



# Neuroquímica del estrés y su relación con la neurogénesis del hipocampo

Proyecto de investigación  
2016

Mi gran interés por las neurociencias ha impulsado este trabajo.

La parte teórica consta de tres bloques: el estrés a nivel neuroquímico, la relación del estrés con la depresión y finalmente la neurogénesis, cómo podemos estimularla o inhibirla, y cómo se ve influenciada por el estrés y la depresión.

La parte práctica, se subdivide en dos. La primera se basa en el análisis de los resultados de una investigación realizada en ratas que presentan síntomas de depresión, a las cuales se aplica un tratamiento que consiste en la neuroestimulación cerebral. Estos resultados me permiten confirmar la hipótesis inicial formulada: la estimulación eléctrica cerebral inhibe parte de los síntomas de la depresión.

La segunda parte, consiste en la difusión del concepto de neurogénesis, ya que a partir de un estudio de población, he comprobado la segunda hipótesis formulada: la sociedad desconoce la existencia de la neurogénesis y su importancia.

La finalidad de este trabajo es motivar a las personas para que adopten hábitos que favorezcan la creación de nuevas neuronas, comenzando por una difusión local, para ir creciendo hasta alcanzar una difusión a gran escala.

## ÍNDICE:

1.	Introducción.....	5
1.1.	Objetivos.....	6

### Parte teórica

2.	Estrés.....	8
2.1.	Tipos de estrés.....	8
2.2.	Respuesta al estrés.....	10
2.3.	Qué sucede cuando estamos sometidos al estrés.....	10
2.4.	Ciclo del estrés.....	12
2.5.	Trastornos relacionados con el estrés.....	13
3.	Depresión.....	14
3.1.	Cambios cerebrales desencadenados por el estrés y la depresión.....	15
3.2.	Optogenética: una mirada al futuro.....	16
4.	Neurogénesis.....	17
4.1.	El hipocampo.....	18
4.2.	Glucocorticoides y neurogénesis.....	18
4.3.	Reguladores positivos o negativos de la neurogénesis.....	19
4.4.	Depresión y neurogénesis.....	20
4.5.	Proceso de neurogénesis.....	20
4.6.	Descubrimiento de la neurogénesis.....	21
4.7.	Cómo se descubrió?.....	22

### Parte práctica

5.	Proyecto depresión.....	24
5.1.	Modelo animal.....	26
5.2.	Estudio realizado.....	28
5.3.	Cerebelo.....	29
5.4.	Metodología del estudio.....	31
5.5.	Protocolo analítico con <i>Image J</i> .....	32
5.6.	Resultados del estudio.....	37
5.7.	Interpretación de resultados.....	41

6.	Neurogénesis en relación con el Alzheimer.....	43
6.1.	Conocimiento actual de la neurogénesis.....	44
6.2.	Residencias geriátricas.....	45
6.3.	Propuesta de concienciación de buenos hábitos.....	47
7.	Conclusiones.....	57
7.1.	De la investigación.....	57
7.2.	Metodológicas.....	58
8.	Glosario.....	60
9.	Bibliografía.....	65
10.	Listado de imágenes.....	68
11.	Agradecimientos.....	73
12.	Anexos.....	75

## 1. INTRODUCCIÓN:

Todos nacemos con un promedio de 100.000.000.000 ( $10^{11}$ ) neuronas. Sin embargo, en la corteza cerebral vamos perdiendo una por segundo, unas 85.000 al día a lo largo de nuestra vida. Estos números son alarmantes, y sumado a determinados malos hábitos, son los que propician las abundantes enfermedades neurodegenerativas. Afortunadamente, las neuronas se pueden regenerar.

Hasta hace unos años, se creía que las neuronas eran las únicas células del cuerpo que no aumentaban en número desde que el cerebro acababa su formación. Un novedoso descubrimiento ha demostrado lo contrario. Este proceso se conoce como neurogénesis.

La investigación de la neurogénesis, nos abre muchas puertas, hasta ahora desconocidas. En un futuro no tan lejano, se dispondrá de tratamientos efectivos para algunas enfermedades neurodegenerativas.

Este trabajo analiza cómo las situaciones de estrés y la depresión, provocan la inhibición de la neurogénesis y qué recursos tenemos disponibles en nuestro día a día, para estimular la misma.

El trabajo, se divide en dos secciones: la primera, teórica, en la que se desarrolla la relación entre el estrés, la depresión y la neurogénesis.

La segunda, es la práctica, que a la vez se subdivide en otras dos.

Por un lado, una investigación en la que he tenido la oportunidad de colaborar, con Gemma Huguet, neurocientífica de la UdG, acerca de nuevos abordajes en el tratamiento de la depresión crónica basándose en la neuroestimulación. En este centro, he podido verificar la hipótesis, que establece que con el tratamiento antidepresivo estudiado, se pueden obtener beneficios en los síntomas de la depresión y así indirectamente estimular la neurogénesis.

La posibilidad de poder entrar en el mundo universitario, me ha permitido vislumbrar el cambio que va a tener mi vida en pocos meses.

Ha sido una experiencia en la cual he podido aprender mucho y ponerme en la piel del investigador, ayudándome a reformular mi futuro profesional.

Estoy muy agradecida a Gemma Huguet, con quien he estado trabajando, por brindarme esta oportunidad.

La segunda parte se basa en la difusión de la importancia que tienen determinadas conductas y hábitos en la estimulación de la neurogénesis, ya que la sociedad tiene un desconocimiento total acerca del tema.

Mediante charlas informativas a personas de la tercera edad en diferentes residencias geriátricas, he explicado cómo la estimulación de la neurogénesis puede ralentizar enfermedades como el Parkinson y Alzheimer.

El conocimiento actual de la neurogénesis aún es limitado, así como los factores que la estimulan o inhiben.

El estrés en cambio, es un tema muy estudiado, por eso he buscado un abordaje desde otro ángulo que permita ampliar los conceptos ya conocidos, como su relación con la depresión y la creación de nuevas neuronas.

La elección de este tema se debe a que siempre he encontrado que las Neurociencias son un campo fascinante y relevante del que desgraciadamente, lo que falta por conocer es mucho más de lo poco que se sabe. Por este motivo, al tener la oportunidad de hacer un trabajo de investigación profundo, me he decantado por este ámbito.

Este trabajo se ha realizado en tres etapas.

Inicialmente he contactado con diferentes hospitales o instituciones científicas con la finalidad de encontrar un laboratorio, para realizar la investigación correspondiente a mis prácticas.

La segunda etapa ha consistido en el análisis inmunohistoquímico de las neuronas c-fos positivas.

Para concluir, he realizado un trabajo de concienciación acerca de la neurogénesis.

### **1.1 Objetivos:**

- Estudiar las respuestas fisiológicas desencadenadas en nuestro organismo frente a un estímulo estresante.
- Observar las diversas consecuencias desencadenadas por estrés crónico y específicamente la depresión.
- Investigar acerca de la neurogénesis en el hipocampo y cómo el estrés o la depresión le afectan.
- Concienciar sobre la importancia de promover la neurogénesis.



Parte teórica

## 2. ESTRÉS:

El estrés por definición, es cualquier “experiencia emocional molesta que se acompaña de cambios bioquímicos, fisiológicos y conductuales predecibles”.<sup>1</sup>

El estrés desencadena un mecanismo de lucha o de huida. En las situaciones en las que ocurre un determinado evento, como un estímulo doloroso o emocional muy intenso, se produce una reacción generalizada en todo el organismo conocida como reacción de alarma o de estrés.

El organismo se pone en marcha para llevar a cabo una actividad muscular enérgica: aumenta la presión arterial, aumenta el flujo sanguíneo en los músculos activos y lo disminuye en los órganos innecesarios para una actividad rápida, aumenta la fuerza muscular y la actividad mental.<sup>2</sup>

Es un proceso en el cual las glándulas adrenales o suprarrenales, situadas encima de los riñones, se encargan de secretar hormonas<sup>3</sup>, que mantienen al organismo en un estado de alerta a través de la síntesis de corticosteroides\* (principalmente cortisol\*) y catecolaminas\* (principalmente adrenalina\* y noradrenalina\*).

### 2.1. Tipos de estrés:

Según su duración (tiempo o periodicidad):

- **Agudo:** puntual y por periodos de tiempo cortos.  
No tiene consecuencias en la salud por su limitada duración, pero produce síntomas como excitación, irritabilidad, pérdida o aumento del apetito, mal descanso nocturno, etc.  
Por ejemplo: un imprevisto desafortunado.

---

<sup>1</sup> definición de: BAUM, A. **Stress, Intrusive Imagery, and Chronic Distress**, Health Psychology, Vol. 6, 1990 (653-675).

<sup>2</sup> EUROPEAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY (ESA), **Fisiología aplicada a la Anestesiología**, CEEA, Madrid, 2012 (376).

<sup>3</sup> **Todas las palabras señaladas con \* están definidas en el glosario.**

- **Episódico:** prolongación del estrés agudo.  
Suele relacionarse con cambios emocionales e incapacidades psicológicas.  
Puede causar dolor de cabeza y/o espalda, hipertensión, dolor en el pecho, etc.  
Por ejemplo: un estudiante entre exámenes o un bombero en las emergencias.
- **Crónico:** prolongación del estrés episódico.  
Generalmente en individuos con personalidades negativas, perfeccionistas o ansiosas. Obliga a estar permanentemente en un estado de alarma.  
Puede llegar a causar problemas de salud, físicos, emocionales y reducción alarmante de la neurogénesis (producción de nuevas células del sistema nervioso central).  
Ejemplos: sanitarios de urgencias, controladores aéreos o servicios de seguridad.

Según sus características:

- **Eustrés:** también llamado estrés positivo. Corresponde al estrés agudo. Produce motivación y estimula la creatividad.
- **Distrés:** estrés negativo. Causado por la alteración de la rutina. Puede ser agudo, episódico o crónico.
- **Hiperestrés:** se produce en situaciones de alta exigencia en una actividad laboral o personal, más allá de lo que se puede gestionar.
- **Hipoestrés:** contrario de hiperestrés.  
Estado de absoluto aburrimiento y desmotivación. Se suele dar en personas inquietas y creativas que se ven sujetas a trabajos repetitivos.

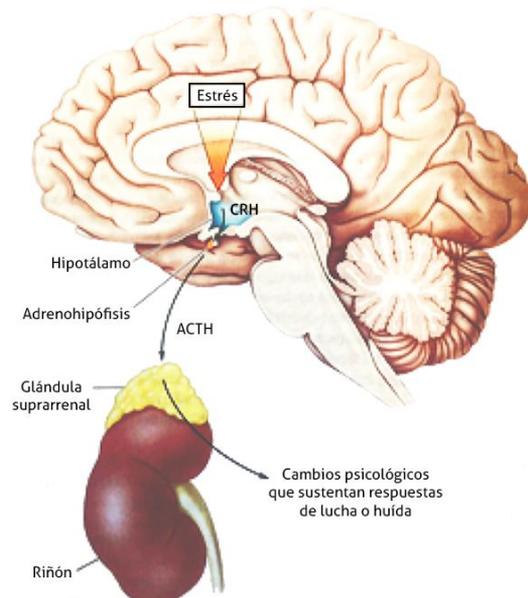
Mi trabajo se va a centrar en el **distrés crónico** y en sus consecuencias en la neurogénesis.

## 2.2. Respuesta al estrés:

La respuesta al estrés es la reacción de alarma coordinada frente a estímulos amenazantes.

Se caracteriza por:

- Aumento del estado de alerta y vigilancia.
- Activación del sistema nervioso simpático\* (sistema que media la respuesta al estrés).
- Conducta evasiva o de huida.



Representación neuroquímica del estrés.

## 2.3. Qué sucede cuando estamos sometidos al estrés?

El hipotálamo\* procesa la información que recibe y determina si un estímulo tiene características estresantes o no.

Si considera que el estímulo es estresante, se estimula la liberación de la hormona liberadora de corticotropina o CRF\* a la hipófisis\* o glándula pituitaria, encargada de secretar hormonas con la finalidad de mantener la homeostasis\*.

La hipófisis a su vez produce la liberación de adrenocorticotropina o ACTH\*, la cual estimula la secreción del cortisol\* en las glándulas adrenales o suprarrenales, preparando al organismo para superar dichos estímulos estresantes.

Finalmente, el cortisol entra al cerebro y se une a receptores, situados en el hipocampo\* (implicado en el aprendizaje y la memoria) y en la amígdala\* (implicada en el procesamiento del miedo y la ansiedad).

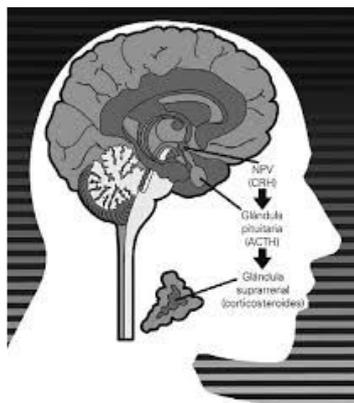
La entrada del cortisol en el hipocampo, inhibe la liberación de CRF, ejerciendo una retroalimentación negativa\* en el hipotálamo y asegurando que los niveles de cortisol se mantengan dentro de un rango, sin alcanzar valores excesivos.

En el caso de estrés crónico, los niveles de cortisol llegan a ser muy elevados y la activación de sus receptores se sostiene a lo largo del tiempo, produciendo una alteración en funcionamiento del hipocampo.

Las hormonas son menos eficaces y se empiezan a acumular en la circulación, generando un impacto negativo sobre la salud.

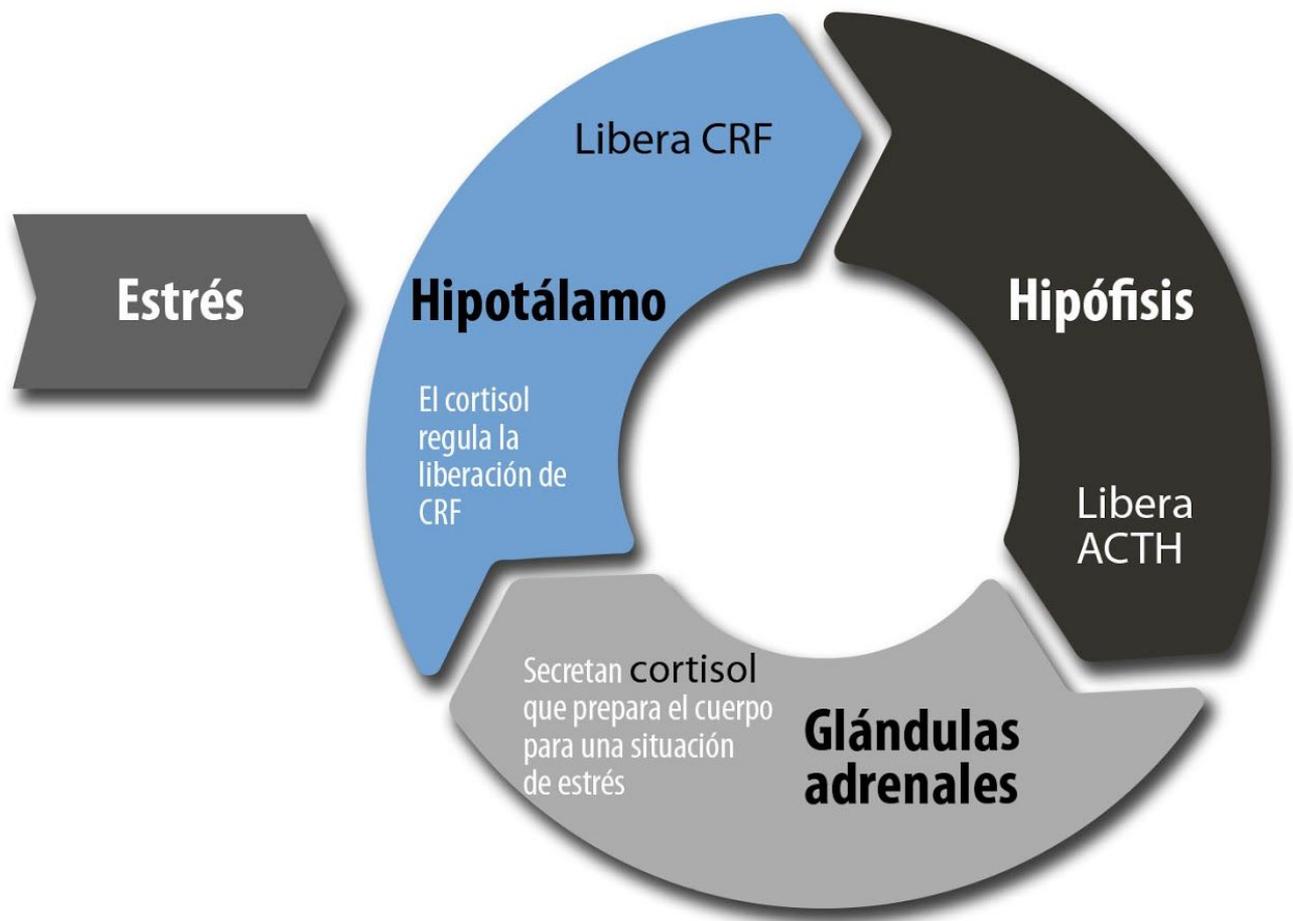
El eje hipotálamo-hipófisis interactúa con otras glándulas aparte de la suprarrenal, participando en la producción de hormonas reproductoras, de crecimiento y tiroideas\*.

Por eso, en situaciones de estrés, se alteran los otros sistemas hormonales que regulan el crecimiento, la reproducción, el metabolismo y el sistema inmunológico.



Representación de CRH, ACTH y las glándulas suprarrenales.

## 2.4. Ciclo del estrés:



## 2.5. Trastornos relacionados con el estrés:

Al estar sometidos al estrés de forma crónica se produce un cuadro de ansiedad, seguido por una respuesta paradójica llamada “indefensión aprendida”, en la cual los individuos pierden toda motivación, dando lugar a uno de los trastornos más característicos del estrés crónico que es la depresión severa.

