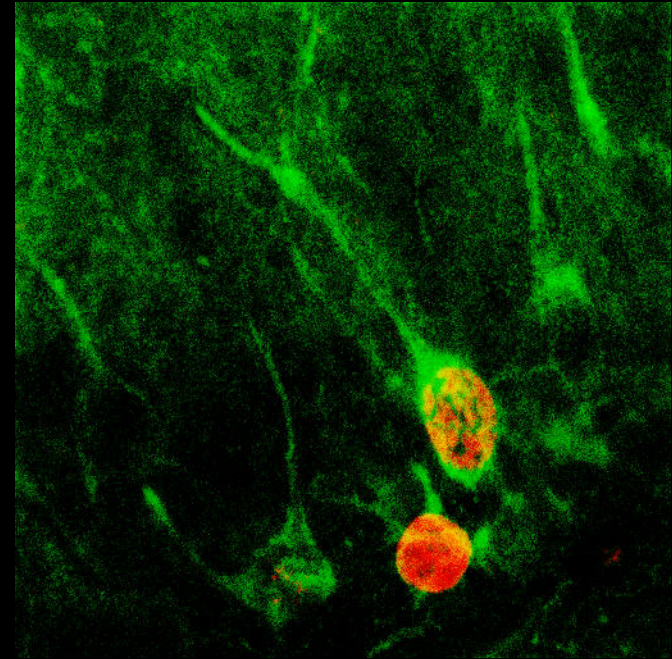
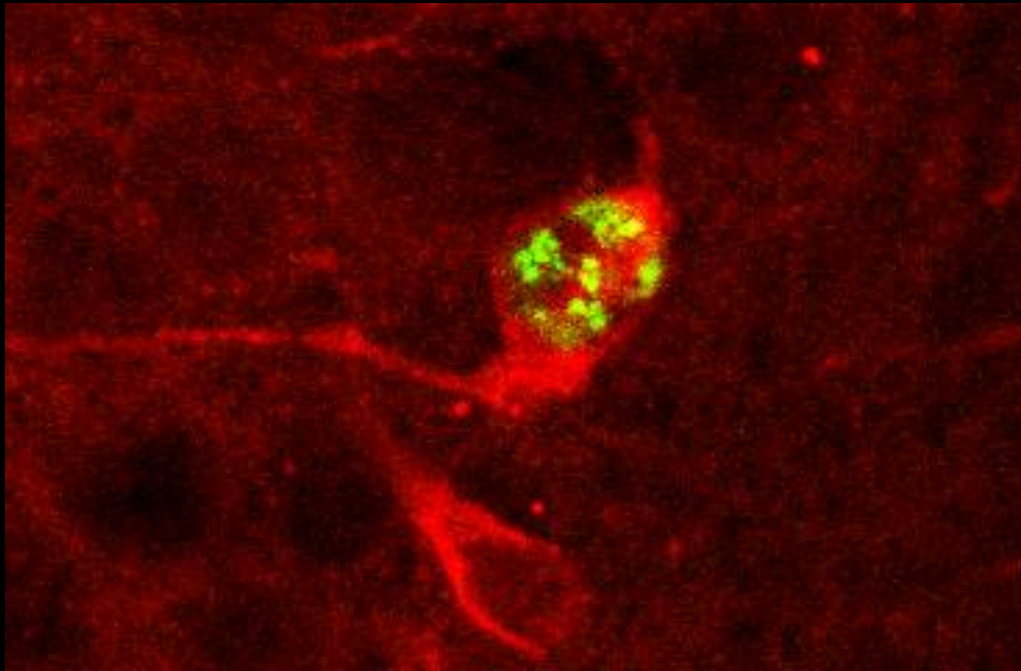
Στη συνέχεια σε οπτικό μικροσκόπιο μπορούμε να μετρήσουμε και να ποσοτικοποιήσουμε τα νέα κύτταρα που είχαν επισημανθεί με το BrdU. (με καφέ) σε σχέση με τα υπάρχοντα «παλαιά» κύτταρα που έχουν χρωματιστεί μπλε.





...ορισμένα μετατρέπονται σε νευρικά κύτταρα

---



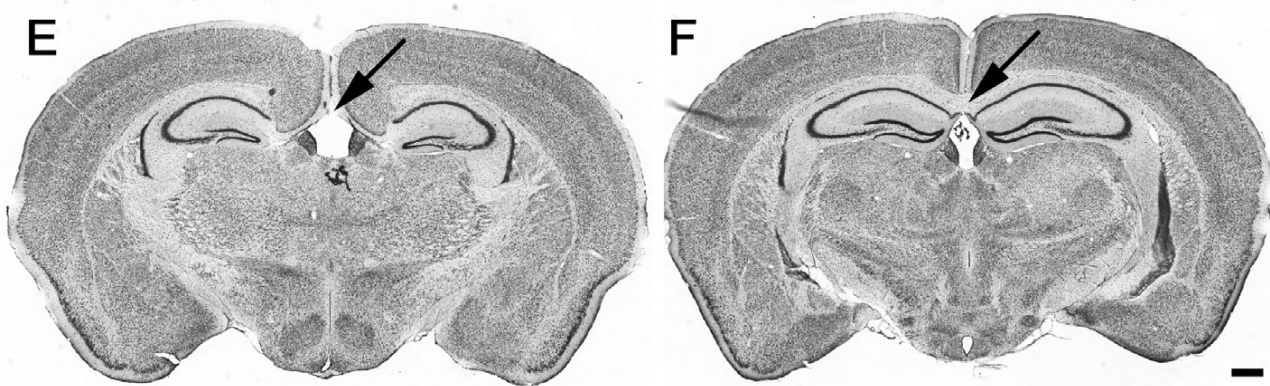
*Νευρικά κύτταρα όπως φαίνονται σε μικροσκόπιο πολλαπλής εστίασης*

# Χαμηλά επίπεδα νευρογένεσης στον ιππόκαμπο έχουν συνδεθεί με...

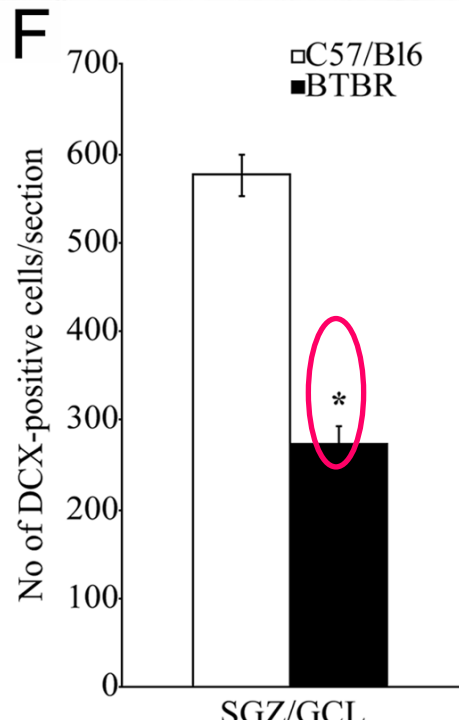
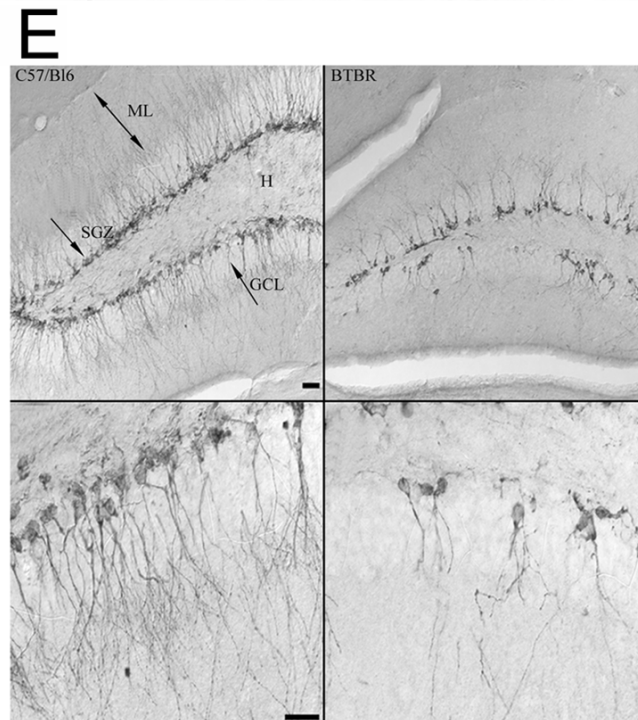
- Μειωμένο όγκο ιπποκάμπου/ατροφία
- Γνωσιακές διαταραχές
- Κατάθλιψη, άγχος, στρες
- Σχιζοφρένεια
- Νευροεκφυλιστικές παθήσεις (π.χ. Alzheimer's)
- Αυτισμό



# Μειωμένη νευρογένεση σε πειραματικά πρότυπα αυτισμού: γενετικά μοντέλα



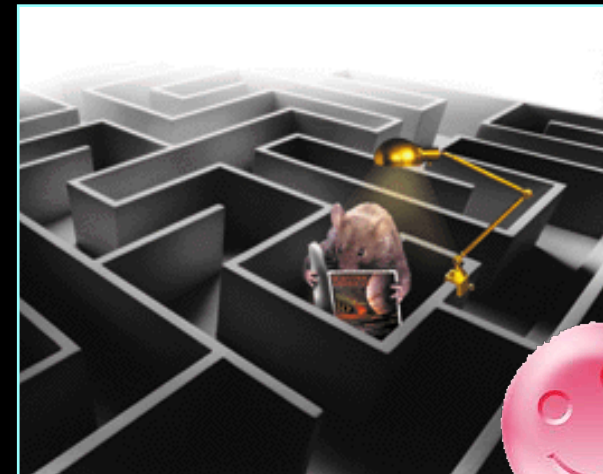
✓ BTBR mice model





# Αύξηση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο επιτυγχάνεται με..

- Σωματική **άσκηση/τρέξιμο**
- Διαβίωση σε **εμπλουτισμένο περιβάλλον**
- Μάθηση νέων και δύσκολων διαδικασιών
- Ορισμένα φάρμακα, π.χ. **αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά**
- Ορισμένες ορμόνες π.χ. οιστρογόνα
- Αύξηση **νευροτροφικών παραγόντων** (π.χ. NGF, VEGF, BDNF)

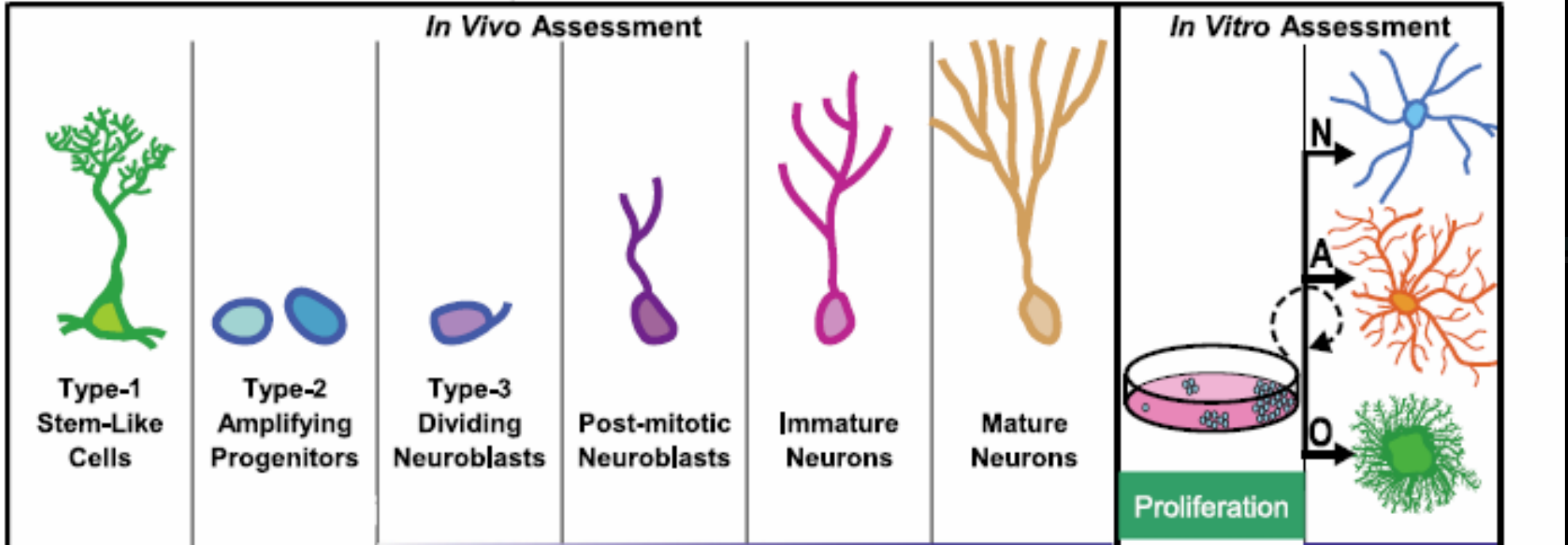


# Νευρογένεση στον ενήλικο ιππόκαμπο και μάθηση

---



**Stages of Neurogenesis**

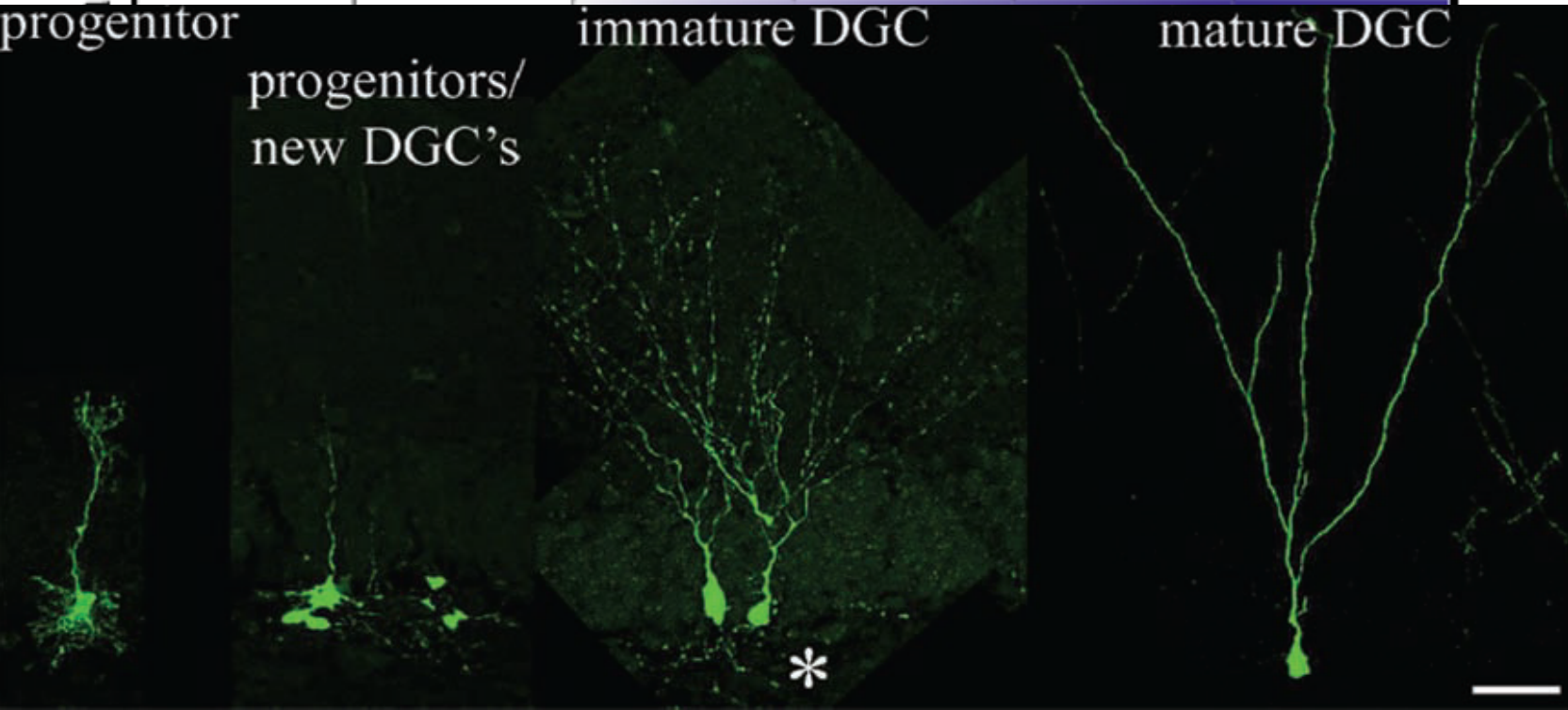


progenitor

immature DGC

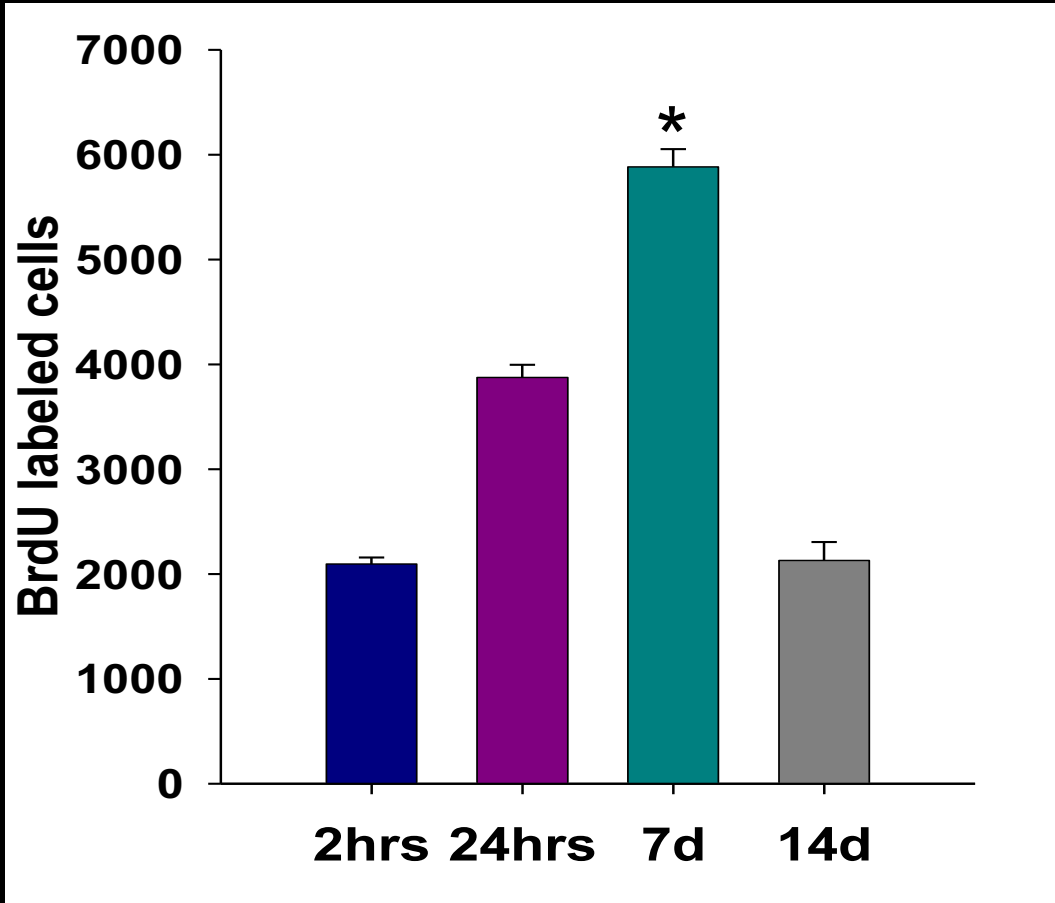
mature DGC

progenitors/  
new DGC's

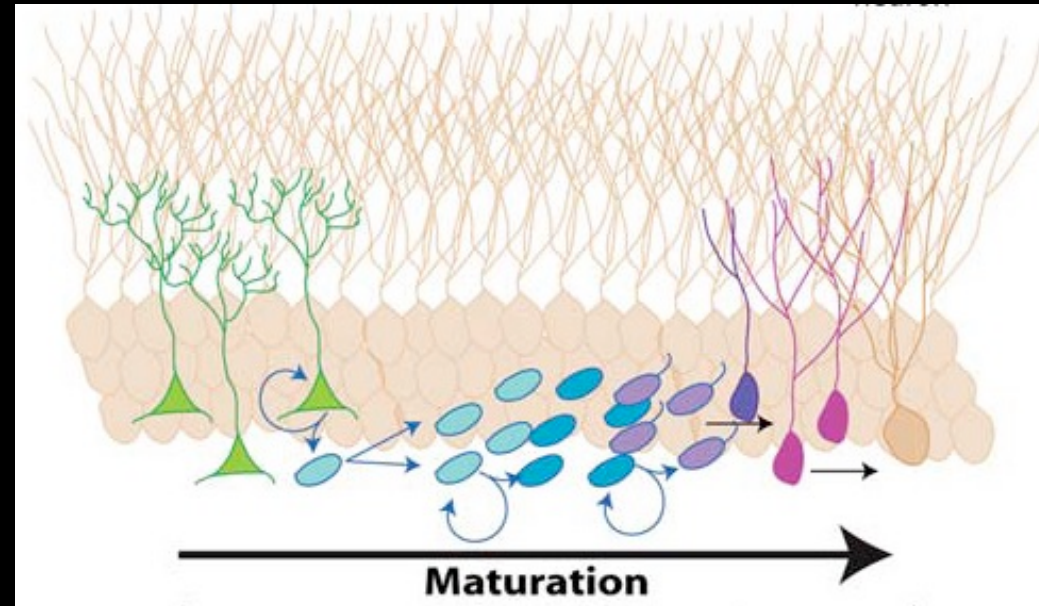




# Πολλά από τα νέα κύτταρα που γεννιούνται δεν επιβιώνουν



Ανώριμοι νευρώνες



# *Μπορεί η μάθηση να «σώσει» τα νέα κύτταρα;*

---



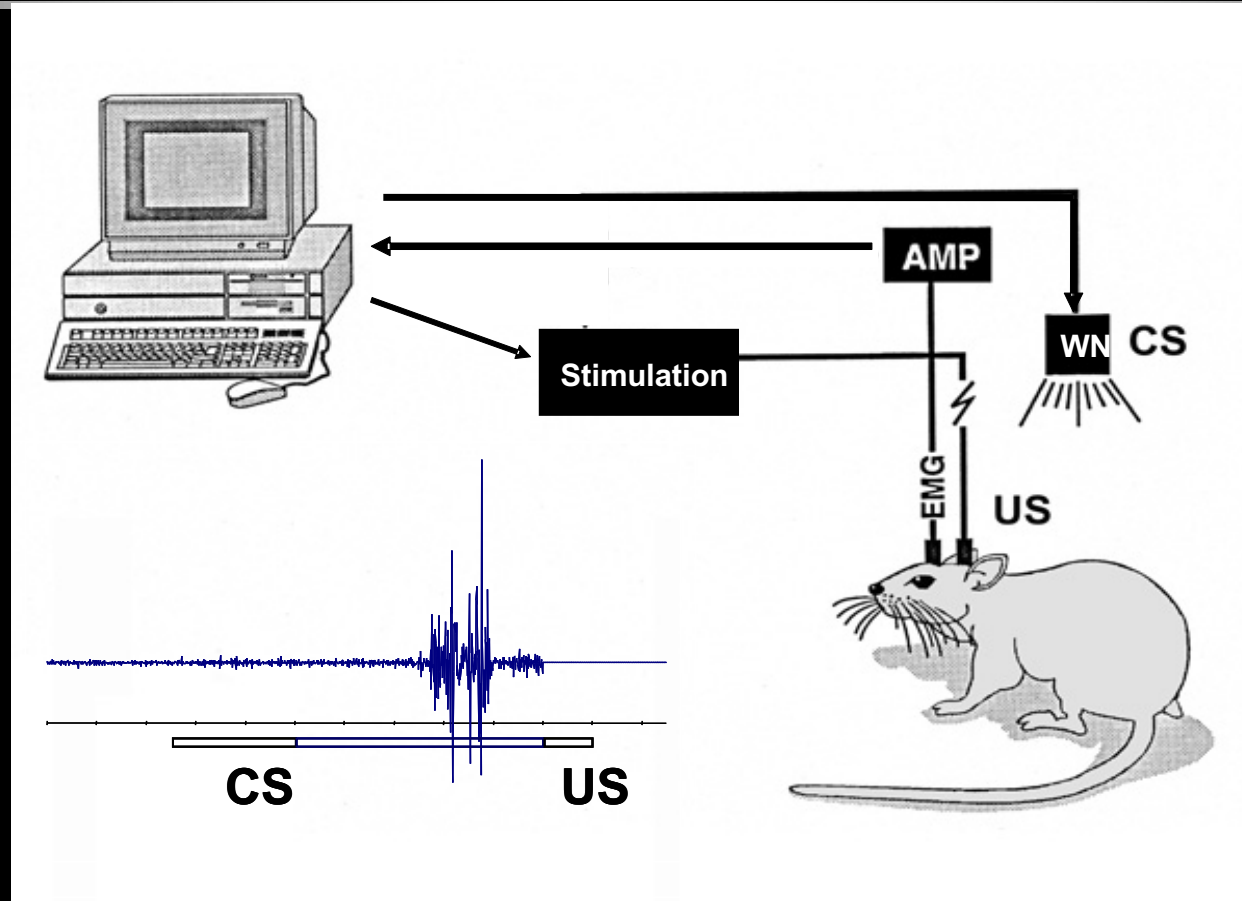
***Prof. Tracey Shors,  
Rutgers University,  
New Jersey, USA***