Los síntomas de la depresión son: ansiedad, pérdida de apetito, pérdida de la libido, aumento de la frecuencia cardiaca y presión arterial y niveles altos de colesterol y triglicéridos\*.

Los sujetos en estas condiciones tienden a producir niveles más elevados de CRF.

No obstante, en lugar de producir grandes cantidades de ACTH en respuesta a la liberación de CRF, los individuos con depresión, producen pequeñas cantidades de ACTH, en parte debido a que el hipocampo se ha vuelto menos sensible a las altas cantidades de CRF.

Para disminuir la producción de CRF, se producen altos niveles de cortisol.<sup>4</sup>



El estrés crónico puede derivar en una depresión severa.

---

<sup>4</sup> FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA (FECYT), **Viaje al universo neuronal**, Madrid, 2007, (46,47,48)

### 3. DEPRESIÓN:

La depresión es un síndrome caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas, a veces acompañado de trastornos neurovegetativos\* (dolores generalizados, insomnio, mareos, vértigo, etc) .

Es una enfermedad compleja que afecta del 17 al 20% de la población mundial.

Es la quinta causa de discapacidad en todo el mundo y aproximadamente el 4% del total de las enfermedades.

Se caracteriza por una importante alteración del humor, con episodios que pueden durar varias semanas o meses.

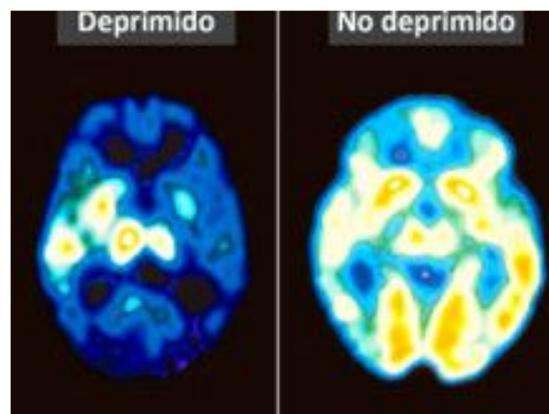
Los individuos sufren una pérdida de interés en todo e incapacidad por experimentar placer, con sentimientos de infravaloración y culpa, pérdida del apetito, del sueño y del deseo sexual.

Está muy relacionada con el estrés, ya que a nivel neurológico sus reacciones son las mismas. En la vida diaria los estímulos que pueden generar la depresión son multifactoriales, todos ellos tienen como denominador común el ser estresores, con el añadido de tener un valor afectivo sólo para el individuo.

En otras palabras, el estrés es un factor importante para que el estado depresivo se genere.

Cada año, casi un millón de personas se quitan la vida a causa de la depresión, lo que supone una tasa de mortalidad global de 16 por 100 000, o una muerte cada 40 segundos.<sup>5</sup>

Por estos motivos, la depresión debe ser tratada como una enfermedad grave y en su abordaje se debe tener en cuenta el estrés que la genera.



Estudios de imagen que comparan los cambios a nivel cerebral en individuos con depresión.

<sup>5</sup> [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/es/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/es/)

### 3.1. Cambios cerebrales desencadenados por el estrés y la depresión:

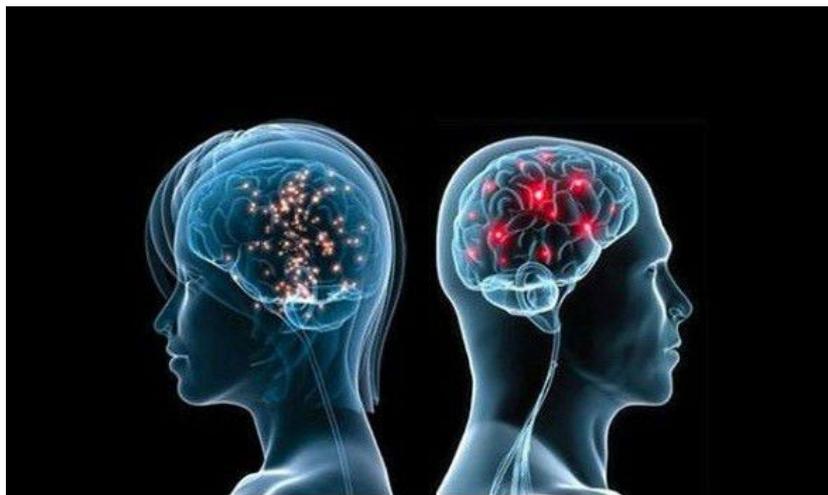
Las regiones cerebrales más afectadas por las alteraciones asociadas a la depresión son la corteza prefrontal\*, la amígdala y el hipocampo, zonas que juegan un papel crucial en las emociones, la memoria y el aprendizaje.

Los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar como consecuencia del estrés y/o la depresión grave, son la reducción en volumen, tamaño y densidad neuronal, junto con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa. <sup>6</sup>

Se ha registrado una menor densidad de las células gliales de soporte\*, consideradas fundamentales en la comunicación entre las neuronas, lo cual es especialmente relevante en la disminución del volumen de la corteza prefrontal y del hipocampo y que podría explicar algunos de los cambios emocionales que se observan en sujetos con depresión.

La activación del circuito hipotálamo-hipófisis-glándula por estrés, altera funciones del metabolismo y la inmunidad, así como modifica el funcionamiento cerebral, regulando la supervivencia neuronal, la neurogénesis, el tamaño de estructuras complejas como el hipocampo, la adquisición de recuerdos y la evaluación emocional de vivencias.

Enfocaré mi trabajo en la influencia del estrés y la depresión, sobre la neurogénesis.



El estrés y la depresión desencadenan cambios cerebrales.

---

<sup>6</sup><http://www.monografias.com/trabajos65/estres-depresion-neurogenesis-cerebro/estres-depresion-neurogenesis-cerebro2.shtml>

### 3.2. Optogenética: una mirada al futuro:

La optogenética será la nueva revolución neurocientífica según una publicación en *The Journal of Neuroscience*.<sup>7</sup>

Es una nueva técnica que permite activar y desactivar neuronas a distancia.

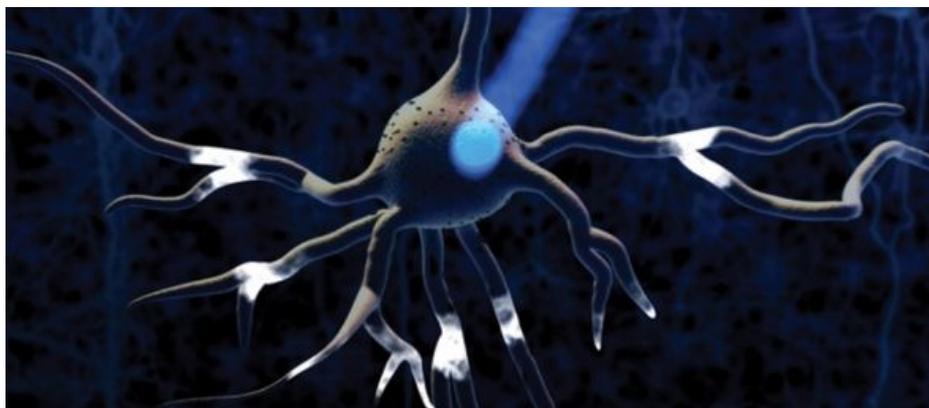
Hasta ahora las enfermedades neurodegenerativas han sido tratadas con tratamientos farmacológicos o con neuroestimulación. Estas técnicas comparten dos problemas: no curan la enfermedad y no es posible controlarlas de forma precisa.

La optogenética da una nueva perspectiva a estos tratamientos. La idea consiste en conseguir que las neuronas se activen cuando se encuentran iluminadas. Para ello hay que transmitir a las células de nuestro cerebro una proteína que existe en determinadas algas capaces de convertir la luz en electricidad. Esto permitiría activar o desactivar determinadas células a distancia sin dañar a las que las rodean.

El problema de este tratamiento es que los conocimientos neuronales actuales son muy limitados y no se sabe exactamente en qué neuronas se podría aplicar esta técnica.

En un futuro, se podrían llegar a curar las enfermedades neurodegenerativas activando o desactivando específicamente, las neuronas implicadas en estas.

Este tratamiento está en investigación y nunca se ha probado en seres humanos pero los científicos son muy positivos respecto a sus resultados y aplicaciones futuras.



Optogenética.

---

<sup>7</sup> DEISSEROTH K.; FENG G.; MAJEWSKA A.; MIESENBOCK G.; TING A.; SCHNITZER M., **Next-Generation Optical Technologies for Illuminating Genetically Targeted Brain Circuits**, *The Journal of Neuroscience*, PMC, (2010).

## 4. NEUROGÉNESIS:

Ramón y Cajal, el padre de la neurociencia, y ganador del premio Nobel de Medicina en 1906, señaló que entre los mamíferos, incluyendo al hombre, *no hemos visto nunca un solo caso de división neuronal*.

A partir de entonces, esas observaciones se convirtieron en casi un dogma de fe.

Hoy sabemos por el contrario, que en determinadas áreas del cerebro cuyas neuronas tienen que ver con procesos de aprendizaje y la memoria.

Aunque esto no se supo hasta 1998, las neuronas que siguen un ciclo de vida y muerte, dependen de los estilos de vida de cada persona.

A la capacidad de generar nuevas neuronas de manera continua, se le llama neurogénesis. Rompiendo el anterior dogma, se ha descubierto que las neuronas son las células más fuertes y resistentes del organismo.<sup>8</sup>

La neurogénesis, desafortunadamente, solo se genera en determinadas regiones cerebrales: el hipocampo y la zona subventricular.

Producimos aproximadamente de 1000 a 2000 neuronas nuevas cada día. Quizás parezca que eso no es mucho comparado con las miles de millones que tenemos, pero al cumplir los 50 años, habremos cambiado todas las neuronas con las que nacimos.



La regeneración de neuronas llamada neurogénesis.

---

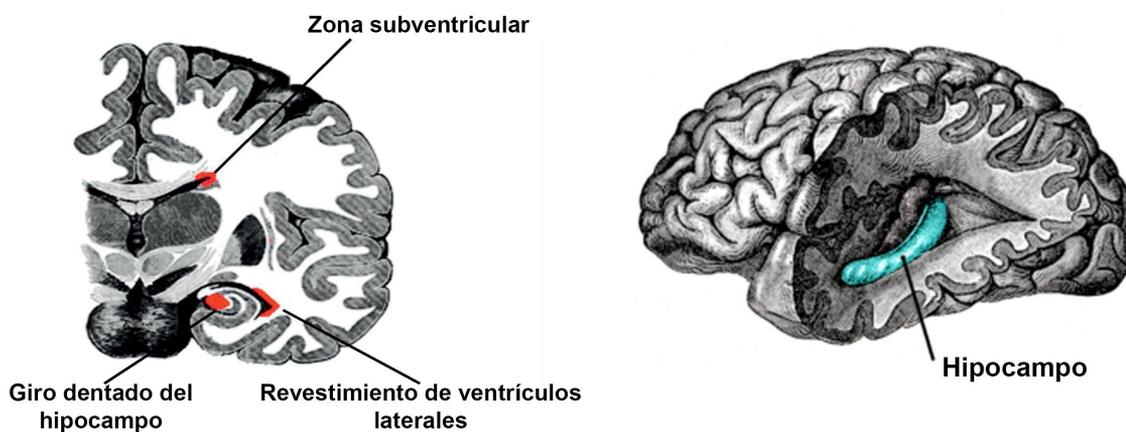
<sup>8</sup> MORA, Francisco, **El científico curioso**, Temas de hoy, Madrid, 2008, (87)

#### 4.1. El hipocampo:

El hipocampo es una estructura gris situada en la parte medial del cerebro que tiene gran importancia para el aprendizaje, la memoria, el humor y las emociones.

Esta estructura ayuda a crear un microambiente adecuado para regular la proliferación, migración y diferenciación de nuevas neuronas.

Si anulamos la capacidad del cerebro adulto de producir nuevas neuronas en el hipocampo, entonces bloqueamos ciertas capacidades de la memoria.



Localización del hipocampo dentro del cerebro.

#### 4.2. Glucocorticoides y neurogénesis:

La neurogénesis en cerebros ya desarrollados, está estrechamente relacionada (al menos en la rata) con los niveles de glucocorticoides, hormonas relacionadas con el estrés.

Lo curioso es que si a un individuo adulto se le reducen los niveles de glucocorticoides, su cerebro producirá tantas neuronas nuevas como un cerebro joven.

Por eso es tan importante el hecho de reducir el estrés crónico.

### 4.3. Reguladores positivos o negativos de la neurogénesis:

Existen determinados reguladores que estimulan la neurogénesis:

- Aprendizaje.
- Ejercicio físico (especialmente la actividad aeróbica).
- Interacción social.
- Actividad sexual.
- Comida crujiente (sube los niveles de dopamina\*, un neurotransmisor\* asociado con las experiencias placenteras).
- Restricción calórica (mejora la memoria).
- Consumo de flavonoides\* presentes en el chocolate negro y los arándanos.
- Consumo de ácidos grasos omega-3L presentes en pescados grasos, como el salmón (ayudan a disminuir los síntomas de depresión).
- Vino tinto (promueve la supervivencia de nuevas neuronas).
- Ayuno alternativo.
- Espaciar los horarios de las comidas.

Por contrario, los reguladores que inhiben la neurogénesis:

- Drogas.
- Alcohol.
- Deprivación de sueño.
- Dieta rica en grasas altamente saturadas (acelera los síntomas de la depresión).
- Hormonas tipo glucocorticoides relacionadas con el estrés<sup>9</sup>.

Los efectos de la dieta sobre la neurogénesis no dependen solo de lo que se come, sino también de cuándo y cuánto se come, y de la textura de la comida.

---

<sup>9</sup> FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA (FECYT), **Viaje al universo neuronal**, Madrid, 2007, (66)

#### 4.4. Depresión y neurogénesis:

Se ha observado que los individuos con depresión presentan una disminución del volumen del hipocampo y de otras regiones cerebrales como la corteza cerebral y la amígdala, lo que genera la hipótesis de que la depresión puede generar descensos en los niveles de factores neurotróficos.\*

Una disminución de la neurogénesis, al estar asociada con la respuesta al estrés, puede tener un papel importante en la fisiopatología de la depresión. Esto se ve apoyado por el hecho de que la mayoría de los antidepresivos, estimulan la neurogénesis hipocampal, en el periodo de tiempo que corresponde con el momento en que aparecen sus efectos terapéuticos.

Es decir, los individuos con depresión tienen un nivel inferior de neurogénesis, pero al administrar antidepresivos, aumenta la producción de neuronas y disminuyen los síntomas de depresión. Se establece así, un vínculo entre neurogénesis y depresión.

La neurogénesis es el objetivo primordial si queremos mejorar la memoria o el ánimo o incluso, prevenir el deterioro asociado al envejecimiento o asociado al estrés.<sup>10</sup>

#### 4.5. Proceso de neurogénesis:

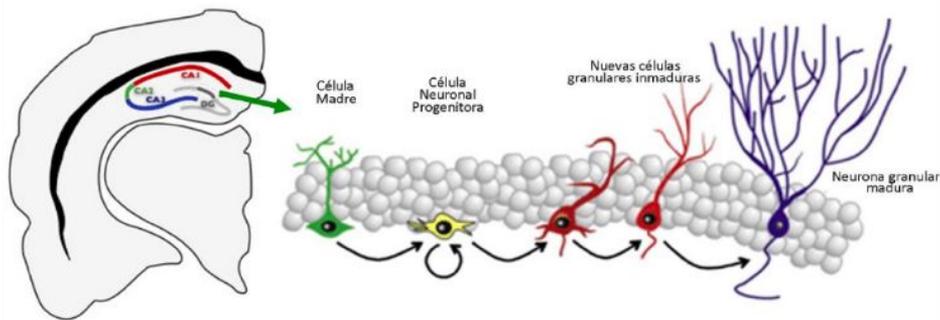
La creación de neuronas tiene 5 partes:

1. Proliferación: dura aproximadamente 25 horas en las cuales los precursores neuronales localizados en el interior del hipocampo, propagan y expanden sus terminaciones por mitosis\* y originan diversos neuroblastos\*.
2. Diferenciación: los neuroblastos ya originados, en los siguientes 4 días se diferencian en neuronas inmaduras. La diferencia entre neuroblasto y neurona inmadura es que los primeros pueden seguir dividiéndose por mitosis y las neuronas no.
3. Migración: las neuronas inmaduras migran una corta distancia hasta una capa más interna del cerebro.
4. Extensión de las neuronas: durante un período de entre 4 y 10 días después de la división celular, las neuronas inmaduras forman sus prolongaciones que irán creciendo durante dos semanas en un proceso de maduración.

---

<sup>10</sup>[https://www.ted.com/talks/sandrine\\_thuret\\_you\\_can\\_grow\\_new\\_brain\\_cells\\_here\\_s\\_how?language=es](https://www.ted.com/talks/sandrine_thuret_you_can_grow_new_brain_cells_here_s_how?language=es)

5. Integración sináptica: el proceso de maduración finaliza cuando las nuevas neuronas son capaces de recibir y emitir impulsos sinápticos.



Proliferación neuronal.

#### 4.6. Descubrimiento de la neurogénesis:

A partir de provocar apoplejías\* y daños cerebrales consecutivos, Bryan Kolb, neurocientífico de la Universidad de Lethbridge (Canadá), demostró en 2006, la neurogénesis. Él y su grupo de trabajo suministraron el factor de crecimiento a las ratas, y observaron que sus cerebros no sólo producían nuevas neuronas, sino que las usaban para reparar los daños físicos y funcionales causados por las apoplejías.