***Prof. Elizabeth Gould,  
Princeton University, New  
Jersey, USA***

*Είναι απαραίτητη η νευρογένεση για τη μάθηση;*

# Μάθηση...

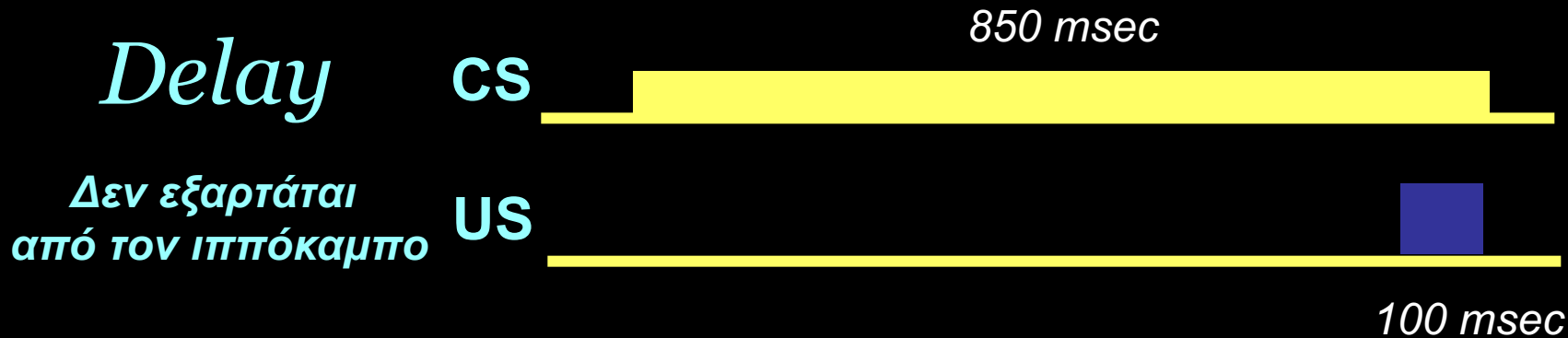
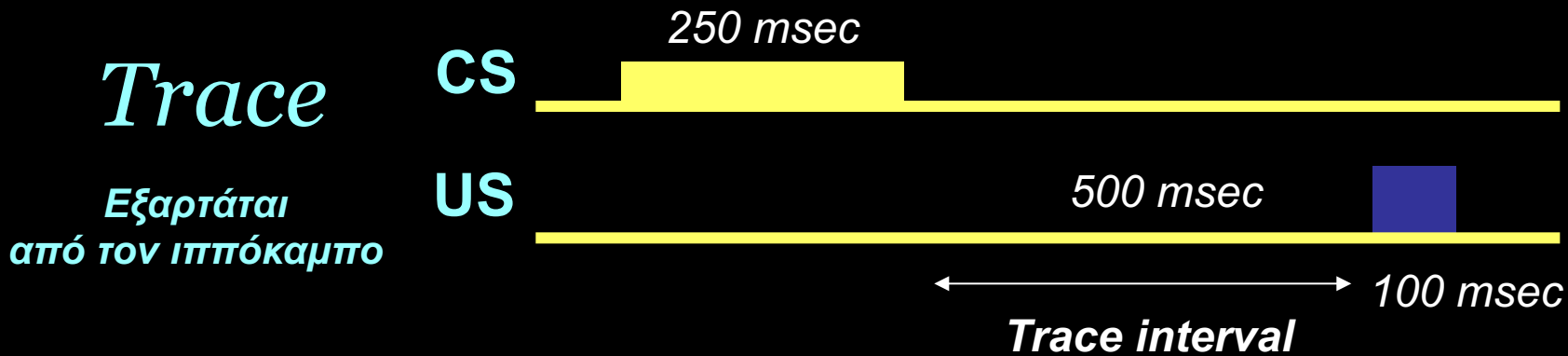


CR

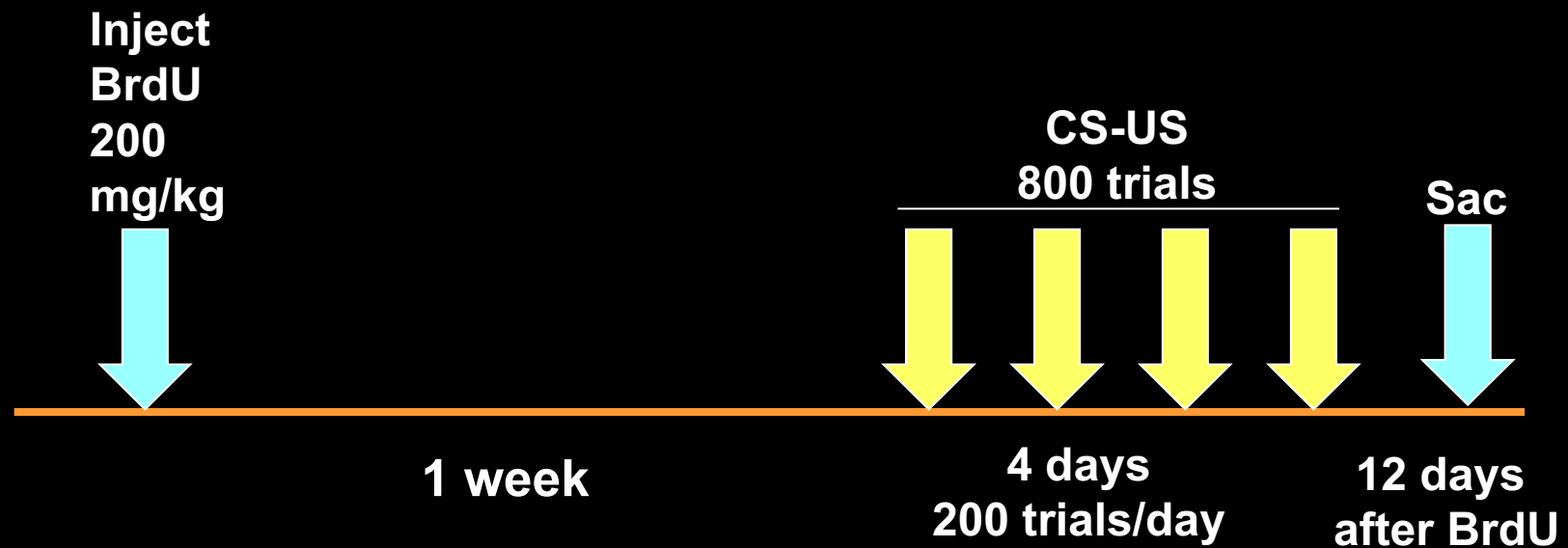
*Conditioned response*



# Eyeblick conditioning: κλασσικό μοντέλο εξαρτημένης μάθησης

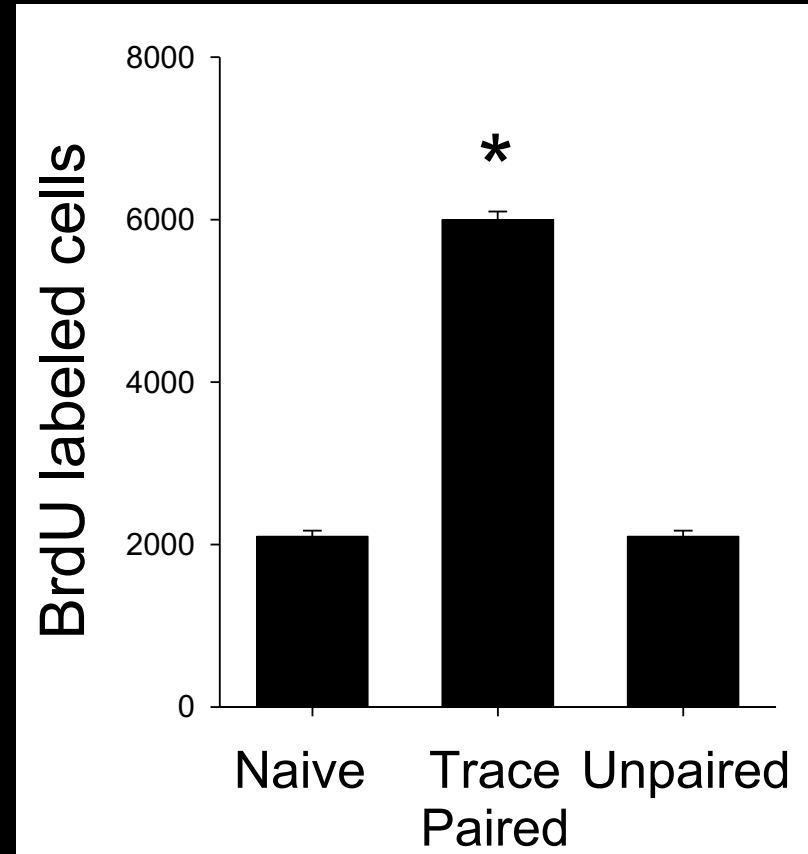
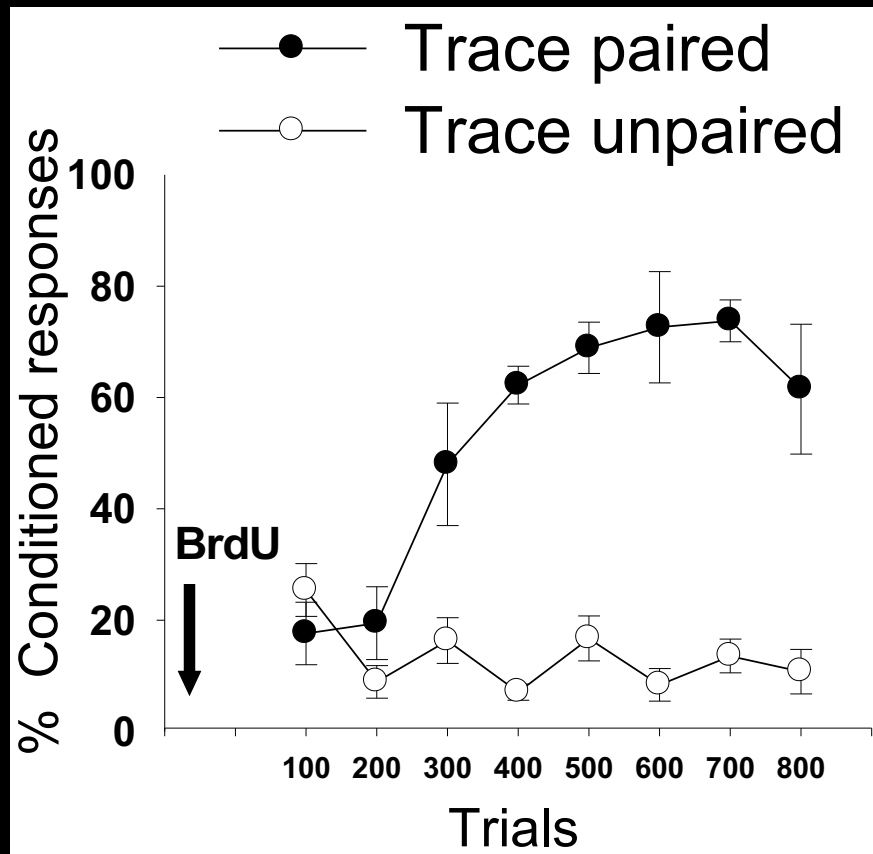


# Πειραματική διαδικασία



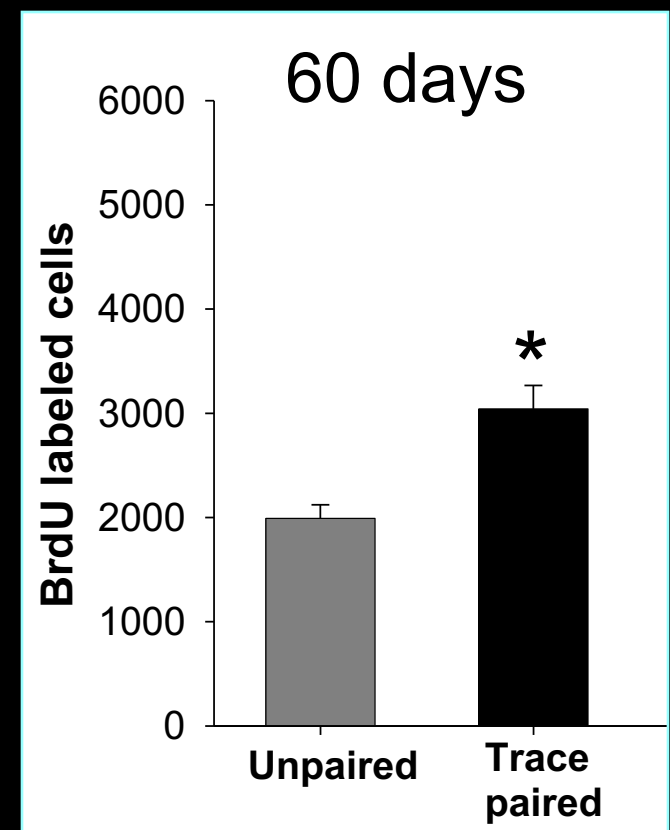
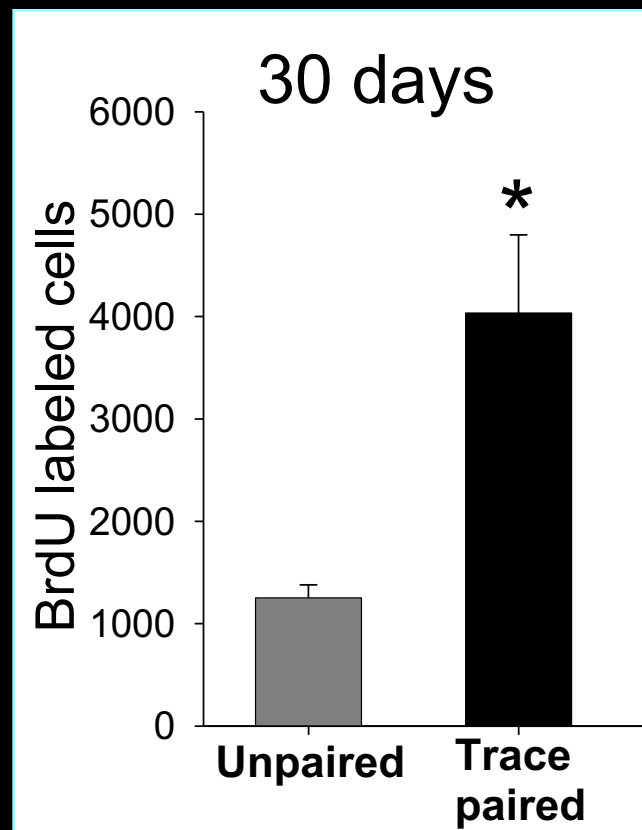
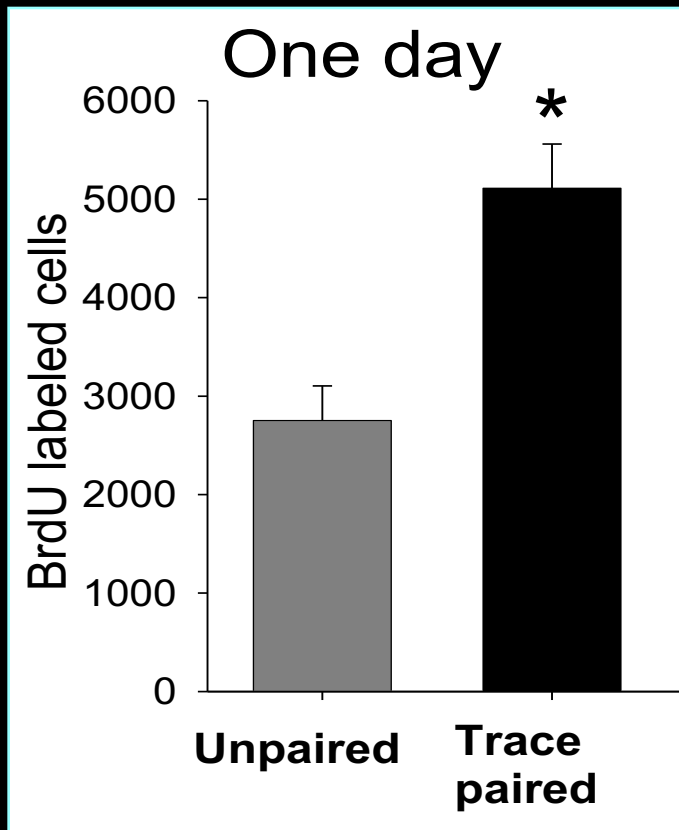
- ❑ **BrdU** – ανάλογο της θυμιδίνης
- ❑ Ανοσοϊστοχημεία

# To trace conditioning αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων που επιβιώνουν





# Τα νέα κύτταρα επιβιώνουν για τουλάχιστον 2 μήνες..



---

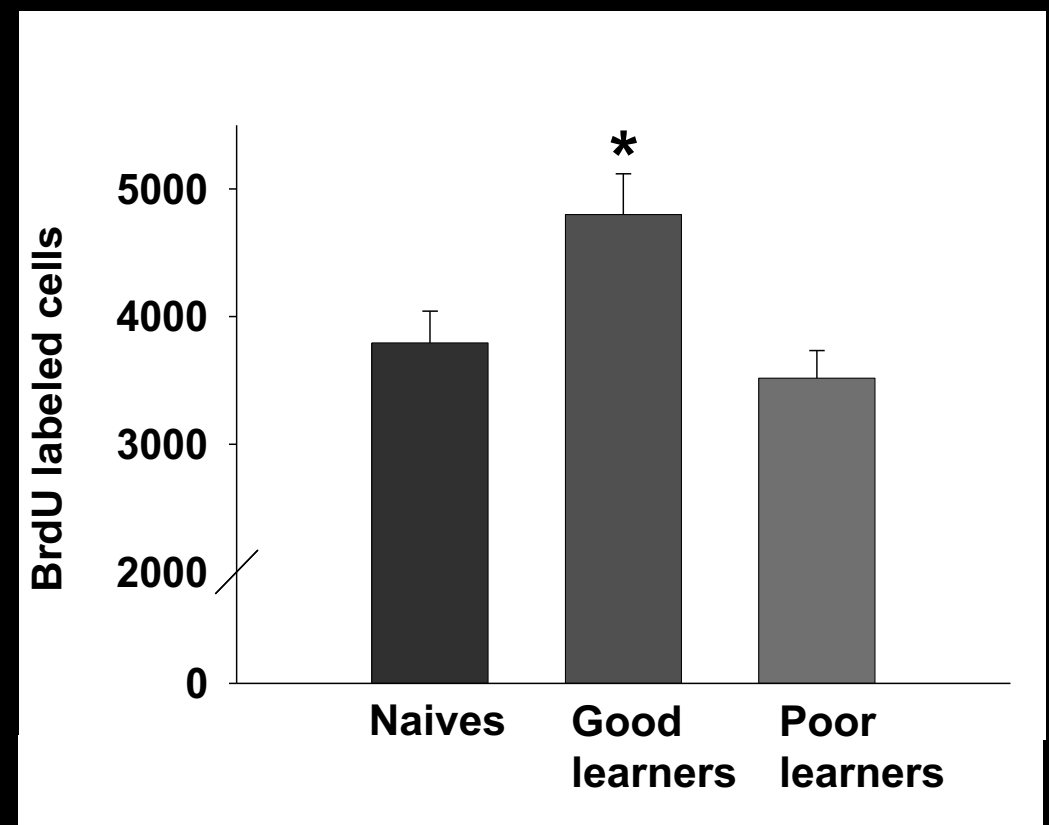
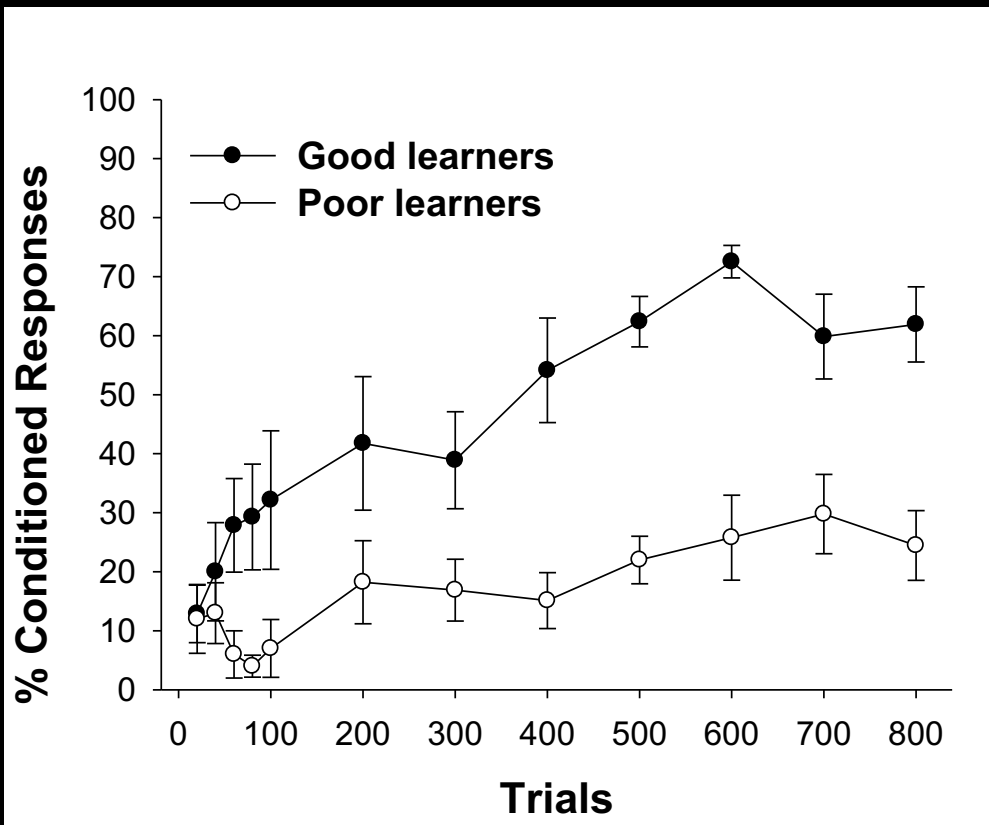
---

Είναι πραγματικά μάθηση;