También descubrieron que dos semanas después de la lesión, las nuevas neuronas migran a la zona dañada y si se las estimula adecuadamente, empiezan a funcionar y ayudan al cerebro a recuperar funciones.

El experimento de Kolb, subraya la importancia de la rehabilitación en los casos de lesión cerebral. Los investigadores ahora pretenden determinar si la estimulación que proporciona la rehabilitación, podría aumentar la producción de neuronas nuevas y acelerar la recuperación.<sup>11</sup>



Estimulación neuronal y neurogénesis.

<sup>11</sup> <http://cerebroniad.blogspot.com.es/2014/12/investigacion-sobre-la-regeneracion.html>

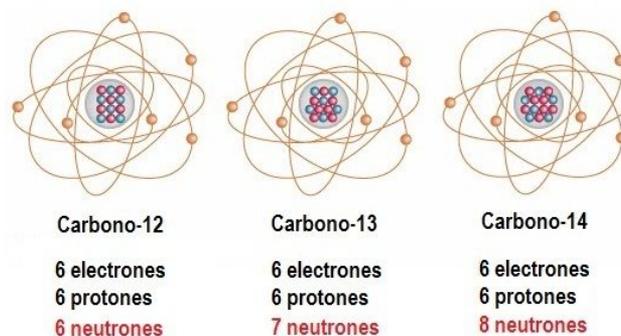
#### 4.7. Cómo se descubrió?

En comparación con peces, ranas, reptiles y aves, algunas de las cuales pueden regenerar estructuras enteras del cerebro, el ser humano no tiene capacidad para reconstituir la totalidad de sus neuronas.

En un estudio del Instituto Karolinska de Estocolmo, publicado en la revista *Cell* en junio 2013, investigadores midieron en el cerebro humano la concentración de carbono-14 y demostraron que se crean nuevas neuronas en el cerebro humano adulto.

Los dos tipos de carbono, el carbono-12 y el carbono-14 (isótopo\*), presentes en el medio, se integran naturalmente en el ADN durante la división celular, es decir, están presentes en todas las nuevas células. La velocidad de desintegración del isótopo se conoce, así que los científicos pueden calcular exactamente cuándo nacieron las células. De esta manera se puede saber el tiempo aproximado de vida que tiene la neurona.

Así fue como se descubrió que el cerebro produce hasta 2000 nuevas neuronas al día, una velocidad que genera la suposición de que todas las neuronas que mueren son reemplazadas por nuevas a lo largo de nuestra vida. Desafortunadamente, la degeneración avanza más rápido que esta neurogénesis, pero si se la pudiese regular e incentivar se podría llegar a revertir este hecho.



Isótopos del carbono



Parte práctica

He tenido la oportunidad de trabajar con la Dra. Gemma Huguet, una neurocientífica del Departamento de Biología de la UdG.

Es la responsable del Área de Conocimiento de Biología Celular, que pertenece al grupo de Investigación en Neurobiología Celular y Molecular, el cual, tiene publicaciones en revistas científicas como *Neuroscience*, *Genes*, *Brain and Behavior* y *Brain Research*.

Actualmente, este grupo tiene dos líneas de investigación: el estudio de los cambios celulares y moleculares producidos por la autoestimulación intracraneal y el estudio de los cambios celulares y moleculares inducidos por estimulación intracraneal profunda.

En esta última investigación he participado y estudiado, cómo afecta la depresión al cerebelo de una rata y si estos cambios varían con estimulaciones eléctricas.

## 5. PROYECTO DEPRESIÓN:

El objetivo del proyecto es el estudio de los cambios celulares y moleculares inducidos por la estimulación eléctrica intracraneal profunda (DBS, deep brain stimulation) y consiste en la implantación de un dispositivo, que envía impulsos eléctricos a puntos específicos del cerebro. Se investiga si generando una estimulación sobre determinados puntos seleccionados, se puede reactivar una zona que evite o inhiba la depresión.

La hipótesis de este estudio, es que con ayuda de la DBS se pueden disminuir los efectos neuroquímicos de la depresión y el estrés, ayudando a controlar o mejorar los síntomas de la depresión.

La DBS utiliza un dispositivo implantado quirúrgicamente llamado neuroestimulador, el cual tiene un mecanismo similar a un marcapasos cardíaco. Su función es realizar estimulaciones eléctricas en áreas específicas del cerebro para bloquear las señales nerviosas anormales que generan las enfermedades neurológicas.<sup>12</sup>



Individuo con DBS implantable.

---

<sup>12</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=kaThzeghWnM>

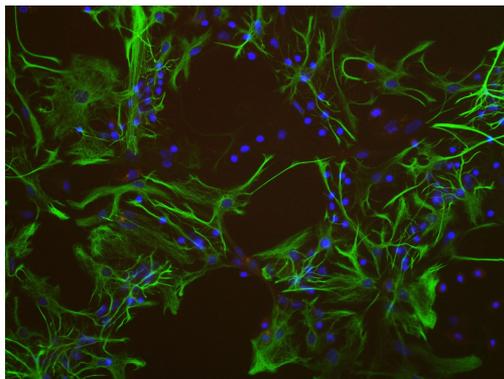
Esta técnica se está implantando en pacientes con enfermedad de Parkinson y se comienza a investigar en enfermos con depresión, estimulando áreas relacionadas con la motivación, aunque su uso no es tan frecuente.

También se está estudiando utilizar esta técnica en pacientes con enfermedad de Alzheimer, para estimular zonas relacionadas con la memoria, pero de momento solo son investigaciones.

La DBS no resuelve las enfermedades neurológicas, solamente contribuye a reducir sus síntomas. Generalmente se necesitará complementar el tratamiento con fármacos.

La gran ventaja que tiene la estimulación cerebral, es que sus efectos son reversibles y no crea ninguna lesión en el tejido cerebral, por eso sus investigaciones avanzan a un ritmo mayor que otras técnicas neurológicas.

Para poder observar en el microscopio si las neuronas se han estimulado con la DBS utilizamos una técnica de inmunomarcaje. La que se utiliza en este caso es el análisis de inmunomarcaje con c-fos.

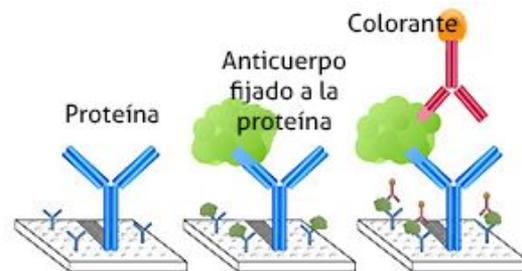


C-fos.

El c-fos es un factor de transcripción\* que se suele secretar cuando las neuronas superan su actividad normal. Este factor, es una proteína que interactúa con el ADN y ayuda a la síntesis de otras proteínas que necesita la célula.

Es posible visualizar el c-fos por marcaje inmunohistoquímico, técnica que se basa en la creación de anticuerpos contra una proteína y en la marcación de estos mismos.

Es decir, para el estudio de una proteína, se la introduce en un organismo. Este no la reconoce como propia, ya que no lo es, y genera anticuerpos contra esa proteína. Al estudiar su suero, este será rico en anticuerpos contra la proteína estudiada.



1. Proteína
2. Reacción anticuerpo con proteína
3. Coloración del anticuerpo.

Técnica de inmunomarcaje.

Los anticuerpos a través de una reacción química se pueden marcar y hacer visibles. De esta forma, se obtienen anticuerpos específicos para el factor de transcripción c-fos, y por tanto cuando se ponen sobre el tejido cerebral que se está estudiando, se pueden observar con el microscopio y localizar esta proteína. La cantidad de núcleos marcados con c-fos nos indicarán si una zona se ha activado más o menos.

Resumiendo, se inserta una proteína en un organismo que no la tenga. Éste crea anticuerpos contra la proteína. El suero del organismo es rico en anticuerpos contra la proteína que podemos teñir. Cuando la actividad cerebral supera la actividad normal se libera la proteína que podemos detectar con los anticuerpos teñidos.

### 5.1. Modelo animal:

El objetivo del estudio en el que he participado, consiste en la aplicación de la DBS en ratas sometidas a CMS (chronic mild stress, estrés crónico).

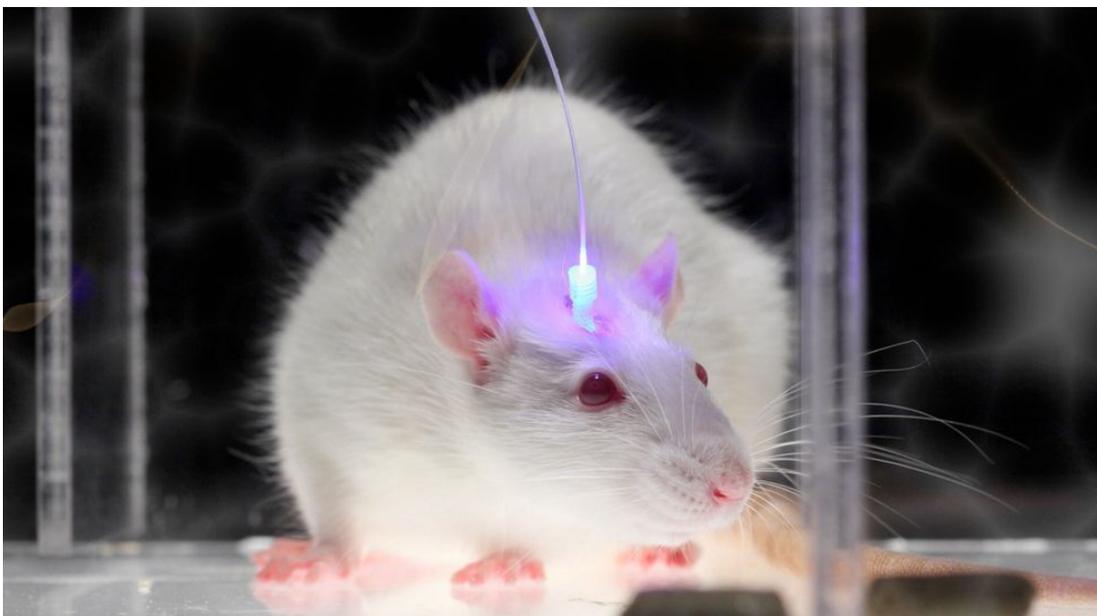
Se aplica en ciertas zonas cerebrales, implicadas en el circuito de recompensa y placer, para averiguar si tiene efectos antidepresivos.

Estos experimentos utilizan ratas, ya que son una especie pequeña, manejable y tranquila, con un período de gestación de sólo 20 días y además su genoma es muy parecido al humano, especialmente su sistema inmunitario.

El CMS es un modelo de depresión que tal y como se ha demostrado recientemente, provoca cambios a nivel neuroquímico, neuroinmunológico\*, neuroendocrinológico\* y de comportamiento en roedores, similares a los que experimenta una persona deprimida.<sup>13</sup>

Para poder reproducir el modelo de CMS, los animales son expuestos a una serie de factores estresantes, leves e impredecibles, como por ejemplo: períodos de privación de comida y agua, pequeñas reducciones de temperatura, cambios de compañeros de jaula, restricción del descanso nocturno, etc.

Esto se lleva a cabo durante al menos 2 semanas.



Rata con electrodo de DBS.

Posteriormente, se valora el grado de depresión, dándoles la oportunidad de salir de la jaula.

Las ratas habitualmente son muy miedosas pero a la vez muy curiosas, por lo cual generalmente acaban por salir de la jaula si se encuentra abierta. Sin embargo, en el caso de depresión prefieren permanecer encerradas.

También se analiza el grado de CMS, valorando la ingesta de glucosa. A las ratas les gusta el azúcar, pero cuando están deprimidas, les resulta indiferente.

Con estas conductas se puede medir el grado de depresión en las ratas.

---

<sup>13</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037678>

Las ventajas de este modelo son su buena validez predictiva (los cambios de comportamiento son revertidos por el tratamiento con una amplia variedad de antidepresivos), la validez aparente (casi todos los síntomas demostrables de la depresión se han reproducido), y validez de sus resultados (CMS provoca una disminución en la capacidad de respuesta a las recompensas).

Sin embargo, hay una dificultad práctica común en la realización de experimentos CMS y es que las ratas necesitan constante cuidado, supervisión, requieren espacio y estos experimentos suelen ser de larga duración.<sup>14</sup>



Rata con electrodo de DBS.

## 5.2. Estudio realizado:

Este estudio se realizó en diferentes áreas del cerebelo, ya que la hipótesis del proyecto es ver si el cerebelo está implicado en la depresión y si los tratamientos antidepresivos con DBS tiene efectos en él.

Las zonas estudiadas fueron :

- **Ventromedial Prefrontal Córtex (vmPFC):** involucrado en la toma de decisiones y regulación de las emociones.
- **Nucleus Accumbens (Nac):** involucrado en el sistema de recompensa y esfuerzo.
- **Lateral Habenula (LHb):** procesa el dolor y los ciclos de sueño-vigilia.
- **Córtex Cingulado anterior (AntCg):** interviene en la detección de errores y seguimiento de conflictos.

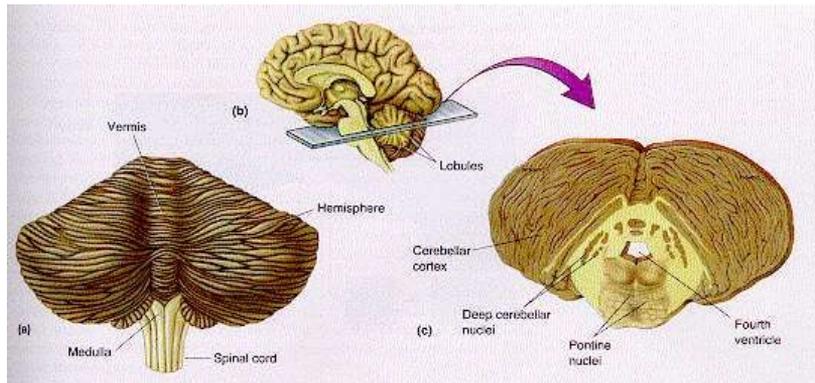
---

<sup>14</sup> <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004326>

La estimulación en todas estas regiones mostraron diferentes efectos antidepresivos excepto sobre el Córtex Cingulado anterior (AntCg).

Todas estas zonas forman parte de los núcleos cerebelosos profundos (cerca del tronco del encéfalo).

En este trabajo he analizado la estimulación sobre vmPFC y LHb.



Núcleos cerebelosos profundos (deep cerebellar nuclei).

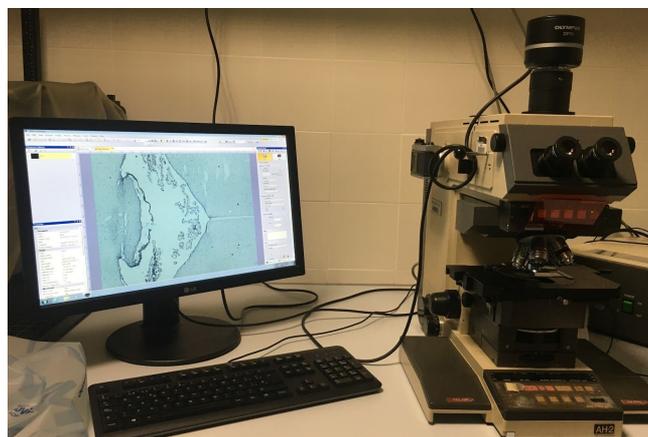
### 5.3. El cerebelo

El cerebelo participa en la coordinación de movimientos.

Es el encargado de calcular en tiempo real si la orden cerebral y el movimiento muscular se efectúan tal y como debe ser.

Coordina que al empujar un objeto, se realice con la fuerza necesaria, ni más, ni menos de la indicada por el cerebro.

Pero la novedad neurológica de esta región, es que también ajusta los sentimientos y las emociones.

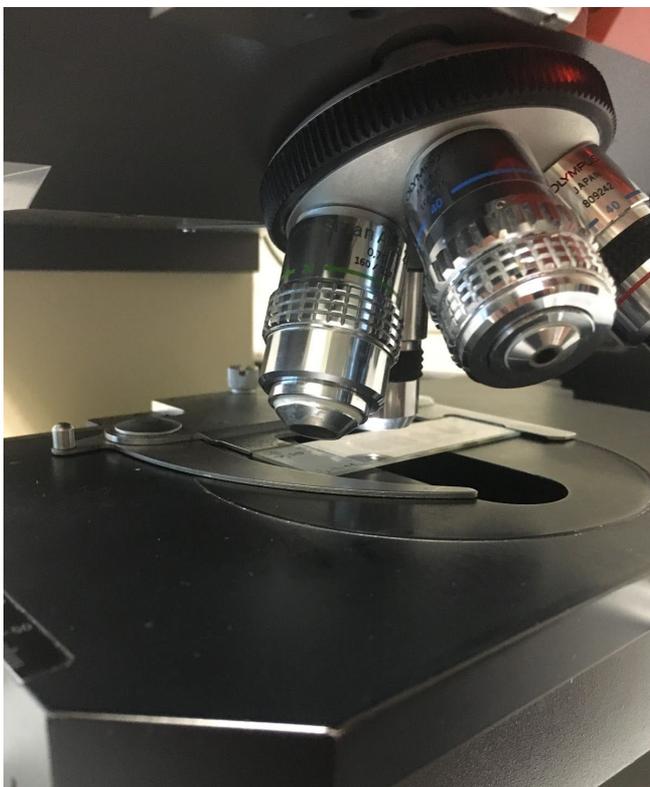


Observación con microscopio y ordenador de un fragmento de cerebelo de rata.

Para el análisis del inmunomarcaje a partir de las fotografías hechas con un microscopio de campo claro del cerebelo, se utiliza un programa informático de procesamiento de imagen digital llamado *Image J*.

De este modo, se puede estudiar la expresión de c-fos en los núcleos cerebrales profundos, en ratas con CMS, después de un tratamiento antidepresivo con DBS.

Durante el estudio, se fotografían capas de tejido del cerebelo de ratas con CMS, con la finalidad de encontrar el c-fos, para poder cuantificar los núcleos de neuronas que se han activado en los roedores con depresión.



Microscopio de campo claro.



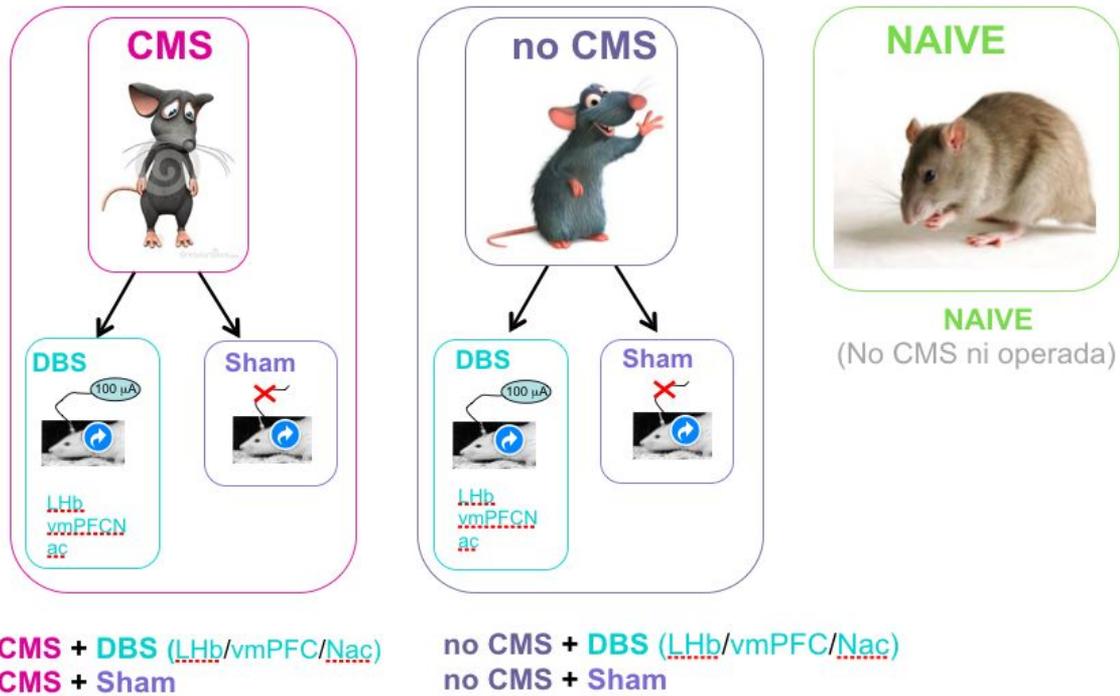
Cerebelo de rata.



Experimentación con ratas.

#### 5.4. Metodología del estudio:

El objeto de estudio fueron 5 grupos de individuos tratados de modo distinto:



- Ratas con CMS a las que se les estimulaba el cerebelo con DBS.
- Ratas con CMS a las que no se les estimulaba el cerebelo con DBS (Sham)\*.
- Ratas sin CMS a las que se les estimulaba el cerebelo con DBS.
- Ratas sin CMS a las que no se les estimulaba el cerebelo con DBS (Sham).
- Ratas Naive\*.



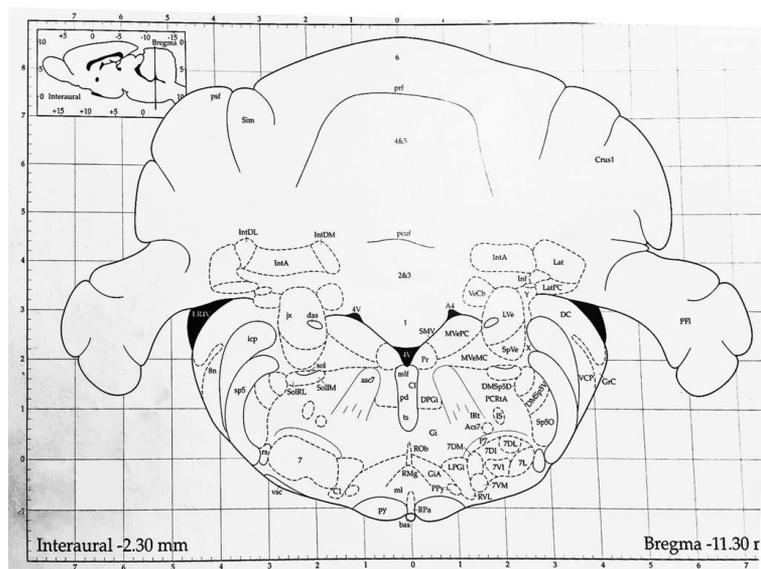
Observación de ratas.

## 5.5. Protocolo analítico con *Image J*:

Instalamos en el programa una macro\* ya diseñada, que en diferentes pasos va retocando o modificando la imagen, para cambiar su escala de grises, extraer el fondo, etc.

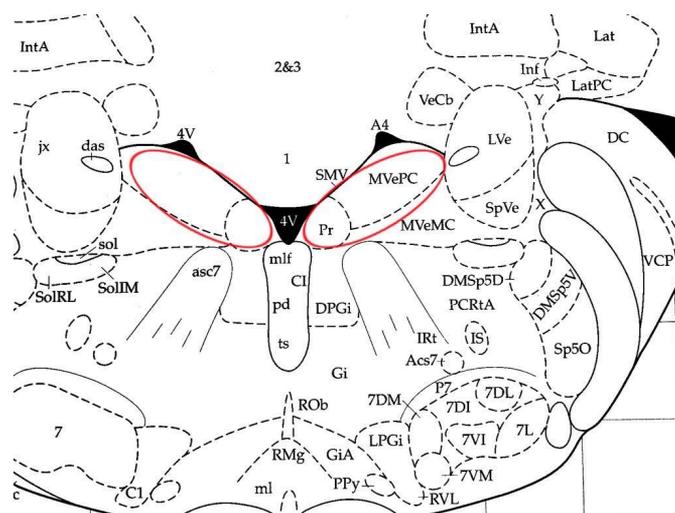
Se obtiene una imagen donde solo se ven los núcleos neuronales activados y las diferentes partes del cerebelo.

La parte del cerebelo analizada se encuentra en el Bregma -11.30\*:



Cerebelo Bregma -11.30.

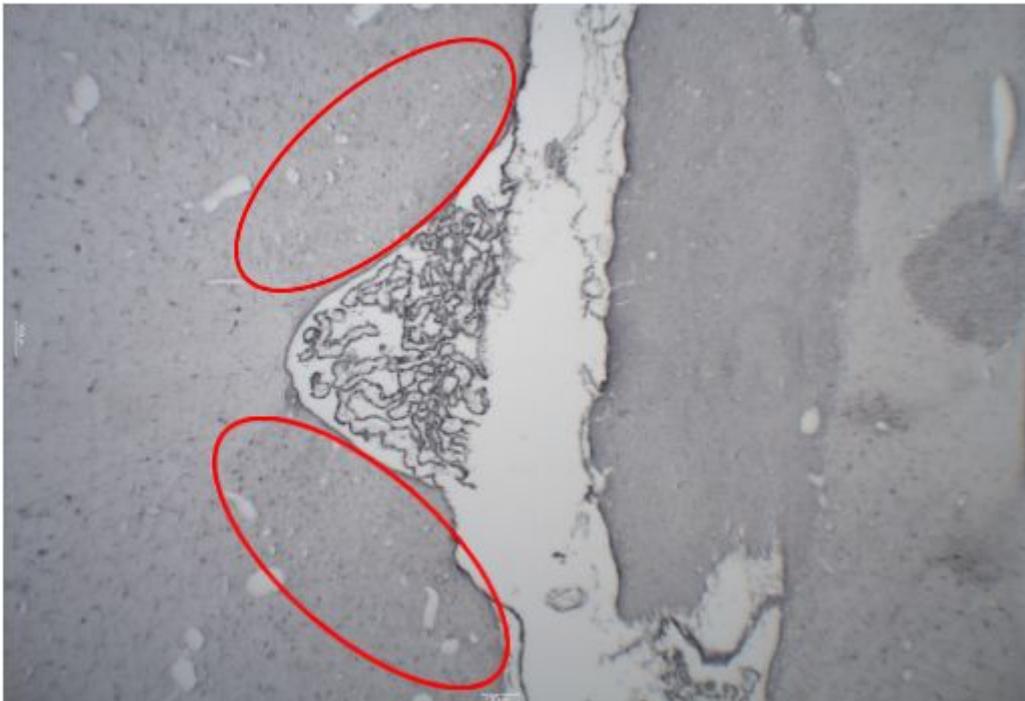
Esta es la zona estudiada:



Cerebelo Bregma -11.30 ampliado<sup>15</sup>.

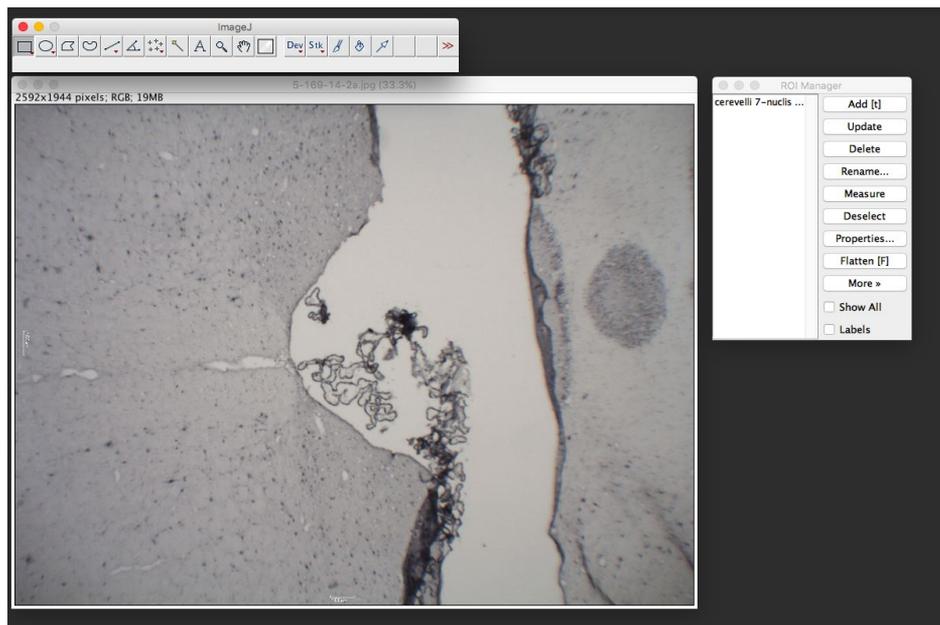
<sup>15</sup> PAXINOS, George / WATSON, Charles, **The rat brain in stereotaxic coordinates 4th edition**, Academic Press, 1998, (figure 65).

La única diferencia es que las fotografías están rotadas 90° para facilitar su lectura.

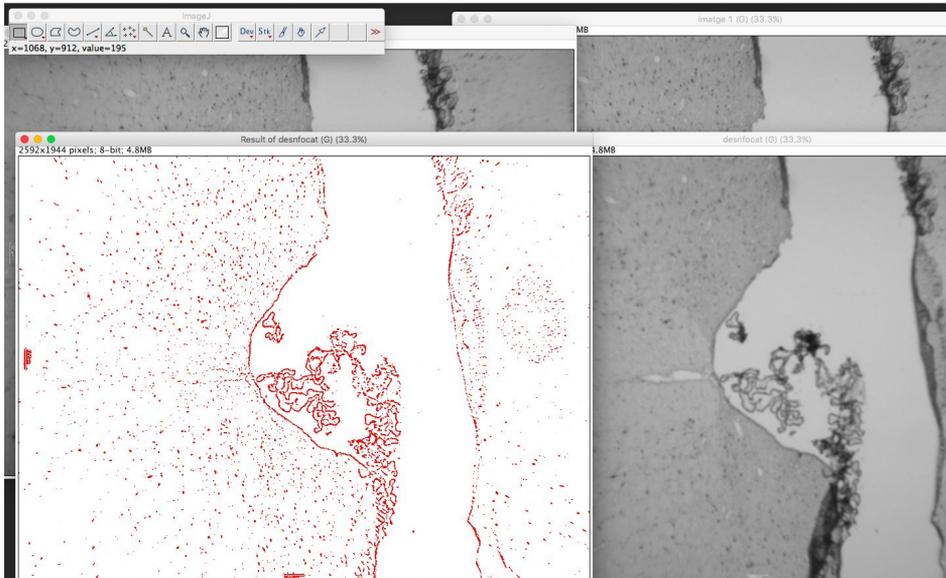


Cerebelo Bregma -11.30. Fotografía hecha con un microscopio de campo claro.

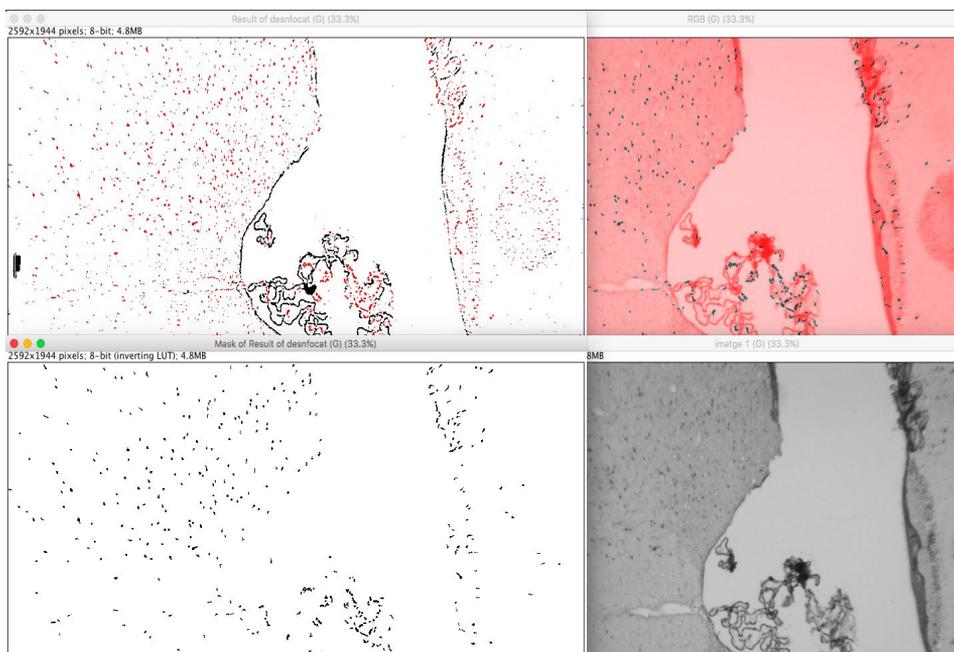
Con el programa *Image J*, se buscan dichos núcleos activados por el c-fos, retocando la imagen.



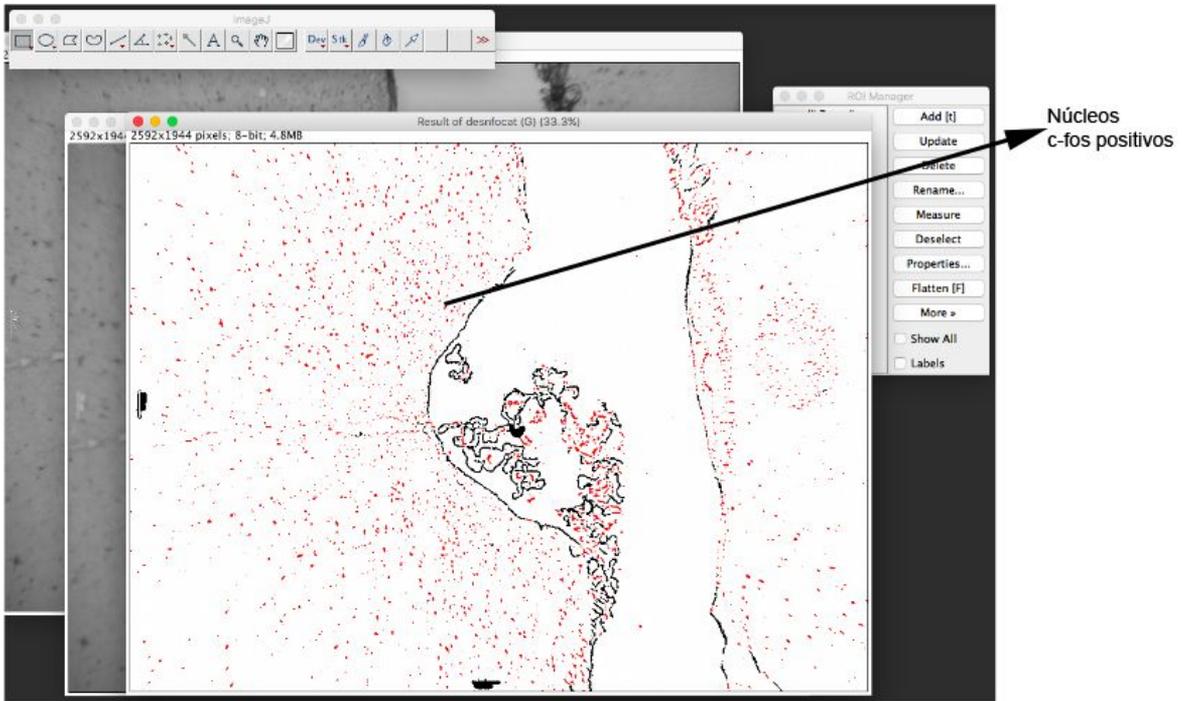
Captura de pantalla 1.



Captura de pantalla 2.