---

---

# Περισσότερα νέα κύτταρα επιβιώνουν στον ιπλόκαμπο των ζώων που μαθαίνουν καλά



---

---

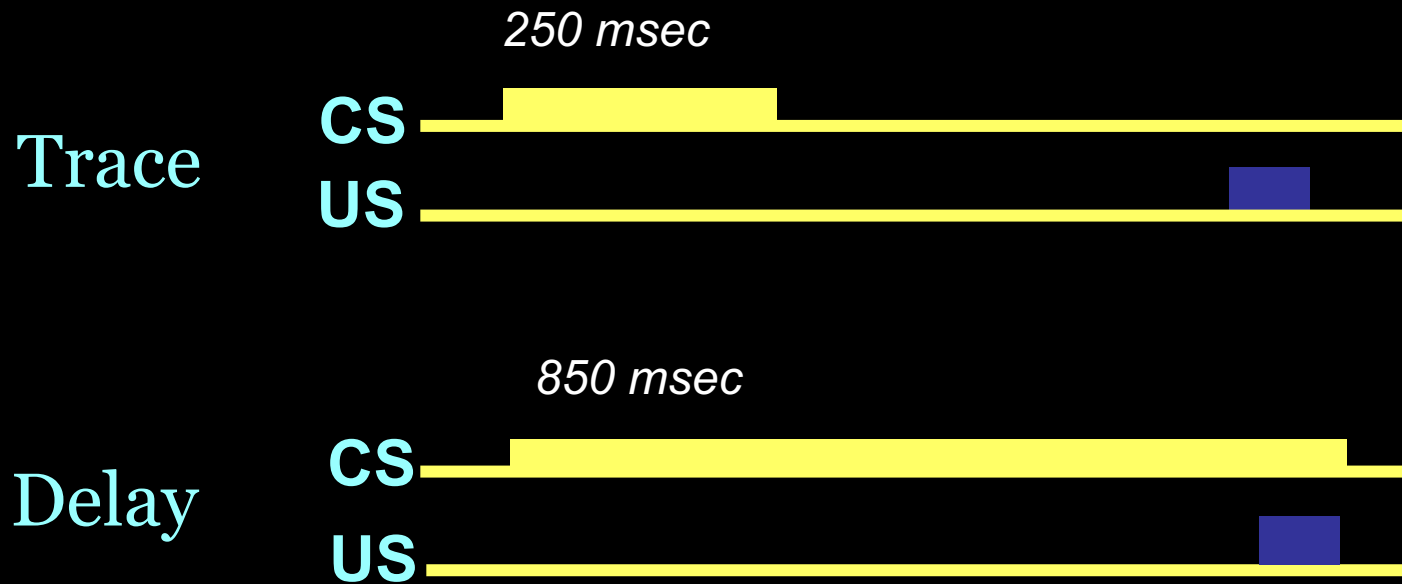
Αυτή η αύξηση συμβαίνει μόνο όταν μαθαίνουμε κάτι  
που εξαρτάται από τον ιππόκαμπο;

---

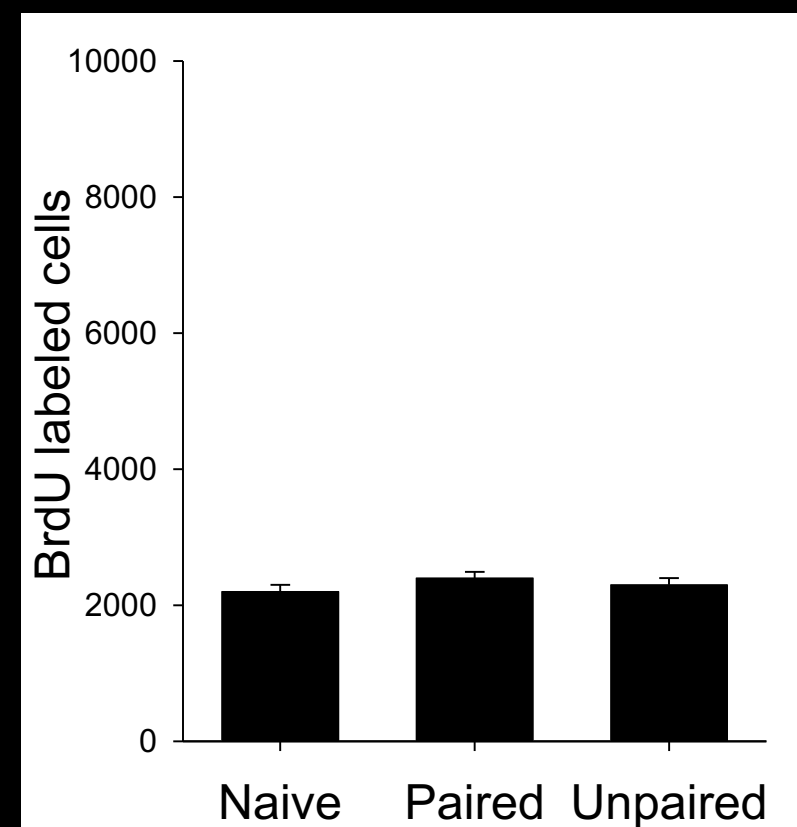
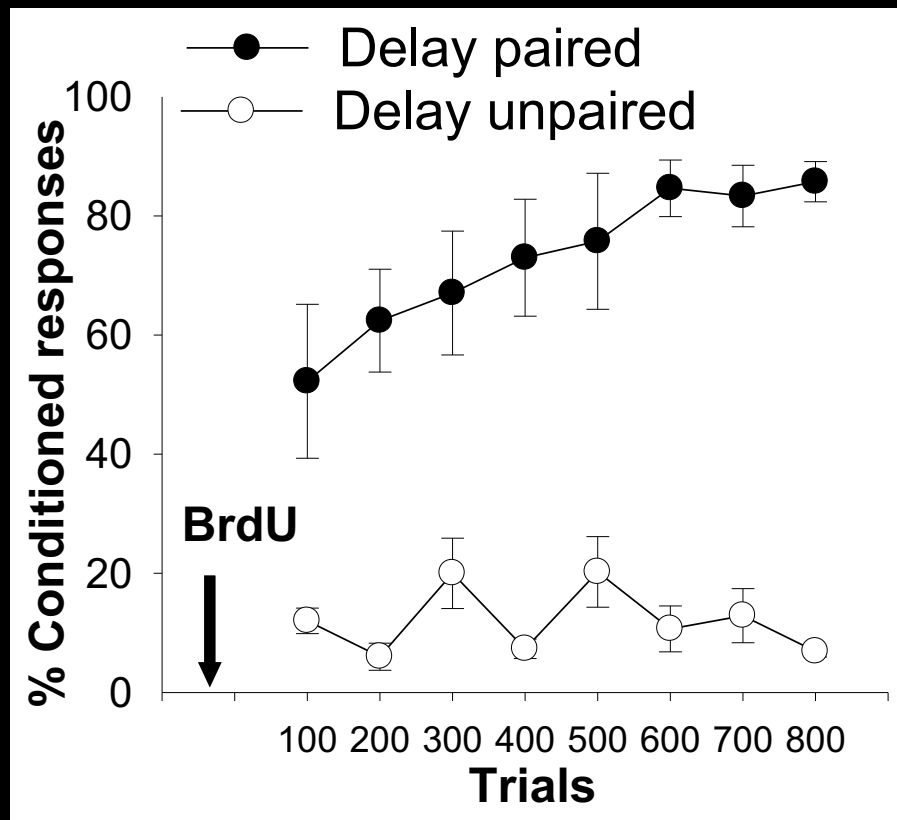
---



# Μάθηση που δεν εξαρτάται από τον ιππόκαμπο...



# Το delay conditioning δεν αυξάνει τον αριθμό των νέων κυττάρων που επιβιώνουν στον ιππόκαμπο...



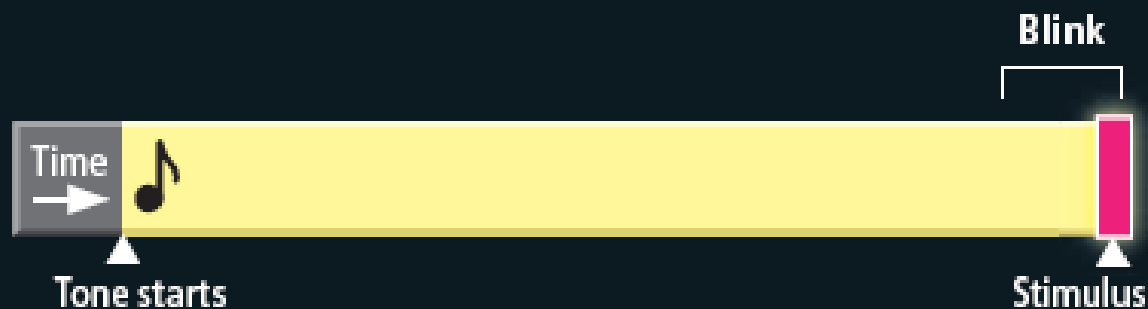
# CLASSICAL "TRACE" CONDITIONING



# DELAY CONDITIONING



# LONG-DELAY CONDITIONING



Difficulty

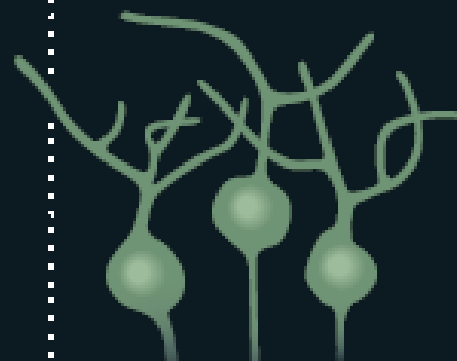
Neurons rescued



Hard

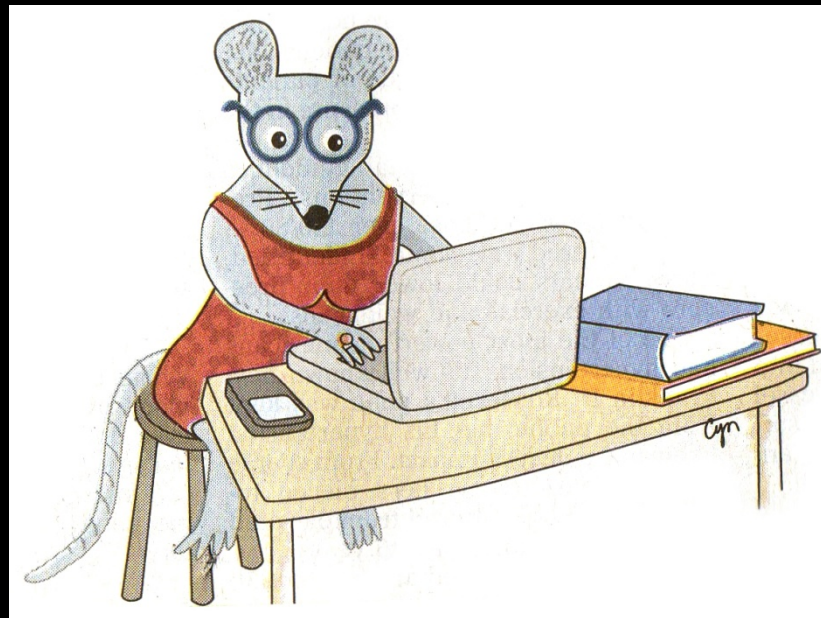


Easy



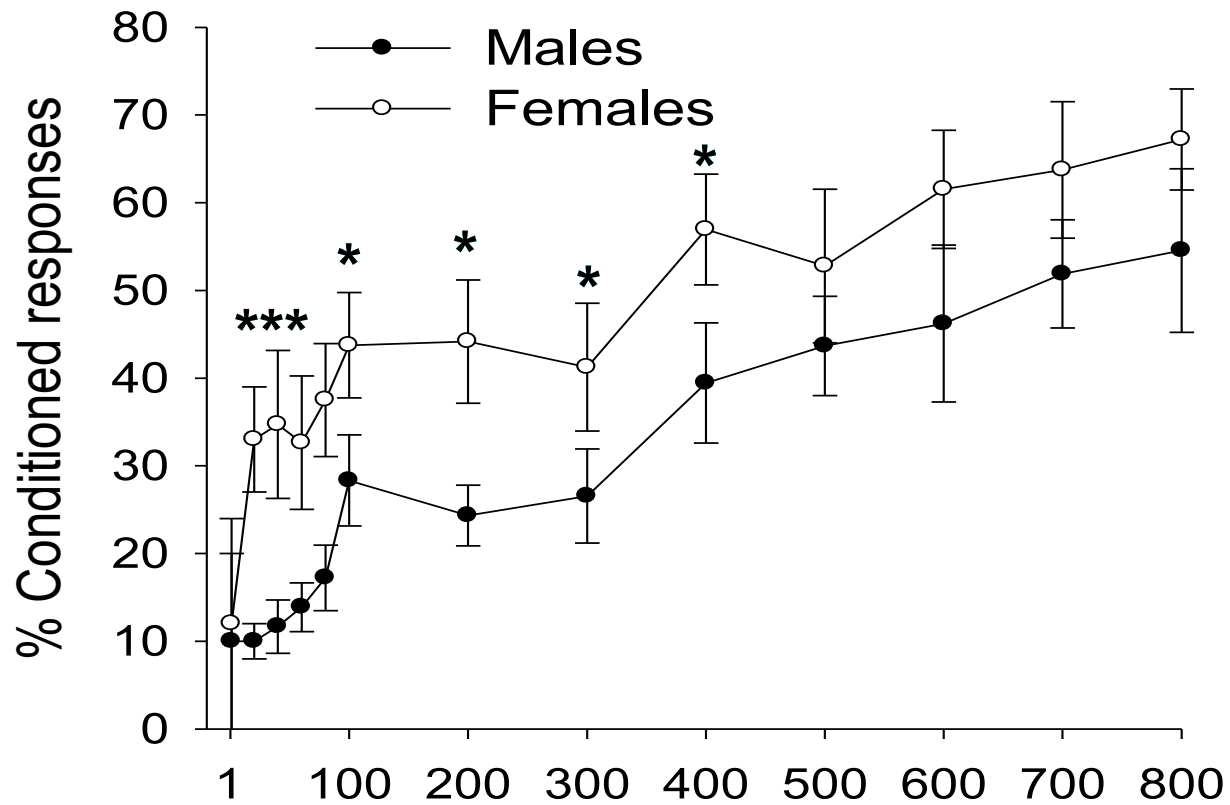
Very hard

Συμβαίνει το ίδιο και στα θηλυκά?