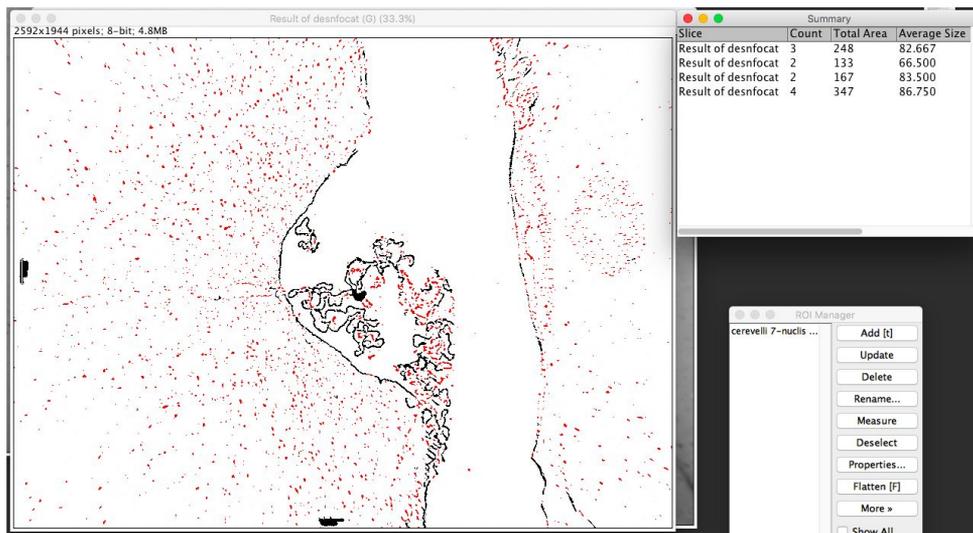
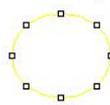
Captura de pantalla 3.



Captura de pantalla 4.

Luego con un roi (un área delimitada), vamos contando los núcleos con c-fos en la zona del estudio.

Área roi.



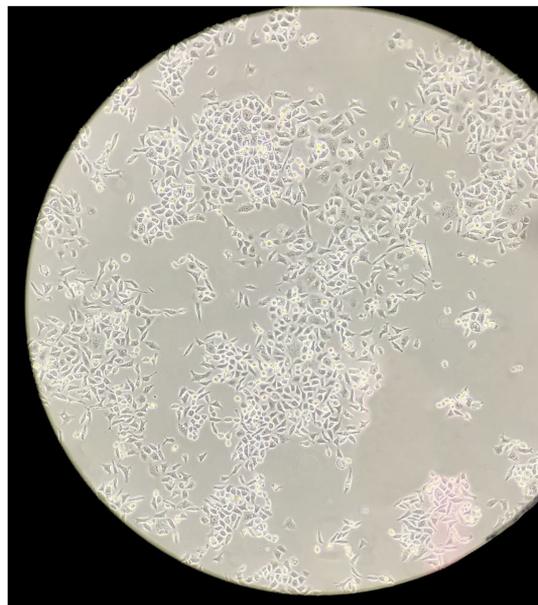
Captura de pantalla 5.

Los datos se van guardando en una cuadrícula, de donde fácilmente los podemos copiar e insertar en una planilla Excel para poder examinarlos.

Nombre	Size	Count	Total Area	Average Size	Area Fraction	Perim.	Circ.	Solidity	
NO DEPRIMIDAS LH	4-33	Result of desinfectat	3	238	79.333	653	37.261	724	831
		Result of desinfectat	1	74	74.000	203	36.385	702	851
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	1	71	71.000	195	32.385	851	899
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
Miñana	4-33	0.45454545							
NO DEPRIMIDAS LH	4-37	Result of desinfectat	7	538	77.000	1.479	39.993	608	806
		Result of desinfectat	4	295	73.750	809	37.213	676	855
		Result of desinfectat	3	282	94.000	774	43.190	640	857
		Result of desinfectat	1	85	85.000	233	44.627	536	742
		Result of desinfectat	2	145	72.500	398	38.820	612	818
		Result of desinfectat	10	858	85.800	2.354	39.913	703	864
		Result of desinfectat	6	424	70.667	1.163	36.759	668	853
		Result of desinfectat	3	190	63.333	546	33.523	759	876
		Result of desinfectat	1	85	85.000	233	43.213	572	842
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
Miñana	4-37	2.5							
NO DEPRIMIDAS LH	4-36	Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	1	70	70.000	192	40.627	533	791
		Result of desinfectat	2	153	76.500	420	38.506	670	862
		Result of desinfectat	1	72	72.000	198	35.486	720	814
		Result of desinfectat	1	69	69.000	189	34.627	723	817
		Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN
		Result of desinfectat	0	0	0	0	0	0	0
		Result of desinfectat	3	198	66.000	543	33.099	768	862
		Result of desinfectat	1	75	75.000	206	41.213	555	815
		Result of desinfectat	1	64	64.000	176	34.042	694	837
	Result of desinfectat	1	87	87.000	239	41.213	644	874	
	Result of desinfectat	1	74	74.000	272	31.213	964	897	
Miñana	4-36	1							
DEPRIMIDAS LH	4 - 105	Result of desinfectat	3	219	73.000	601	38.432	630	806
		Result of desinfectat	1	66	66.000	181	33.556	737	868
		Result of desinfectat	3	295	98.333	809	46.641	667	758
		Result of desinfectat	3	303	101.000	831	48.480	546	794
		Result of desinfectat	3	310	103.333	851	47.113	582	799
		Result of desinfectat	4	312	78.000	856	39.309	651	811
		Result of desinfectat	1	85	85.000	233	40.527	655	829
		Result of desinfectat	2	131	65.500	359	39.627	524	764
		Result of desinfectat	3	248	82.667	680	39.698	672	799
		Result of desinfectat	6	515	85.833	1.413	41.496	638	823
	Result of desinfectat	1	86	86.000	236	42.042	611	808	
	Result of desinfectat	0	0	NaN	0	NaN	NaN	NaN	
Miñana	4 - 105	2.5							

Captura de pantalla 6: planilla de Excel con los datos.

En estos casos se estudian las neuronas en el tejido del cerebelo, para ver cómo responden a la neuroestimulación, pero también se podría estudiar la neurogénesis en un cultivo de neuronas aisladas.

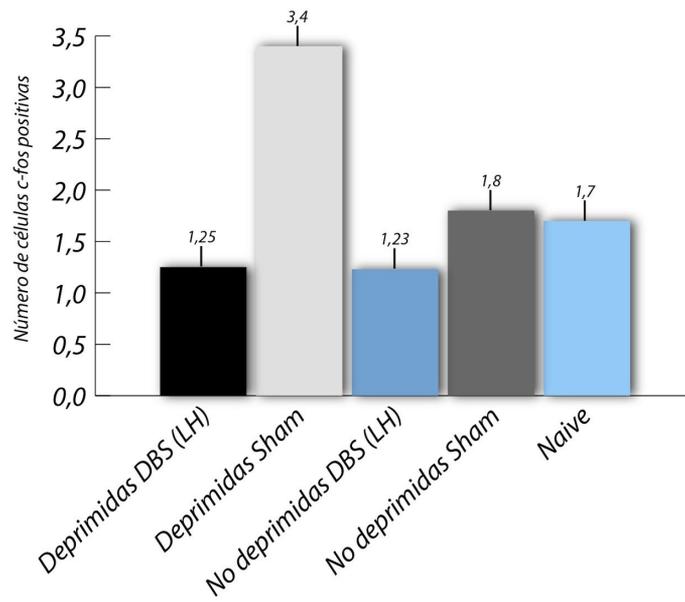


Cultivo aislado de neuronas visto con un microscopio.

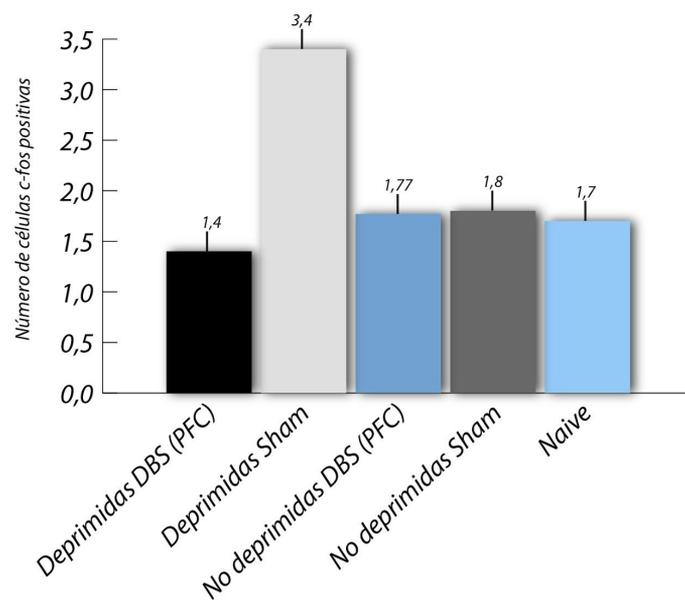
### 5.3. Resultados del estudio:

Después de plasmar los resultados del número de células c-fos positivas en una planilla de Excel, que permita compararlos fácilmente, se realizan las gráficas.

#### Comparación DBS (LH)



#### Comparación DBS (PFC)



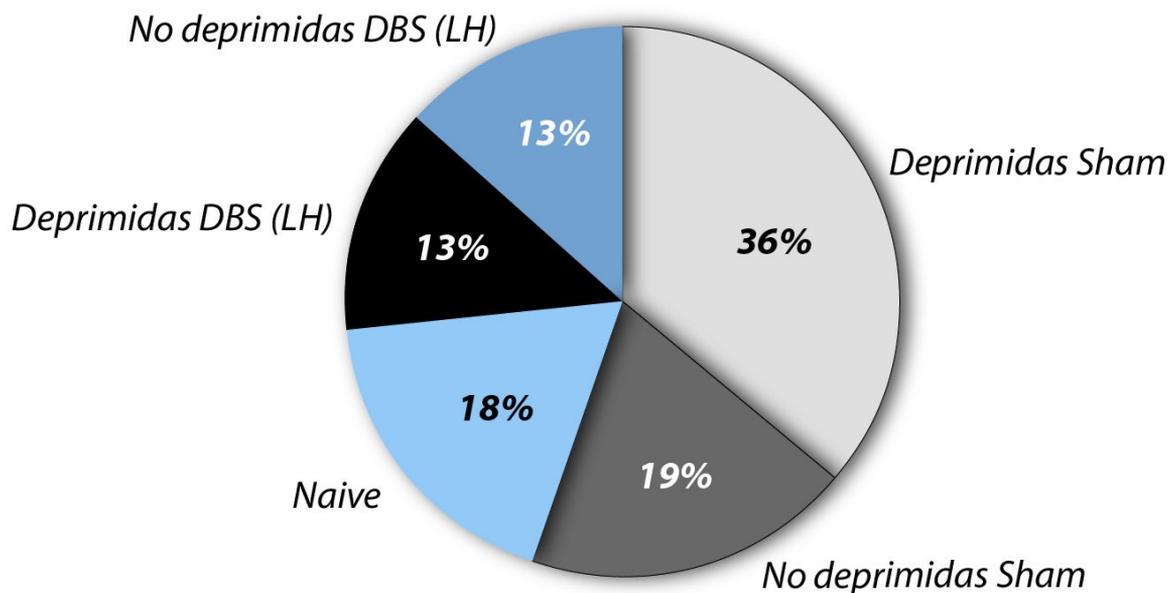
En las dos gráficas podemos apreciar que los valores más altos de células c-fos positivas, se encuentra en ratas deprimidas Sham.

En las dos, también coincide que la columna de las ratas deprimidas PFC o LH, se encuentra en las posiciones inferiores y aunque en la gráfica de LH no corresponda al valor mínimo, está por debajo de las Naive.

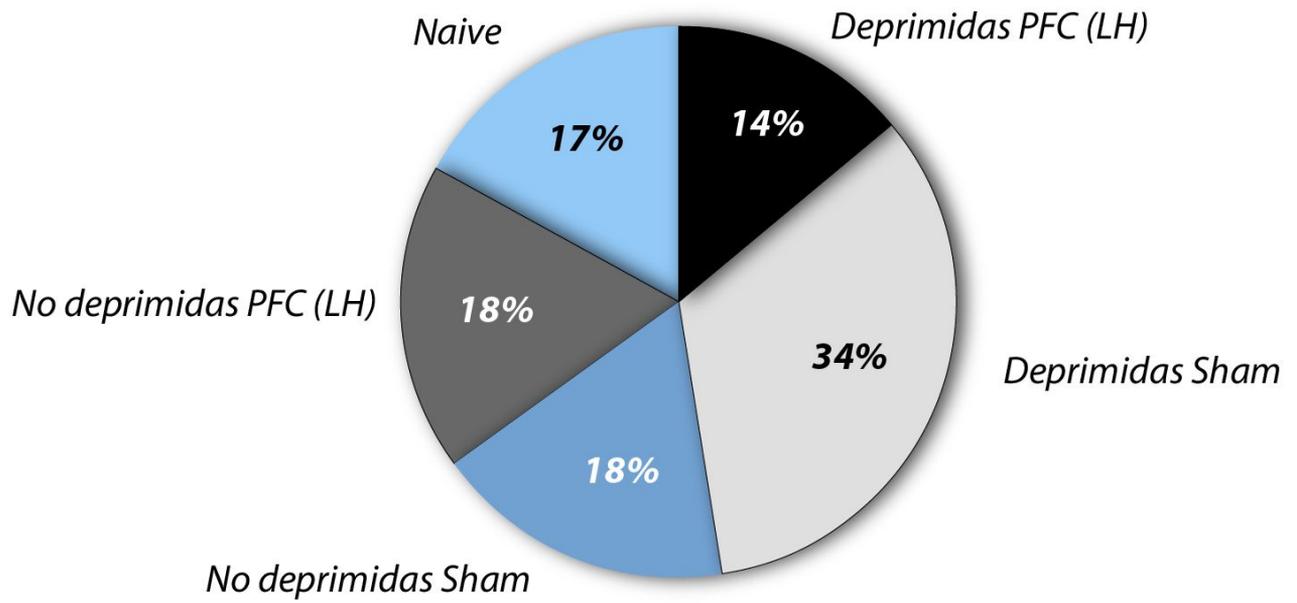
Podemos expresar los resultados con un diagrama circular, para poder observar los porcentajes de núcleos con c-fos activados según cada grupo y el tratamiento recibido.

De este modo, se ve a simple vista como la depresión activa muchos núcleos del cerebelo y que los grupos con porcentajes menores, son los tratados con DBS.

## ***Comparación DBS (LH)***

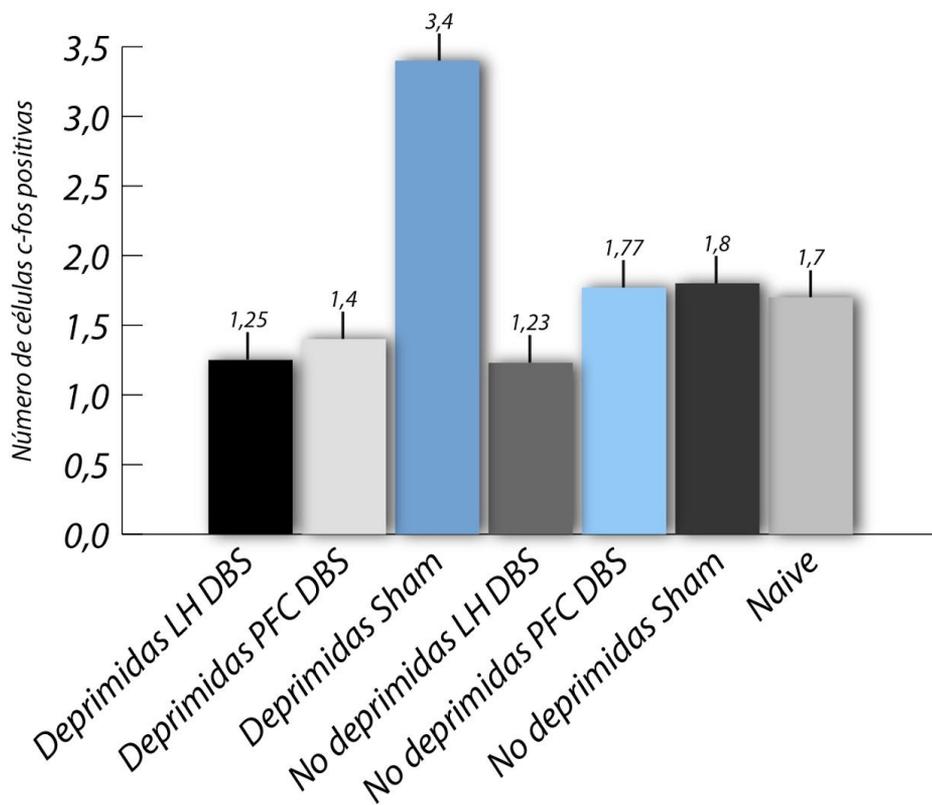


## Comparación DBS (PFC)



Finalmente podemos concluir, que las ratas con depresión tienen un número de células c-fos positivas muy elevado (Deprimidas Sham), mientras que las ratas que están deprimidas pero son tratadas con la DBS (Deprimidas LH y Deprimidas PFC), presentan un número de núcleos cerebelosos activados, menor incluso de las ratas Naive.

### **Comparación uso de DBS**



Las gráficas tienen un error estándar para expresar la variación que puede haber entre el resultado exacto y el calculado.

Las variaciones no significativas, son fruto de la variabilidad biológica y metodológica.

#### 5.4. Interpretación de resultados:

Para poder obtener conclusiones acertadas, se comparan los diferentes grupos:

##### Deprimidas Sham / No deprimidas Sham / Naive :

Las ratas deprimidas Sham tienen un número mucho mayor de células c-fos positivas, en el núcleo vestibular cerebeloso, por lo cual se puede deducir que lo que activa a estas neuronas es la depresión.

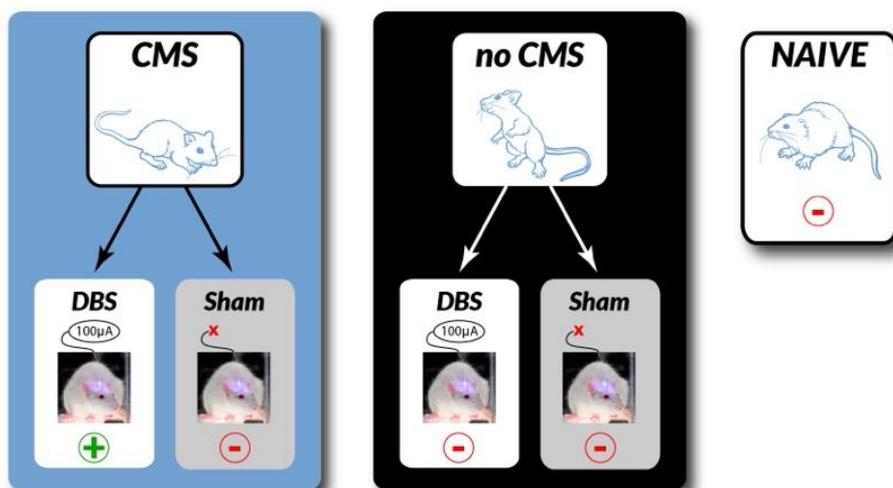
En cambio, las ratas no deprimidas Sham, tienen un valor de células c-fos positivas muy parecido a las Naive. A estas últimas solo se les ha implantado el electrodo sin realizar ninguna estimulación, demostrando así que la operación quirúrgica de implantación no es lo que provoca la inhibición de la depresión.

##### Deprimidas LH o PFC con estimulación DBS / Deprimidas Sham:

Cuando a las ratas deprimidas se le aplica una estimulación eléctrica, el número de células c-fos positivas disminuye notablemente, es decir, la DBS induce a normalizar la actividad cerebral en este núcleo, inhibiendo así el incremento producido por la depresión.

Tanto la estimulación del PFC como la de la LH, producen remisión del incremento de expresión de c-fos en el núcleo vestibular cerebeloso, sin que se observen diferencias entre los dos sitios de estimulación.

Por tanto, en este estudio la DBS ha disminuido parte de la respuesta neurológica a la depresión en ratas con un chronic mild stress.



Resultados estudio DBS-depresión.

El + representa resultados positivos del estudio y la inhibición de la depresión en roedores.

El - representa los resultados negativos, en estos grupos no se ha inhibido la depresión.

El ser humano está en continua adaptación y una depresión prolongada es una experiencia que cambia la manera de interactuar con el mundo.

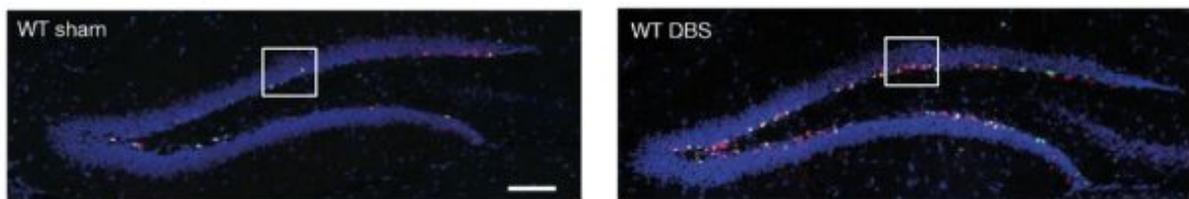
Tras modificar las conexiones neuronales, el individuo tendrá que adaptarse a una nueva situación y para ello probablemente requiera también de medicación.

Los investigadores son optimistas respecto al uso de la DBS, en el tratamiento de la depresión crónica.

Esta técnica todavía está en fase experimental pero se espera que en un futuro se pueda utilizar en tratamientos de depresión, como ya ocurre con la enfermedad de Parkinson.

Si esto es posible, se podría llegar a sustituir esta terapia por el electrochoque (TEC) utilizado actualmente en depresiones mayores, que resulta efectivo pero tiene efectos secundarios, como la pérdida de memoria.

En otros estudios, también se ha demostrado que con la utilización de DBS, al tratarse la depresión, se estimula la neurogénesis.



Comparación de la neurogénesis entre individuo sin DBS y otro con<sup>16</sup>.

En la primera imagen puede observarse una terminación nerviosa de un individuo adulto no sometido a la DBS, en el que vemos menor densidad de neuronas en la zona señalada, que representan a las neuronas nuevas.

En cambio, en la imagen de la derecha, observamos mayor densidad de neuronas marcadas y que pertenece a un individuo sometido a un tratamiento con DBS, demostrando un incremento de la neurogénesis.

---

<sup>16</sup>SHUANG Hao; TANG Bin; WU Zhenyu; KRESTIN Ure; YALING Sun; HUIFANG Tao; YAN Gao; AKASH J. Patel; DANIEL J. Curry; RODNEY C. Samaco; HUDA Y. Zoghbi; JIRANRONG Tang, **Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice**, Nature, (15 October 2015), 526, 430–434.

En esta sección, desarrollo la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la neurogénesis.

He tenido la oportunidad de poder trabajar en diferentes centros geriátricos que me han ayudado en la difusión de la neurogénesis a personas de la tercera edad.

## **6. NEUROGÉNESIS EN RELACIÓN CON EL ALZHEIMER:**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad progresiva que se caracteriza por una degeneración de las células nerviosas del cerebro y una disminución de la masa cerebral.

Las manifestaciones básicas son la pérdida de memoria, la desorientación temporal y espacial y el deterioro intelectual y personal.

Este trastorno neurodegenerativo afecta a más de 46 millones de personas en todo el mundo, más personas que la población total de España,<sup>17</sup> y según las proyecciones para el año 2040, alcanzarán a 81,1 millones de individuos.

Se estima que hay un nuevo caso de Alzheimer cada 3,2 segundos.<sup>18</sup>

Es una enfermedad irreversible que genera gran pérdida de neuronas por apoptosis\* en diferentes áreas del cerebro, con diferentes funciones, resultando difícil sustituir las neuronas faltantes o dañadas.

Hay muchas investigaciones con la finalidad de encontrar una medicación que pueda alterar o detener este deterioro cognitivo.

Con la enfermedad del Alzheimer se bloquea la neurogénesis, ya que el hipocampo es una de las primeras zonas en ser afectadas.

Por eso es importante estimular la creación de neuronas nuevas, ya que así se podrían ralentizar los daños de la enfermedad.

---

<sup>17</sup> World Alzheimer Report, 2015

<sup>18</sup> <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4904/bc040193.pdf>

### 6.1. Conocimiento actual de la neurogénesis:

He desarrollado un estudio para poder cuantificar qué porcentaje de la población conoce el concepto de neurogénesis y sus beneficios, utilizando una muestra de 50 personas mayores de 12 años. A esta población se les preguntaba si conocían este concepto.

Este estudio fue realizado en Palamós y quizás si se extrapolara a otras ciudades, como Madrid o Barcelona, los resultados serían diferentes, dependiendo de la difusión en cada sitio.

Los resultados han sido muy drásticos aunque desafortunadamente, bastante predecibles.



Gráficas porcentual y de barras sobre el conocimiento de la población general acerca de la neurogénesis

Como podemos observar en la gráfica anterior, el concepto de neurogénesis es un término desconocido para el 94% de la población de esta muestra, a pesar de su gran importancia.

Por eso es fundamental su difusión y educar a la población acerca de qué cambios de hábitos promueven la neurogénesis, contribuyendo así a mejorar el pronóstico en enfermedades neurodegenerativas.

## 6.2. Residencias geriátricas:

Luego de constatar que un 94% de la población no había oído nunca de la neurogénesis, me propuse dar a conocer este concepto para modificar conductas y hábitos con el objetivo de estimular la misma.

Como ya he explicado antes, hay una relación directa entre la enfermedad de Alzheimer y la neurogénesis y por ello, me pareció adecuado orientar la información hacia grupos de personas de la tercera edad, quienes demostraron estar muy interesados en el tema y dispuestos a realizar pequeños cambios dentro de sus posibilidades y capacidades, destinados a potenciarla.

He tenido la oportunidad de ir a cuatro centros geriátricos:

- Palamós Gent Gran, Palamós.
- Residencia 3ª edad Bellamar, Platja d'Aro.
- Residència Assistida Creu de Palau, Girona.
- Residència tercera edat Mar i Sol, Calonge.



Los 4 centros geriátricos.

En una exposición a grupos reducidos de alrededor 15 personas, desarrollé el tema y los oyentes participaron, hicieron preguntas, y en todos los casos las charlas se extendieron más allá del tiempo planificado.

Generalmente, todos querían explicar qué hacían en su día a día y me consultaban acerca de si sus conductas eran adecuadas y cómo podían hacer para mejorarlas.

Tener predisposición para cambiar sus rutinas, me recordó una conocida frase de Santiago Ramón y Cajal: *Nada me inspira más veneración y asombro que un anciano que sabe cambiar de opinión.*

Estoy muy complacida de haber podido incentivar a los ancianos a realizar modificaciones en su vida, aunque sean pequeñas.

Esta experiencia me ha hecho salir de mi zona de confort. No tengo ningún familiar ingresado en un centro geriátrico y el encontrarme fuera de las situaciones habituales me ha dado la oportunidad de redescubrirme. El haber hecho las exposiciones a personas con un margen de edad tan diferente al mío, ha sido un desafío y aprendizaje. He tenido que adaptar mi mensaje y la manera de presentarlo entre otros.

Valoro positivamente el resultado obtenido.



Exposición en el centro Palamós Gent Gran, Palamós.

### 6.3. Propuesta de concienciación de buenos hábitos:

Espero que este Trabajo de Investigación pueda servir de algún modo, para movilizar a la sociedad en la difusión de la neurogénesis.

Mi objetivo es que las charlas informativas impartidas a personas de la tercera edad, no sean más que un pequeño inicio para impulsar un proyecto mayor.

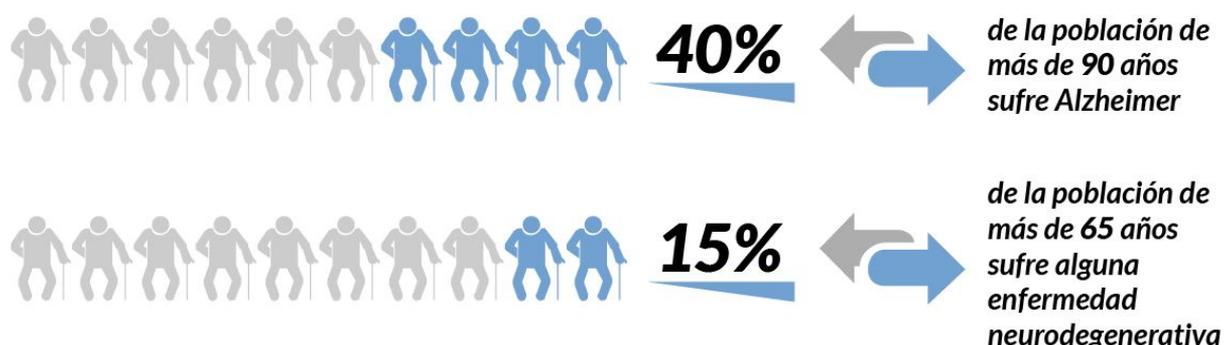
Lo ideal sería la implicación de diversos organismos oficiales para que esta información logre tener un alcance representativo.

Algunas entidades implicadas podrían ser:

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España.
- Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
- Escuelas, institutos, universidades.
- Hospitales.
- Ministerio de empleo y Seguridad Social.
- Institut Català de la Salut

Actualmente hay 8.573.985 personas mayores de 65 años en España, según el Gobierno de España, de las cuales 1.150.000, aproximadamente, están afectadas por la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y otras enfermedades neurodegenerativas.

Dentro de la población mayor de 90 años, 4 de cada 10 sufre la enfermedad de Alzheimer.



Fuentes: Sociedad española de neurología y RTVE, 2016

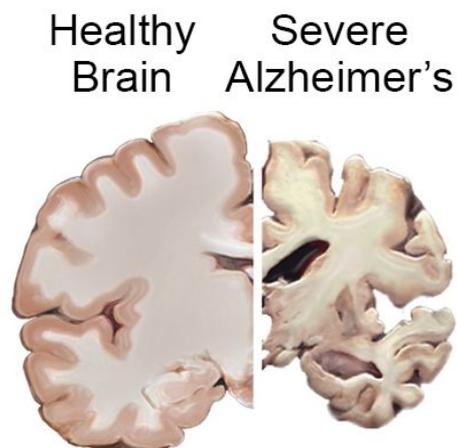
Porcentajes de la afectación de Alzheimer y de las enfermedades neurodegenerativas en España.

España, es el tercer país del mundo con mayor prevalencia de demencia con un 6,3% en mayores de 60 años.



Afectación del Alzheimer a nivel mundial.

Esto demuestra la importancia de encontrar soluciones para evitar esta enfermedad tan devastadora.



Comparación cerebro sin y con Alzheimer.

Algunas propuestas para la difusión de la estimulación de la neurogénesis podrían ser:

### 1. Juegos interactivos para ejercitar la movilidad y el cerebro.

Muchas de las personas de la tercera edad tienen movilidad reducida, no poseen la motivación necesaria para hacer ejercicio físico o está fuera de su alcance.

Por eso, he diseñado un juego interactivo, sobre la plataforma de *Scratch*, un lenguaje de programación visual abierto, gratuito, de software libre y disponible online para todos los sistemas operativos, desarrollado por la Universidad MIT.

Consiste en una simple rutina codificada con unos módulos, que determinan cómo tiene que actuar el programa basándose en los movimientos “reales” del jugador.

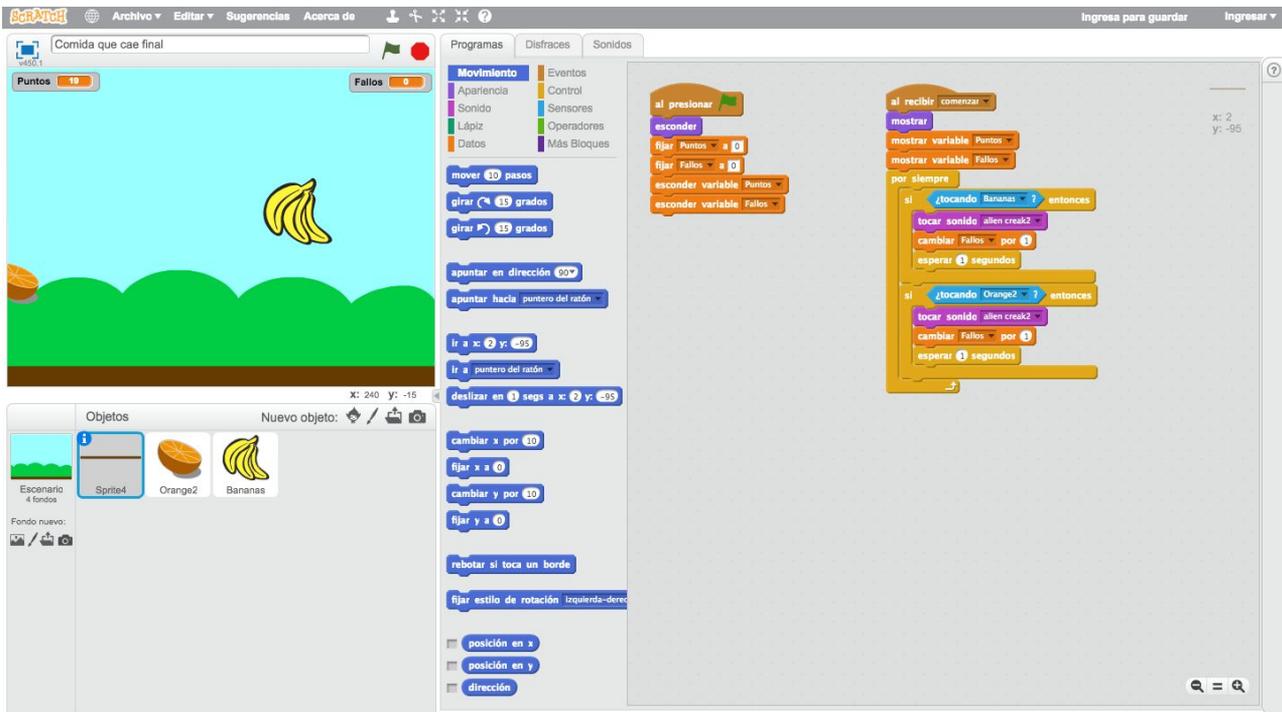
El juego utiliza la imagen en vivo capturada por la cámara web del ordenador reflejando en la pantalla al jugador (imagen real) y combinándola con elementos virtuales.

La programación del juego detecta los movimientos corporales del jugador que sirven para influir sobre las respuestas de los elementos virtuales.