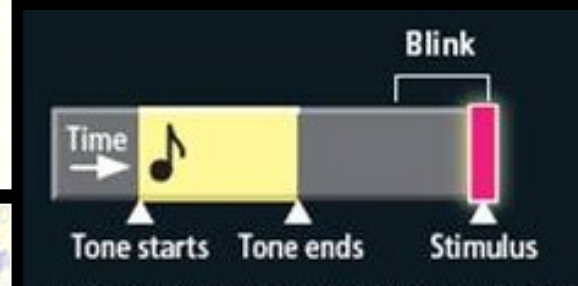
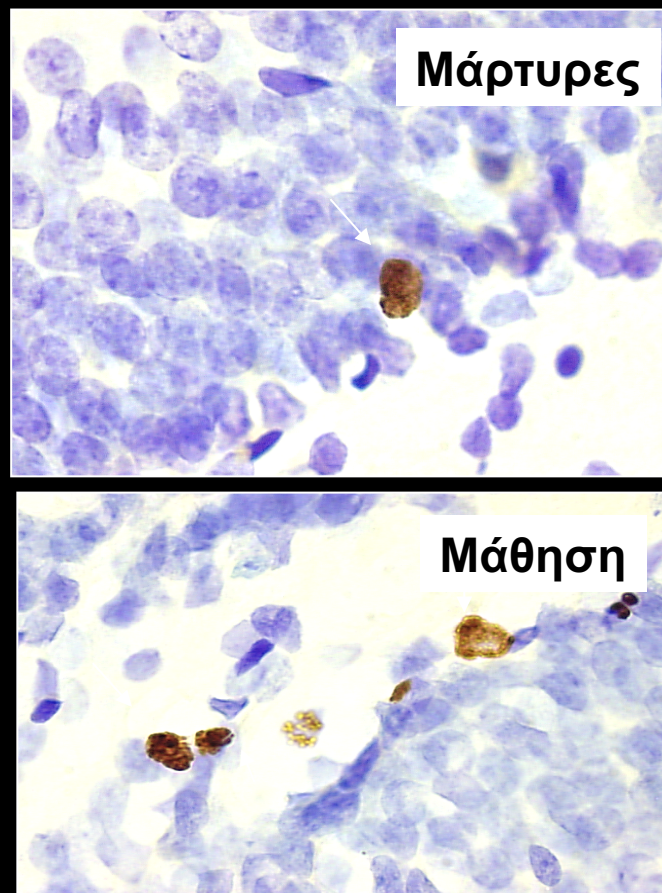
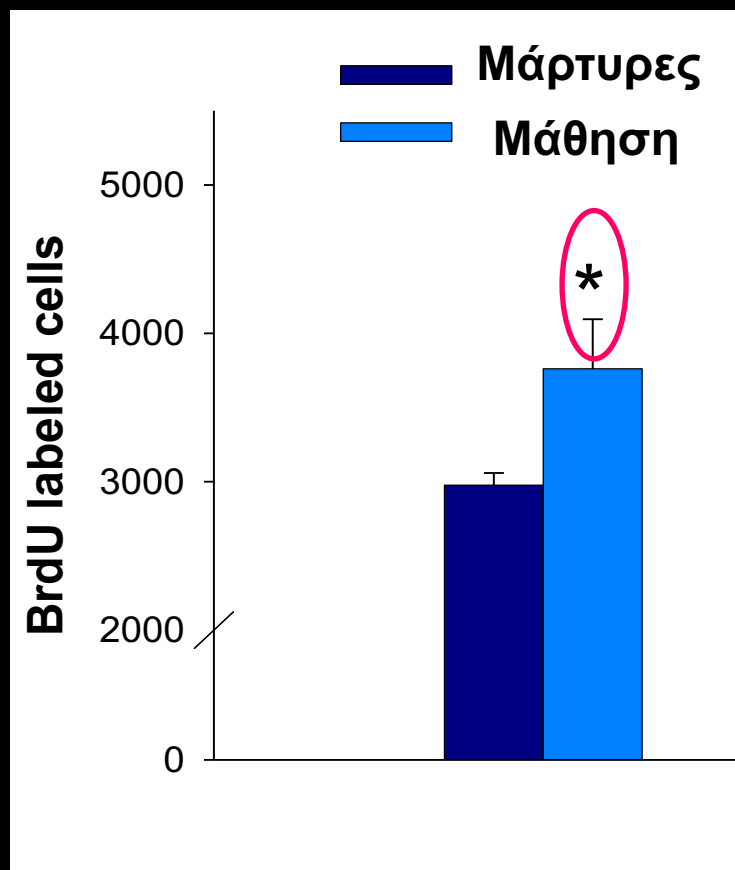




# Τα θηλυκά μαθαίνουν καλύτερα στο eyeblink conditioning



# Η εξαρτημένη μάθηση αυξάνει την επιβίωση των νέων κυττάρων



*Dalla et al, PNAS, 2009*

*Dalla et al Neurobiology of Learning and Memory, 2007*

---

---

Άλλου είδους μάθηση αυξάνει την  
επιβίωση των νέων κυττάρων;

---

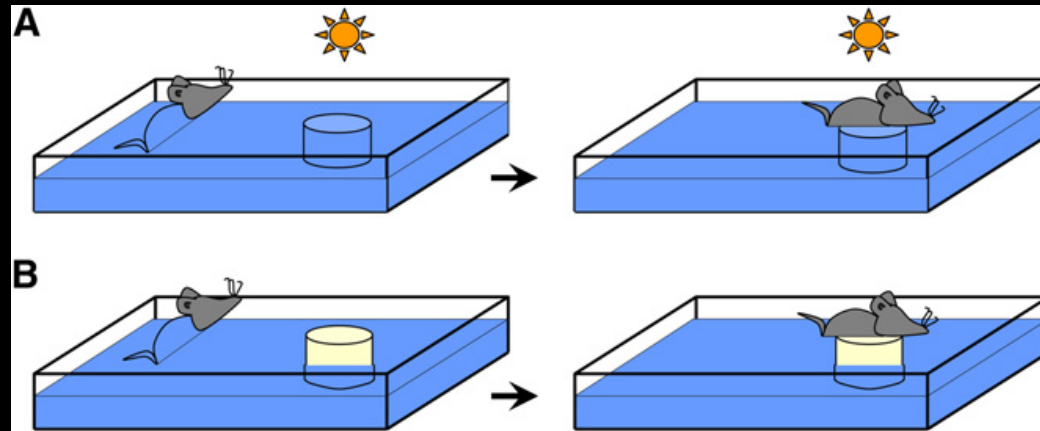
---

# Χωρική μάθηση στο Morris water maze

BrdU



1 week



training

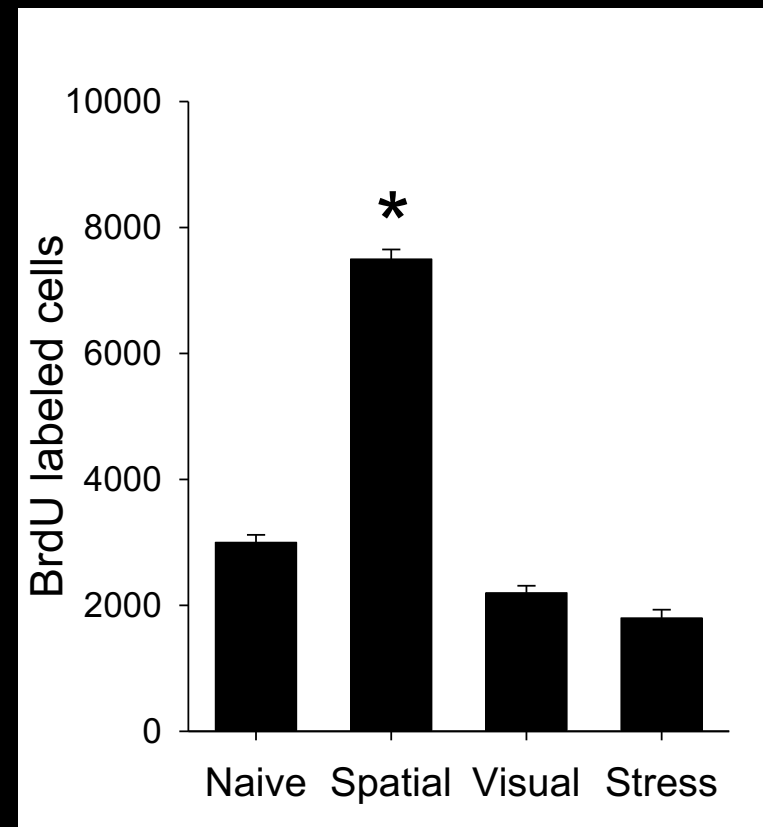
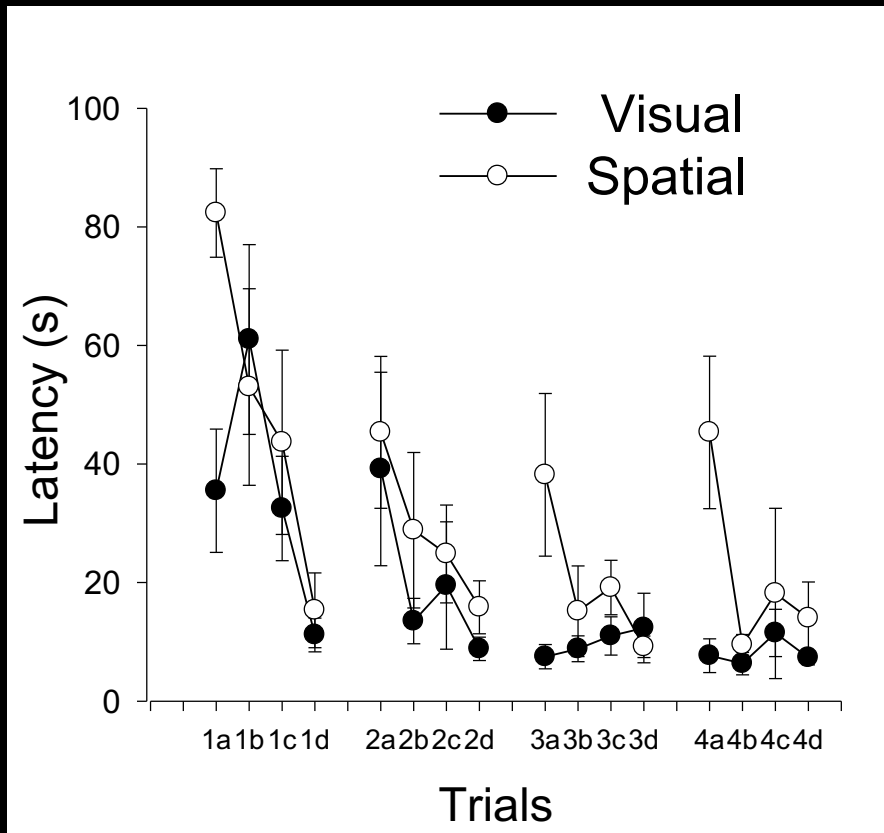
sac



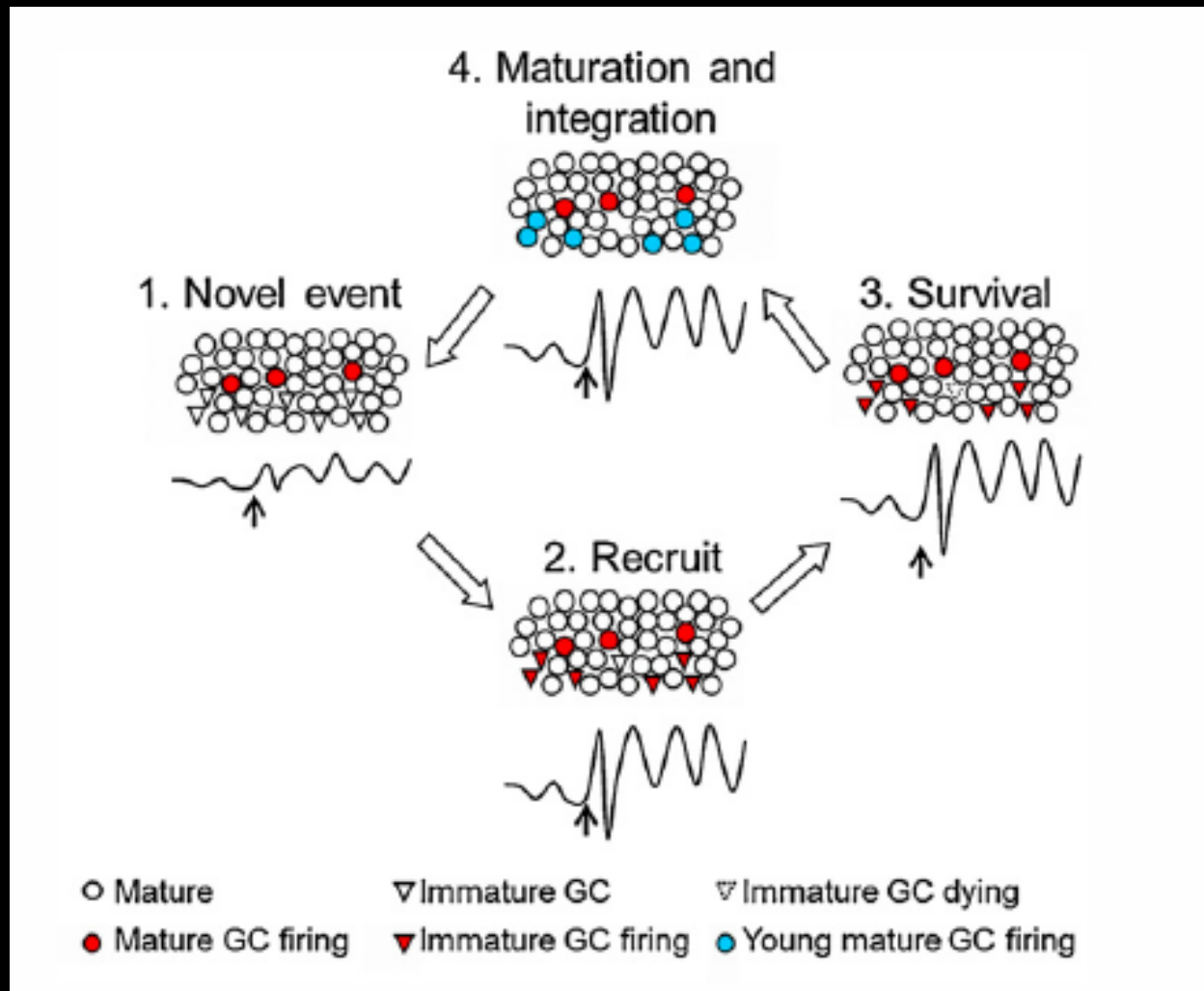
1 day



# Η χωρική μάθηση αυξάνει την επιβίωση των νέων κυττάρων



# Προτεινόμενο μοντέλο



*Είναι απαραίτητη η νευρογένεση για τη μάθηση;*

---

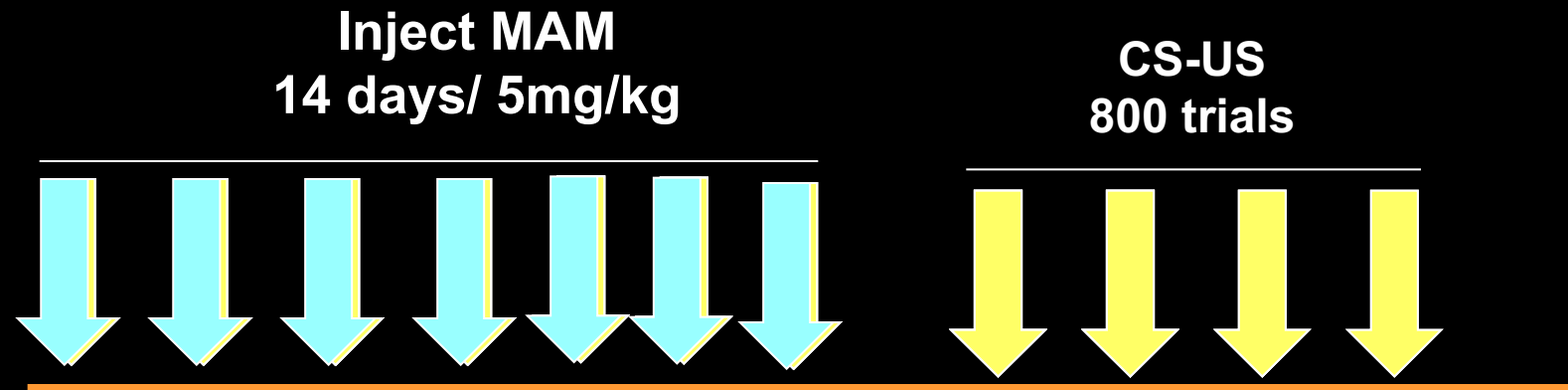


***Prof. Tracey Shors,  
Rutgers University,  
New Jersey, USA***



***Prof. Elizabeth Gould,  
Princeton University, New  
Jersey, USA***

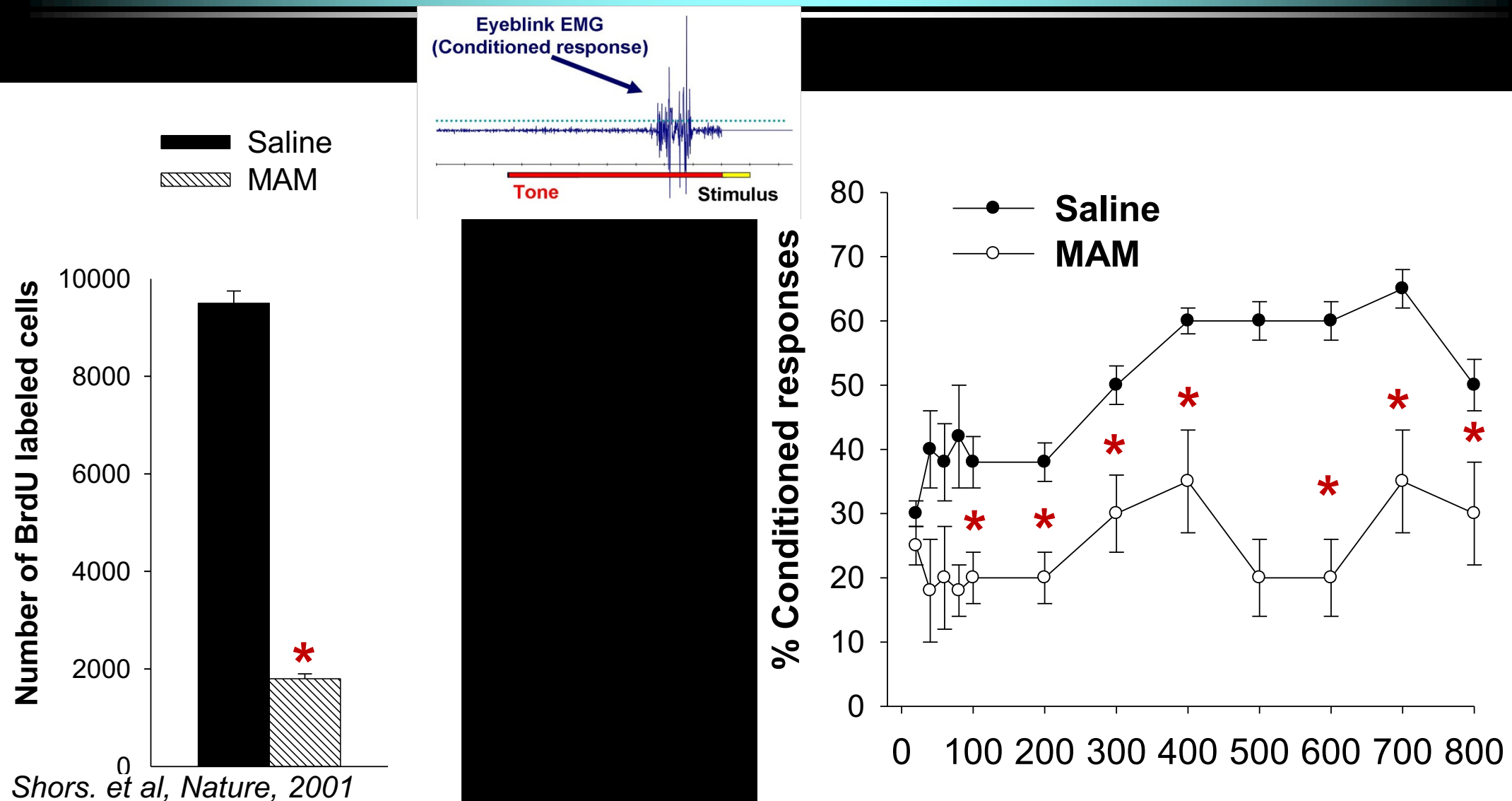
# Μείωση της νευρογένεσης πριν τη μάθηση...



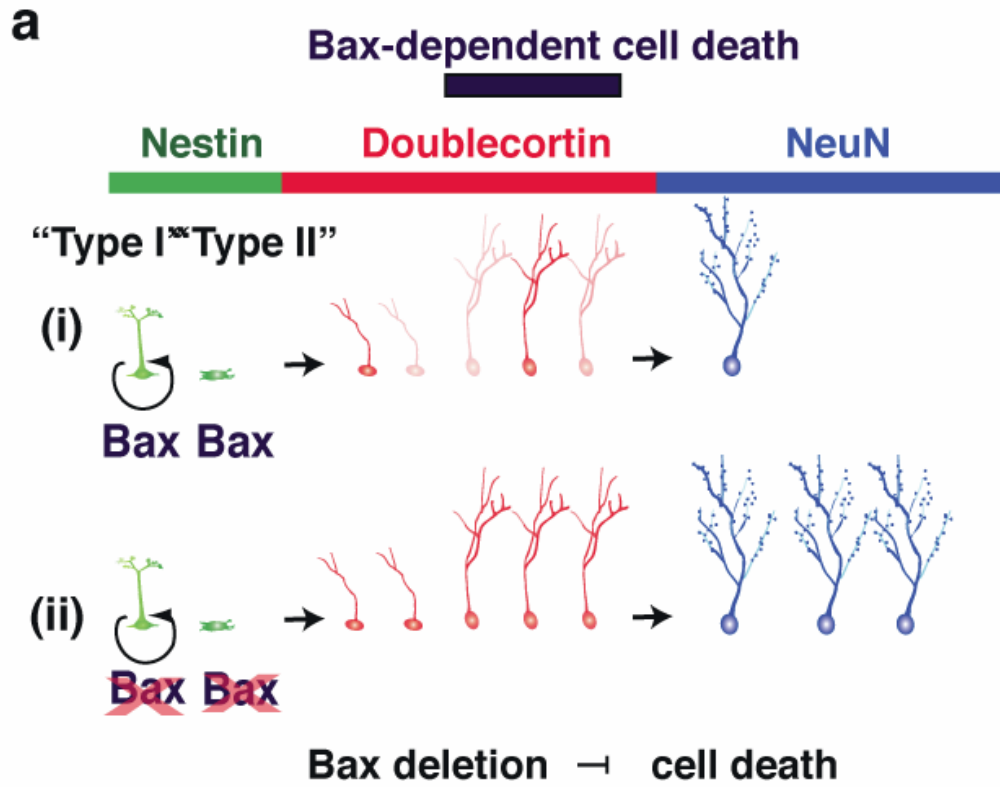
*MAM: αντι-μιτωτική θεραπεία*



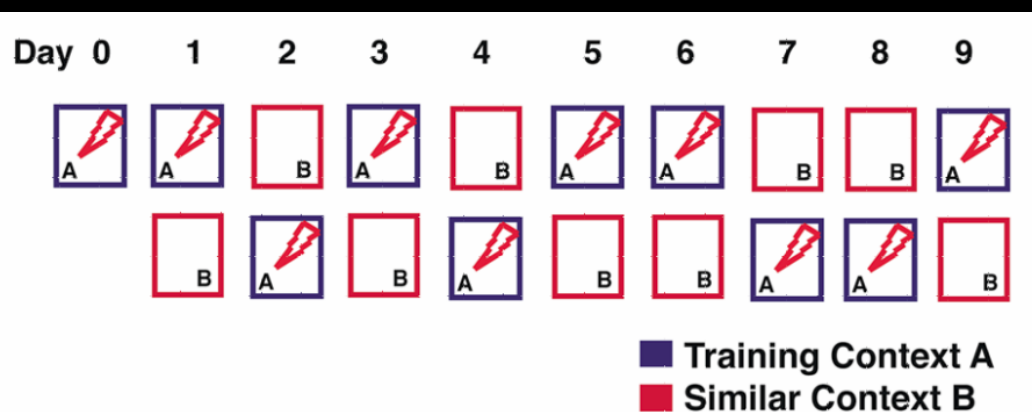
# Μείωση της νευρογένεσης προκαλεί διαταραχές μάθησης