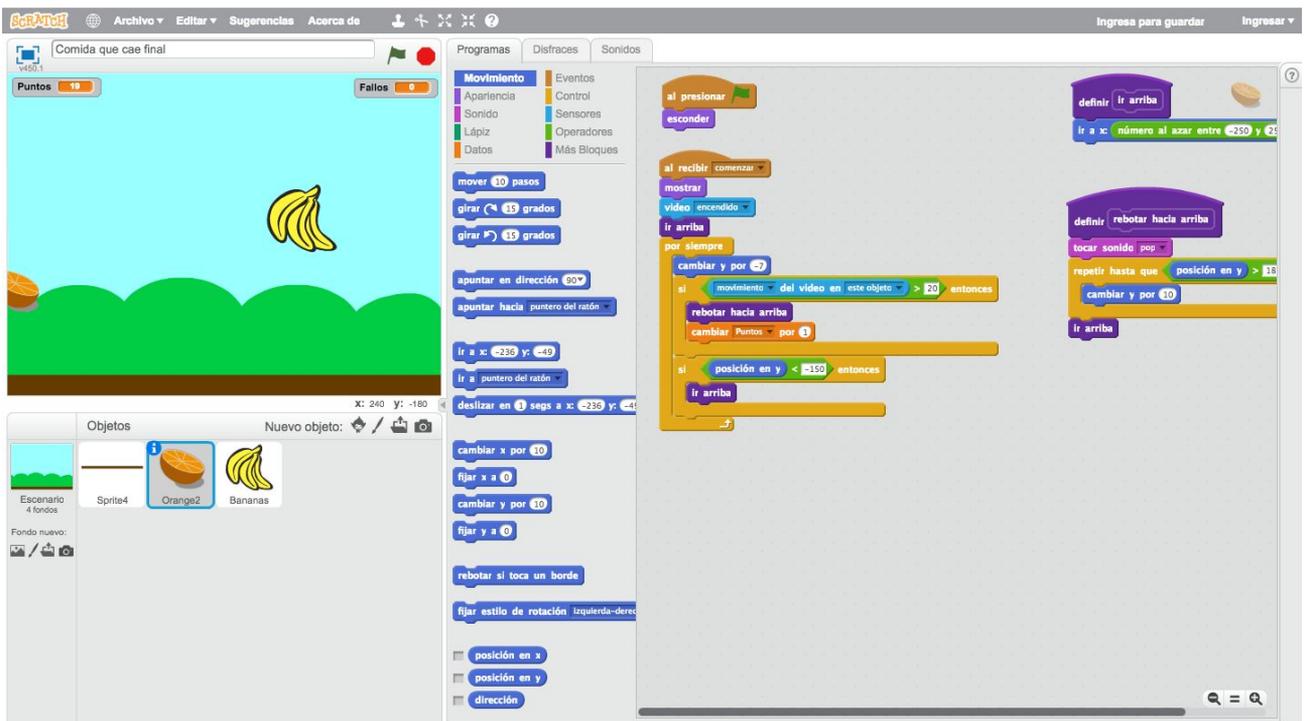
A modo de ejemplo, las características de algunos de los variados juegos implementados podrían ser:

- Elementos virtuales posibles de acuerdo a las opciones del juego seleccionado:  
Frutas o verduras, representando la comida saludable.  
Números, donde el jugador deberá seleccionar solo los pares o hacer operaciones matemáticas sencillas.  
Pelotas, globos, etc.
  
- Niveles: El juego permite pasar a niveles superiores donde aumenta la dificultad en cuanto a velocidad de movimientos corporales, la reacción, etc. fomentando la estimulación cerebral.

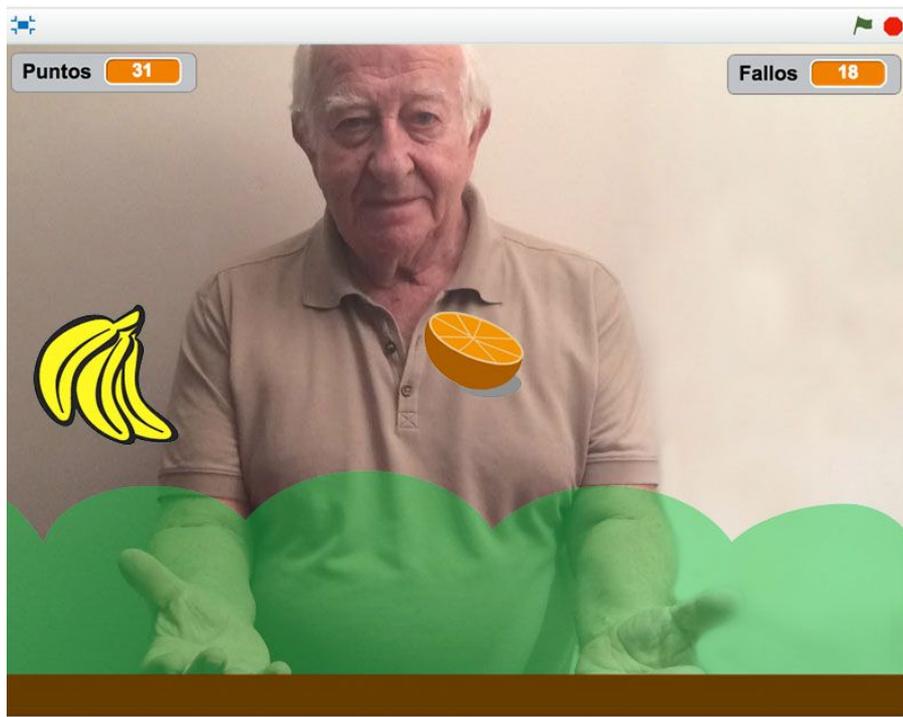
El objetivo de estas actividades interactivas es que el jugador realice movimientos corporales impidiendo que el objeto “caiga” al tocar la parte inferior de la pantalla.



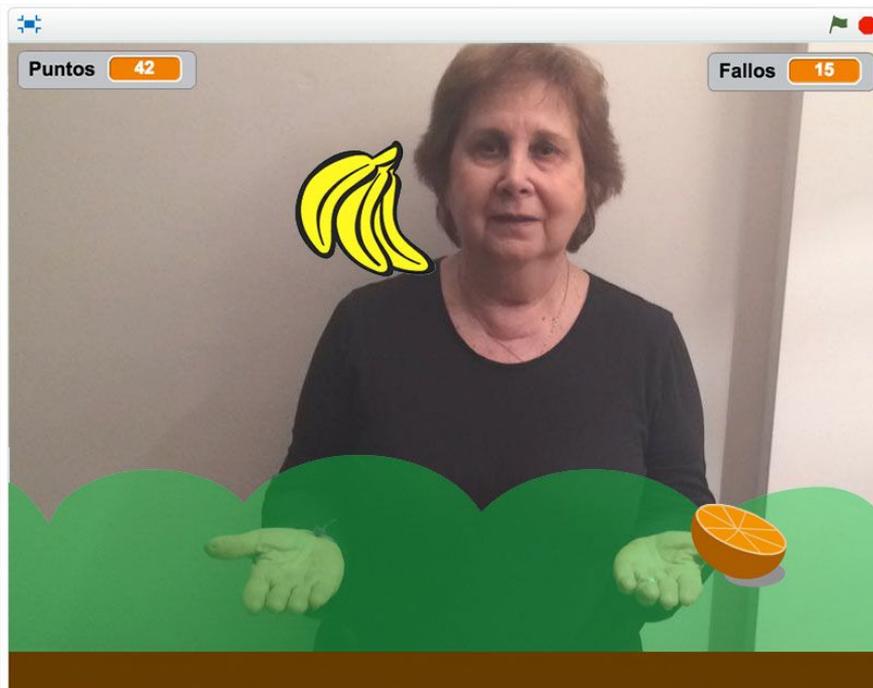
Captura de pantalla de la programación del juego 1.



Captura de pantalla de la programación del juego 2.



Captura de pantalla del juego interactivo 1.



Captura de pantalla del juego interactivo 2.

Si relacionamos este juego interactivo, que estimula la movilidad y el ejercicio, con el siguiente punto de esta propuesta, que estimula la socialización, obtenemos un juego interactivo que al estar en una plataforma en internet permite compartir los resultados obtenidos con otros usuarios.

Esto genera una “sana” competitividad que impulsa al jugador a superar su marca y compararla con otros abriendo así, una interacción social basada en un ejercicio sencillo y autónomo. Los juegos pueden ser tanto para un jugador como un enfrentamiento de dos, como por ejemplo el tenis, o de más personas como un scrabble o de preguntas y respuestas, etc.

Hay gran parte de la población que no dispone de movilidad propia e independiente, y el valor que tiene el poder estar desde su casa, vinculado socialmente y desarrollando una actividad de manera autosuficiente, es de gran importancia psicológica y anímica.

Se ha demostrado que las personas que padecen Alzheimer en su estadio primario reducen su atrofia cerebral al realizar actividades físicas. Otros estudios demuestran que quienes realizan una actividad física los cinco años previos de estar diagnosticados de Alzheimer, al estimular el hipocampo, desarrollan la enfermedad un 40% menos que quienes no habían hecho ejercicio.

El ejercicio modula el tejido cerebral, incrementando las células nerviosas en zonas críticas como el hipocampo y aumentando la densidad de las neurotransmisiones retrasando esta enfermedad.<sup>19</sup>

Otras investigaciones también han demostrado que es fundamental tener relaciones sociales para retrasar el Alzheimer.<sup>20</sup> Por ello, la unión del ejercicio con la interacción social en un juego es muy beneficiosa a nivel neurológico.

---

<sup>19</sup><http://noticias.universia.es/portada/noticia/2016/04/28/1138677/puede-ejercicio-fisico-frenar-alzheimer.html>

<sup>20</sup><http://www.diariodemallorca.es/mallorca/2012/09/19/fundamental-relaciones-sociales-retrasar-alzheimer/794838.html>

En esta plataforma, pueden haber otros juegos con más énfasis en la ejercitación mental.

En el juego que he desarrollado, también sobre la plataforma *Scratch*, el objetivo puede ser tan simple como clicar solo sobre los números pares y evitar los globos que se desplazan por toda la pantalla o ser más complejo como realizar determinadas operaciones matemáticas y seleccionar el resultado.



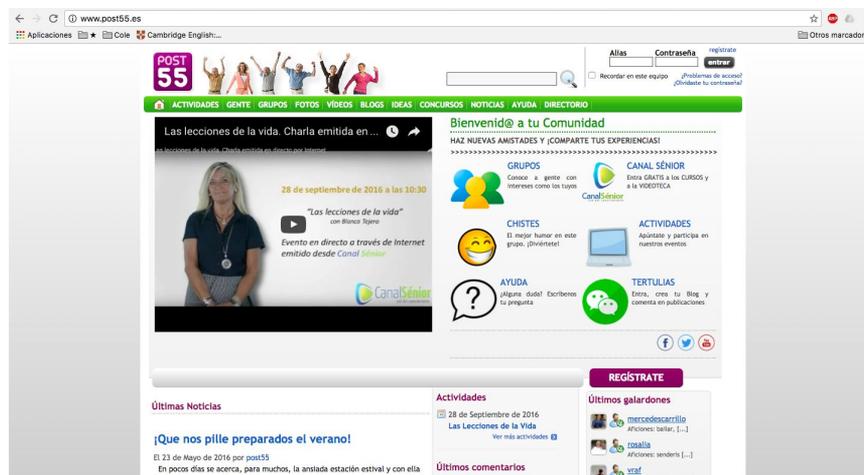
Captura de pantalla del juego interactivo 3.

## 2. Creación o difusión de redes sociales para personas de la tercera edad.

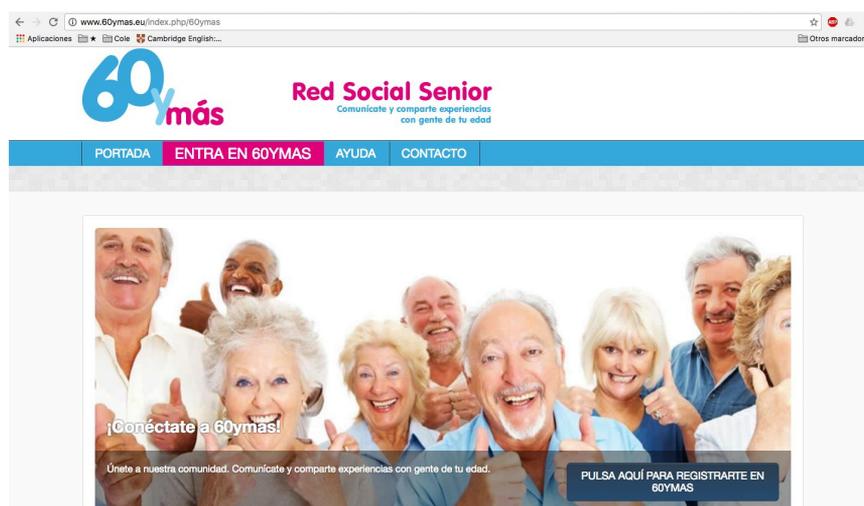
Los problemas de movilidad que suelen presentar les genera dificultad para interactuar a nivel social, lo cual es un punto importante en la neuroplasticidad\* y para retrasar el Alzheimer como ya he explicado anteriormente.

Con la creación de redes sociales de un público de su misma franja de edad, con sus mismas inquietudes, dudas e intereses, se logra que se sientan cómodos y puedan tener un marco social muchas veces inexistente.

En el presente, existen muchas redes sociales para adolescentes, y muy pocas destinadas a un target de ancianos, con muy poca difusión y son desconocidas por gran parte de la población.



Captura de pantalla de la página web Post55.



Captura de pantalla de la página web 60 y más.

### 3. Tríptico informativo con preguntas o ejercicios para potenciar la estimulación cerebral.



Boceto de un tríptico para la difusión de la neurogénesis.

El tríptico contiene una sección con piezas troqueladas que se separan y contienen ejercicios y actividades.

### 4. Fascículos coleccionables con el periódico.

Muchas veces en algunos periódicos entregan un fascículo o suplementos coleccionables. Mi propuesta es ofrecer un suplemento informativo, con actividades físicas, propuestas gastronómicas o pasatiempos, que promuevan la estimulación de la neurogénesis.



Neurólogo argentino Facundo Manes con su suplemento en el periódico Clarín.



Conclusiones

## 7. CONCLUSIONES:

### 7.1. Conclusiones de la investigación:

A lo largo de mi trabajo, he sido capaz de comprobar las dos hipótesis inicialmente planteadas.

La primera consiste en verificar si la DBS es útil como método antidepressivo en roedores. Se puede afirmar, sin lugar a dudas que es válida, observando las gráficas obtenidas a partir del análisis de células c-fos positivas, en los núcleos vestibulares del cerebelo de rata con un CMS.

Las neuronas son activadas por la depresión, como ya se ha constatado anteriormente.

Al aplicar una estimulación eléctrica en el cerebelo de las ratas, el número de células c-fos positivas se reduce, normalizando la actividad cerebral e inhibiendo el incremento producido por la depresión.

Estos resultados coinciden con los otros estudios realizados en este campo o en campos similares (como los de DBS en Parkinson).

También se confirma la relación entre la depresión y la neurogénesis, ya que al aplicar la DBS mejorando los síntomas de depresión, la neurogénesis se ve estimulada, aumentando la creación de nuevas neuronas en el hipocampo cerebral.

Mi segunda hipótesis consiste en evaluar los conocimientos de la población acerca del concepto de neurogénesis.

Mi planteamiento es que la gente desconoce este término y después de realizar un pequeño estudio, con una muestra de 50 personas, que considero representativa, he demostrado que estaba en lo cierto.

Estos resultados, me han conducido a realizar la difusión de la información en un grupo de personas mayores, entre las cuales encontré una muy buena recepción, y a plantear un modelo de divulgación, con la esperanza de que en un futuro, se pueda implantar y así mejorar tal vez el pronóstico en algunas enfermedades neurodegenerativas.

## 7.2. Conclusiones metodológicas:

Considero que este trabajo ha sido un proyecto muy interesante, enriquecedor y gratificante, sobretodo teniendo en cuenta que la temática y el proceso no han sido especialmente fáciles.

Al comenzar mi investigación, no tenía ningún conocimiento previo acerca de la neuroquímica, sobre cómo actúa el estrés, ni sobre neurogénesis.

Se me han presentado diversas dificultades, ya que al ser un tema tan novedoso, no se dispone de mucha información escrita, y la poca bibliografía disponible, se encuentra en términos médicos muy complejos, por lo que he tenido que profundizar en fisiología neuroendocrina\*, antes de poder llegar a comprender el tema.

En la parte práctica, me encontraba en la misma situación de inexperiencia y desconocimiento. A pesar de haber contactado personalmente con casi todos los hospitales y centros de investigación de Barcelona, en pocos de ellos se hace investigación acerca de estos temas, y al no existir convenio entre la institución y la escuela, las disposiciones legales no permiten las prácticas en el laboratorio a estudiantes.

Finalmente, he podido contactar con la UdG y de este modo, trabajar con la investigadora en el análisis de resultados de la DBS en el cerebelo de rata.

La realización de este trabajo de investigación, me ha permitido aprender a buscar y profundizar en un tema determinado, diferenciar las fuentes de información serias de las que no lo son, basarme en datos que tienen evidencia científica y sobre todo me ha dado la posibilidad de trabajar con investigadores y vivenciar el mundo laboral desde otra perspectiva.

Me ha dado impulso para hacer algo que nunca me había planteado, como dar exposiciones a personas de la tercera edad, o realizar un proyecto de difusión determinado.

No descarto, en un futuro continuar con lo que ya he comenzado, porque mencionando nuevamente a Santiago Ramón y Cajal: *Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas.*



Glosario

Bibliografía

Listado de imágenes

## 8. GLOSARIO:

### A

Adrenalina: hormona segregada por las glándulas suprarrenales que en situaciones de tensión aumenta la presión sanguínea, el ritmo cardíaco, la cantidad de glucosa en la sangre, acelera el metabolismo, etc.

Adrenocorticotropina o ACTH: hormona producida por la hipófisis que estimula a las glándulas suprarrenales.

Amígdala: conjunto de núcleos que forman parte del sistema límbico\* y está vinculada con el comportamiento emocional.

Apoplejías: síndrome neurológico de aparición brusca que comporta la suspensión de la actividad cerebral y un cierto grado de parálisis muscular; es debido a un trastorno vascular del cerebro.

Apoptosis: muerte celular programada o provocada por el mismo organismo.

### B

Bregma -11.30: El bregma es un punto anatómico del cráneo utilizado como punto de referencia. El -11.30 indica a qué distancia está del bregma.