# Αύξηση της νευρογένεσης προκαλεί αύξηση της μάθησης



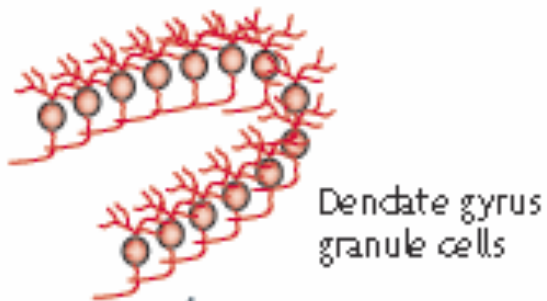
Αύξηση της επιβίωσης των νέων νευρικών κυττάρων με γενετική τροποποίηση στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου μυών, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη γνωσιακή επίδοση τους σε ένα τεστ, όπου πρέπει να διακρίνουν δύο διαφορετικούς χώρους (context).



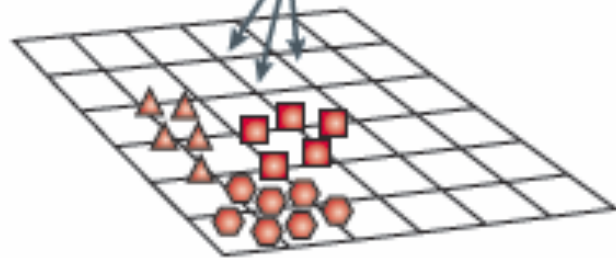
# Η νευρογένεση φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για τη διάκριση παρόμοιων ερεθισμάτων στο χρόνο...

**a** Without neurogenesis

Events:  →  → 



Memory space



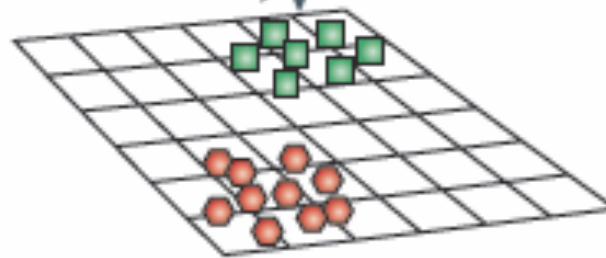
**b** With neurogenesis

Events:  →  → 

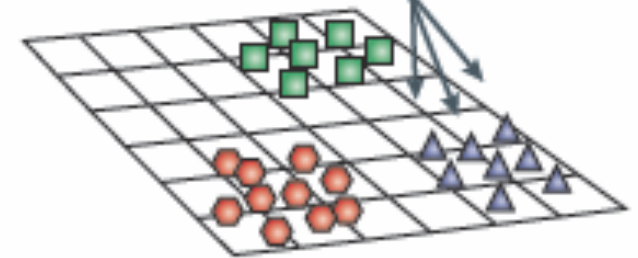


Time

Memory space



Memory space

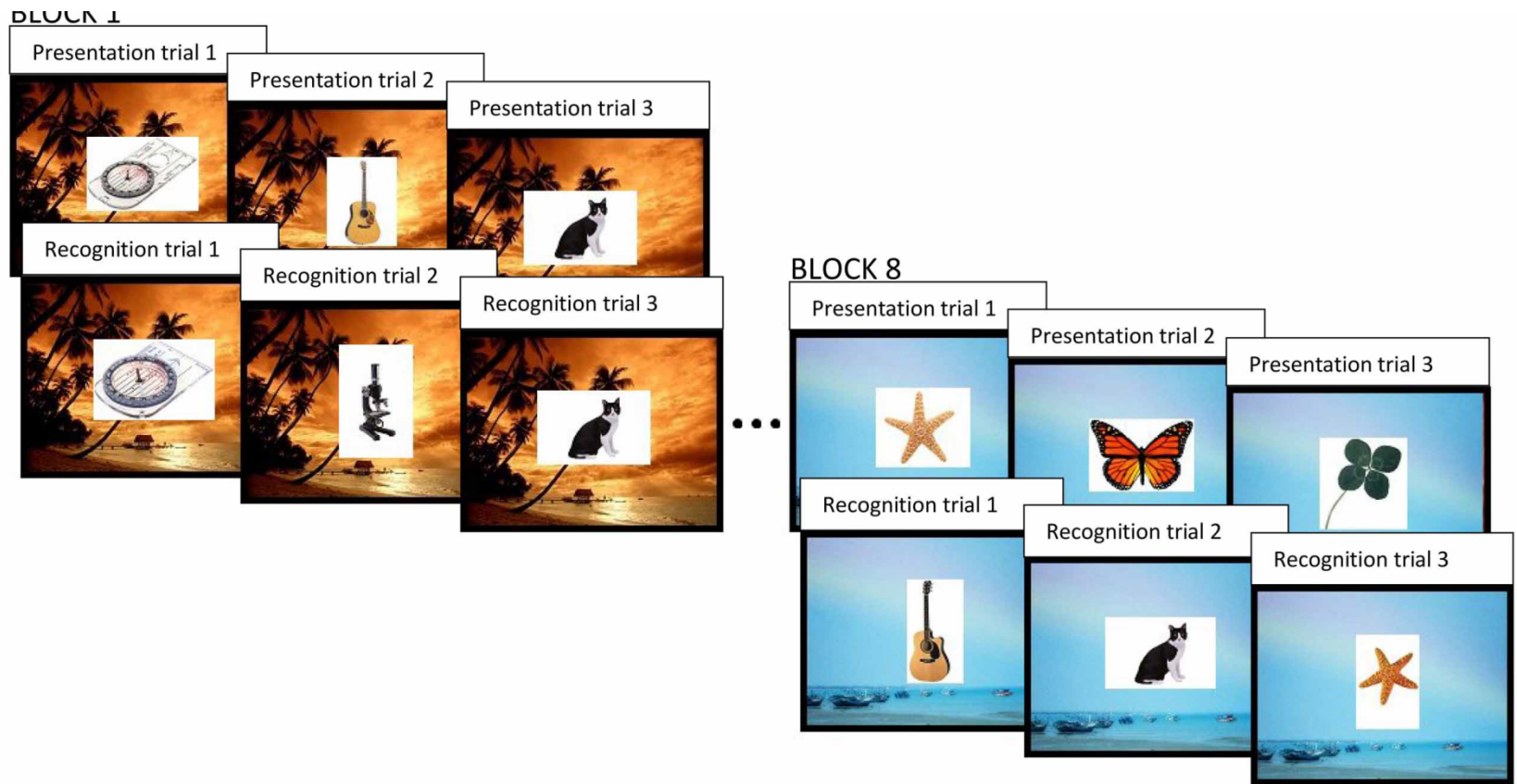


**Pattern separation** *Science* 2009, *Sahay et al*, *Nature*, 2012



# Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: opposing effects of aerobic exercise and depression

Nicolas Déry<sup>1</sup>, Malcolm Pilgrim<sup>1</sup>, Martin Gibala<sup>2</sup>, Jenna Gillen<sup>2</sup>, J. Martin Wojtowicz<sup>3</sup>, Glenda MacQueen<sup>4</sup> and Suzanna Becker<sup>1\*</sup>



# REVIEWS

## Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood

Christoph Anacker<sup>1</sup> and René Hen<sup>1-3</sup>

**a**

### High neurogenesis

#### Safe context

- Baseline HPA axis activity
- Baseline fear response
- Baseline anxiety, despair and anhedonia

Low stress response →

#### Stressful context

- ↑ HPA axis activity
- ↑ Fear response
- ↑ Anxiety, despair and anhedonia

Cognitive flexibility →

#### Safe context

- ↓ HPA axis activity
- ↓ Fear response
- ↓ Anxiety, despair and anhedonia

**b**

### Low neurogenesis

#### Safe context

- Baseline HPA axis activity
- Baseline fear response
- Baseline anxiety, despair and anhedonia

High stress response →

#### Stressful context

- ↑↑ HPA axis activity
- ↑↑ Fear response
- ↑↑ Anxiety, despair and anhedonia

~~Cognitive flexibility~~ →

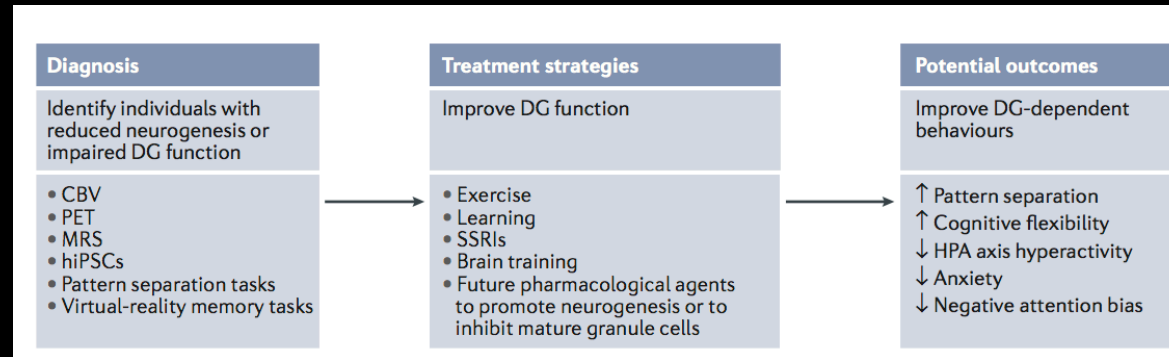
#### Safe context

- ↑↑ HPA axis activity
- ↑↑ Fear response
- ↑↑ Anxiety, despair and anhedonia



# Σημασία...

- **Νέοι στόχοι φαρμάκων** για διαταραχές στις οποίες εμφανίζεται εκφύλιση **γνωσιακών λειτουργιών**, π.χ. αυτισμός, αναπτυξιακές διαταραχές, άνοια, Alzheimer's, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια, αγχώδεις διαταραχές κ.α.
- **Πρόληψη**: διατροφή, συνήθειες, διαχείριση του stress, μάθηση, εμπλουτισμένο περιβάλλον, άσκηση





# Bibliography

---

- Tracey J. Shors. “Saving new brain cells”. *Scientific American*, 2009.
- Wei Deng, James B. Aimone and Fred H. Gage. “New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?” *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 339-350, 2010.
- Kaoru Inokuchil. “Adult neurogenesis and modulation of neural circuit function.” *Current Opinion in Neurobiology* 2011, 21:360–364.
- <http://www.functionalneurogenesis.com/blog/2010/01/a-list-of-studies-that-relate-adult-hippocampal-neurogenesis-to-behavior/>
- Anacker and Hen, *Nature Reviews Neuroscience*, 2017