### C

Catecolaminas: neurotransmisores.

Células gliales: son células del sistema nervioso que desempeñan, de forma principal, la función de soporte de las neuronas; además intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información en el organismo.

Corteza prefrontal: parte anterior de los lóbulos frontales del cerebro involucrada en la planificación de comportamientos, en la expresión de la personalidad, en los procesos de toma de decisiones, etc.

Corticosteroides: variedad de hormonas del grupo de los esteroides (producida por la corteza de las glándulas suprarrenales) y sus derivados.

Corticotropina o CRF: hormona secretada por el hipotálamo que regula la secreción de ACTH.

Cortisol: hormona que forma parte del grupo de los esteroides que se secreta en las glándulas suprarrenales como respuesta al estrés.

## D

Dopamina: neurotransmisor asociado con las experiencias placenteras.

## E

Eje HPA: conjunto de interacciones entre el hipotálamo la hipófisis y las glándulas suprarrenales.

Enfermedad neurodegenerativa: término que cubre a un tipo de enfermedades que agrupa a un género de desórdenes cognitivos. Estos trastornos cognitivos se deben a un aumento en los procesos de muerte celular, reduciendo el número de neuronas y generando cambios en la conducta.

## F

Factores neurotróficos: factores que se encargan de la supervivencia de las neuronas.

Flavonoides: pigmentos vegetales estimulantes de la neurogénesis.

## H

Hipocampo: estructura del cerebro localizada por debajo de la corteza cerebral que forma parte del sistema límbico\* y desempeña un papel importante en la memoria y el aprendizaje.

Hipófisis o glándula pituitaria: glándula que segrega hormonas encargadas de regular la homeostasis que regulan la función de otras glándulas.

Hipotálamo: parte del encéfalo situada en la zona central de la base del cerebro que controla el funcionamiento del sistema nervioso y la actividad de la hipófisis.

Homeostasis: equilibrio de un organismo.

Hormona: molécula que transmite información de un órgano a otro.

## I

Isótopo: átomo que pertenece al mismo elemento químico que otro, tiene su mismo número atómico, pero distinta masa atómica.

## M

Macro: en ciertas aplicaciones, como procesadores de texto, bases de datos, hojas de cálculo, etc., secuencia acciones dentro de la aplicación que el usuario activa pulsando una combinación específica de teclas.

Mitosis: proceso de reproducción de la célula que se basa en múltiples divisiones por las cuales, a partir de una célula inicial o célula madre se originan nuevas células llamadas células hijas.

## N

Naive: ratas a las que no se les hace ni la estimulación ni la operación quirúrgica.

Neuroendocrinología: estudio de la interacción entre el sistema nervioso y las glándulas endocrinas.

Neurogénesis: producción de nuevas células del sistema nervioso central, es decir, de neuronas y células gliales.

Neuroinmunología: rama de la inmunología que estudia no sólo los fenómenos inmunológicos en el cerebro, sino también los centros nerviosos que intervienen en la respuesta inmune.

Neuroblasto: célula embrionaria de los vertebrados de la cual deriva una neurona.

Neurología: especialidad médica que trata los trastornos del sistema nervioso.

Neurona: célula ramificada que constituye la unidad anatómica y funcional del tejido nervioso. Esta variedad celular está especializada en la recepción y transmisión de señales de tipo eléctrico (impulsos nerviosos) y químico.

Neuroplasticidad: capacidad que tiene el cerebro para formar nuevas conexiones nerviosas, a lo largo de toda la vida.

Neuroquímica: parte de la química que estudia los fenómenos de naturaleza bioquímica en el sistema nervioso.

Neurotransmisor: sustancia química, sintetizada por la neurona, que interviene en la transmisión del impulso nervioso en el espacio existente entre dos neuronas (espacio sináptico).

Neurovegetativo: dicho de una parte del sistema nervioso que controla el funcionamiento de las vísceras, las glándulas y los músculos involuntarios, y se divide en los sistemas simpático y parasimpático.

Noradrenalina: hormona y neurotransmisor con múltiples funciones encargadas de devolver la homeostasis (equilibrio) al organismo.

## P

Plasticidad cerebral: capacidad adaptativa del sistema nervioso para minimizar los efectos de las lesiones a través de modificar su propia organización estructural y funcional.

## R

Retroalimentación negativa o feedback negativo: sistema de auto-regulación en el que el organismo responde en dirección opuesta a la señal.

## S

Sham: ratas que han sido manipuladas igual que las estimuladas pero no se les hace el impulso eléctrico.

Sistema límbico: (sistema de las emociones) conjunto de núcleos cerebrales que actúan juntos y que gestionan respuestas fisiológicas a las emociones. Incluye el tálamo, el hipotálamo, la amígdala, el tronco cerebral y la corteza cerebral.

Sistema nervioso simpático: sistema que media la respuesta al estrés hormonal: acelerando el ritmo cardíaco, dilatando la pupila, inhibiendo la producción de saliva, etc.

## T

Tiroideas: hormonas responsables de la regulación del metabolismo.

Transcripción (de un gen): proceso por el que un segmento de DNA al que convenimos en llamar gen, es utilizado como referencia para fabricar una molécula de RNA mediante la intervención de un complejo de proteínas llamado complejo de transcripción, en el que suele participar una enzima llamada RNA polimerasa. Una unidad de transcripción tiene una secuencia de DNA característica para el inicio y para el final de la transcripción.

Triglicéridos: tipo de grasa presente en el torrente sanguíneo

## 9. BIBLIOGRAFÍA:

### LIBROS:

BACHRACH, Estanislao, **Ágil mente**, Sudamericana, Buenos Aires, 2012.

EUROPEAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY (ESA), **Fisiología aplicada a la Anestesiología**, CEEA, Madrid, 2012.

FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA (FECYT), **Viaje al universo neuronal**, Madrid, 2007.

LASSERSON, Daniel, **Sistema nervioso y sentidos especiales**, Mosby, Madrid, 1998.

MORA, Francisco, **El científico curioso**, Temas de hoy, Madrid, 2008.

RIAL, Antonio, **Descobrint el cervell**, Edicions Bromera, Barcelona, 2015.

SOLÀ, Dr. Albert, **Estrès i qualitat de vida**, Editorial Base, 2005.

VIETA, Eduard / COLOM, Francesc / MARTÍNEZ Anabel, **La malaltia de les emocions**, ARS MEDICA, 2004.

### ARTÍCULOS:

AMREIN, I.; LIPP, H.P. **Adult hippocampal neurogenesis of mammals: evolution and life history**. *Biology Letters* (2009), Vol. 5 (1): 141-144.

ARIAS-CARRIÓN, O; OLIVARES-BAÑUELOS, T; DRUCKER-COLÍN, R. **Neurogénesis en el cerebro adulto**. *Revista de neurología*, (2007), Vol. 44, No. 9: 541-550.

CURTIS, M.A., Kam, M. and Faull, R. L. M. **Neurogenesis in humans**. *European Journal of Neuroscience* (2011), Vol. 33:1170–1174.

ERIKSSON, Peter, **Neurogenesis in the adult human hippocampus**. *Nature Medicine* (1998) 4:1313-1317.

HERNÁNDEZ-RABAZA, Vicente; ROSEL, Jesús; CANALES, Juan José. **Neurogènesi en el cervell adult i salut mental**. Anuari de l'Agrupació Borriana de Cultura: revista de recerca humanística i científica (2011); XXII: 51-68

DEISSEROTH K.; FENG G.; MAJEWSKA A.; MIESENBOCK G.; TING A.; SCHNITZER M., **Next-Generation Optical Technologies for Illuminating Genetically Targeted Brain Circuits**, The Journal of Neuroscience, PMC, (2010).

STONE SS; TEIXEIRA CM; DEVITO LM; ZASLAVSKY K; JOSSELYN SA; LOZANO AM; FRANKLAND PW, **Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory**, The Journal of Neuroscience, Pub Med, (2011): 31-38

SHUANG Hao; TANG Bin; WU Zhenyu; KRESTIN Ure; YALING Sun; HUIFANG Tao; YAN Gao; AKASH J. Patel; DANIEL J. Curry; RODNEY C. Samaco; HUDA Y. Zoghbi; JIRANRONG Tang, **Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice**, Nature, (2015), 526: 430–434.

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN:

Com afecten els pensaments a la nostra salut - Sílvia Góngora (2010).

La neurogènesi adulta - Clara Gort Paniello (2015).

La neurobiologia com a base de la funció cerebral i dels seus trastorns: la depressió - Isis Albareda Romera (2015).

### CONFERENCIAS TED:

Sandrine Thuret - You can grow new brain cells

[https://www.ted.com/talks/sandrine\\_thuret\\_you\\_can\\_grow\\_new\\_brain\\_cells\\_here\\_s\\_how/transcript?language=es#t-461271](https://www.ted.com/talks/sandrine_thuret_you_can_grow_new_brain_cells_here_s_how/transcript?language=es#t-461271)

Jocelyne Bloch - The brain may be able to repair itself with help

[https://www.ted.com/talks/jocelyne\\_bloch\\_the\\_brain\\_may\\_be\\_able\\_to\\_repair\\_itself\\_with\\_help/transcript?language=en#t-560622](https://www.ted.com/talks/jocelyne_bloch_the_brain_may_be_able_to_repair_itself_with_help/transcript?language=en#t-560622)

Siddharthan Chandran - Can the damaged brain repair itself?

[http://www.ted.com/talks/siddharthan\\_chandran\\_can\\_the\\_damaged\\_brain\\_repair\\_itself](http://www.ted.com/talks/siddharthan_chandran_can_the_damaged_brain_repair_itself)

Suzana Herculana-Houzel - What is so special about the human brain?

[http://www.ted.com/talks/suzana\\_herculano\\_houzel\\_what\\_is\\_so\\_special\\_about\\_the\\_human\\_brain](http://www.ted.com/talks/suzana_herculano_houzel_what_is_so_special_about_the_human_brain)

## WEBGRAFÍA:

[http://www.scholarpedia.org/article/Adult\\_neurogenesis](http://www.scholarpedia.org/article/Adult_neurogenesis)

<http://sicotecnologia.com/Neurogenesis.htm>

<http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v54n4/NEUROBIOLOGIA.pdf>

<http://www.aperturas.org/articulos.php?id=0000210&a=Neurobiologia-de-las-interacciones-e-stres-memoria>

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/41905/title/BPA-Disrupts-Zebrafish-Neurogenesis/>

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/44047/title/Neurogenesis-in-the-Mammalian-Brain/>

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/44097/title/Brain-Gain/>

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43688/title/Chemical-Cocktails-Produce-Neurons/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820367/#>

<http://www.nature.com/nmeth/journal/v8/n1/full/nmeth.f.323.html>

<http://www.scientificamerican.com/article/optogenetics-controlling/>

<https://www.mpg.de/18011/Optogenetics>

<http://cerebroniad.blogspot.com.es/2014/12/investigacion-sobre-la-regeneracion.html>

<http://www.xtec.cat/se-baixllobregat4/recerca/1forum.pdf>

<http://elrincondelacienciaytecnologia.blogspot.com.es/2012/11/las-neuronas-se-regeneran.html>

<http://www.fub.edu/documents/fub/recerca/docs/Com%20afecten%20els%20pensaments%20en%20la%20salut.pdf>

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272010000500006](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272010000500006)

<http://www.monografias.com/trabajos65/estres-depresion-neurogenesis-cerebro/estres-depresion-neurogenesis-cerebro2.shtml>

<http://www.agenciasinc.es/Entrevistas/La-estimulacion-cerebral-no-es-suficiente-para-curar-la-depresion>

## 10. LISTADO DE IMÁGENES:

Portada:

<http://www.hibridosyelectricos.com/articulo/tecnologia/inteligencia-conectividad-y-redes-met-aforas-ecologicas/20150509164219009396.html>

Representación neuroquímica del estrés:

BEAR, Mark/CONNORS, Barry/PARADISO, Michael, **Neurociencia la exploración del cerebro**, Wolters Kluwer, Barcelona, 2008 (668).

Representación de CRH, ACTH y las glándulas suprarrenales:

<http://163.178.103.176/Fisiologia/Integra/Objetivo7/Efectoscerebrales.pdf>

Ciclo del estrés: ilustración propia.

El estrés crónico puede derivar en una depresión severa:

<http://www.batanga.com/curiosidades/6005/que-pasa-en-el-cerebro-de-una-persona-con-depresion>

Estudios de imagen que comparan los cambios a nivel cerebral en individuos con depresión:

<http://neurologodf.com/>

El estrés y la depresión desencadenan cambios cerebrales:

<http://www.crhoy.com/archivo/depresion-va-de-la-mano-con-enfermedades-neurologicas-y-cambios-quimicos-en-el-cerebro/nacionales/>

Optogenética:

<http://one.lavanguardia.com/optogenetica-encender-y-apagar-neuronas-para-entender-el-cerebro/>

La regeneración de neuronas llamada neurogénesis:

<http://highexistence.com/boost-brain-harnessing-neurogenesis/>

Localización del hipocampo dentro del cerebro:

1. <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-celulas-madre-implicaciones-el-desarrollo-S0033833811002177?redirectNew=true>

2. [https://www.google.es/search?q=hipocampo&espv=2&biw=1440&bih=778&source=lms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwirqMCtktfNAhUGbxQKHxOsAH4Q\\_AUIBigB#mgrc=5UNEYbgx7Ab0FM%3A](https://www.google.es/search?q=hipocampo&espv=2&biw=1440&bih=778&source=lms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwirqMCtktfNAhUGbxQKHxOsAH4Q_AUIBigB#mgrc=5UNEYbgx7Ab0FM%3A)

Proliferación neuronal:

<http://sicotecnologia.com/Neurogenesis.htm>

Estimulación neuronal y neurogénesis:

<http://www.rtve.es/television/20150126/cosas-para-comerte-coco/1087230.shtml>

Isótopos de carbono:

<http://ciencianxt.blogspot.com.es/2015/04/datacion-mediante-el-carbono-14.html>

Individuo con una implantación de DBS:

<https://health-innovations.org/2015/03/23/eight-year-study-assesses-efficacy-of-dbs-on-pain-in-patients-with-parkinsons-disease/>

C-fos:

<http://encorbio.com/Album/pages/Rabbit-c-Fos-5C10-Neuron.html>

Técnica de inmunomarcaje:

<https://neuromuscularsantpau.files.wordpress.com/2012/06/guic3b3-de-practiques-definitiu.pdf>

Rata con electrodo de DBS:

<https://fli.institute/2015/12/27/deep-brain-stimulation-also-effective-for-memory-loss/>

Rata con electrodo de DBS 2:

[http://elpais.com/elpais/2016/03/16/ciencia/1458131857\\_131609.html](http://elpais.com/elpais/2016/03/16/ciencia/1458131857_131609.html)

Núcleos cerebelosos profundos:

<https://anatomia-ubb.wikispaces.com/file/view/Cerebelo.pdf>

Observación con el microscopio y el ordenador de un fragmento de cerebelo de rata:  
fotografía propia.

Microscopio de campo claro: fotografía propia.

Cerebelo de rata: fotografía propia.

Imagen con los 5 grupos de estudio: extraída de un Powerpoint de la UdG hecho por los investigadores de esta y con colaboración de investigadores de Maastricht University.

Observación de las ratas:

<http://www.abc.es/ciencia/20140430/abci-olor-hombre-estresa-ratones-201404291740.html>

Cerebelo Bregma (corte) -11.30: PAXINOS, George / WATSON, Charles, The rat brain in stereotaxic coordinates 4th edition, Academic Press, 1998, (figure 65).

Cerebelo Bregma -11.30 ampliado: PAXINOS, George / WATSON, Charles, The rat brain in stereotaxic coordinates 4th edition, Academic Press, 1998, (figure 65).

Cerebelo Bregma -11.30: Fotografía hecha con un microscopio de campo claro de la UdG.

Cultivo aislado de neuronas visto desde un microscopio: foto propia.

Comparación de la neurogénesis entre individuo sin DBS y otro con:

SHUANG Hao; TANG Bin; WU Zhenyu; KRESTIN Ure; YALING Sun; HUIFANG Tao; YAN Gao; AKASH J. Patel; DANIEL J. Curry; RODNEY C. Samaco; HUDA Y. Zoghbi; JIRANRONG Tang, **Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice**, Nature, (15 October 2015), 526, 430–434.

Los 4 centros geriátricos: fotografías propias.

Exposición en el centro Palamós Gent Gran, Palamós: fotografía propia.

Porcentajes de la afectación de Alzheimer y de las enfermedades neurodegenerativas en España: ilustración propia.

Afectación del Alzheimer a nivel mundial: ilustración propia.

Comparación cerebro sin Alzheimer y cerebro con Alzheimer:

<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>

Tríptico para estimular la neurogénesis: ilustración propia.

Neurólogo argentino Facundo Manes con su suplemento en el periódico Clarín:

<http://coleccion.clarin.com/?url=interesgeneral/coleccion/240/3440461011/cerebro-human.html>



# Agradecimientos

## 11. AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría empezar agradeciendo a la Dra. Gemma Huguet, por su inmensa ayuda. Sin ella la parte experimental no hubiese sido posible.

Otra persona importante ha sido mi tutor del Trabajo de Investigación, Eduard Juliol, por su orientación, ayuda y paciencia.

También mencionar a los Centros Geriátricos en los que he expuesto:

- Palamós Gent Gran, Palamós.
- Residencia 3ª edad Bellamar, Platja d'Aro.
- Residència Assistida Creu de Palau, Girona.
- Residencia Geriátrica Verdi, Barcelona.

Y finalmente, a mis padres, que han estado a mi lado a lo largo de mi investigación.



Anexos

## 12. ANEXOS:

Presentación en los centros geriátricos:

# ¿CÓMO POTENCIAR LA NEUROGÉNESIS?

1998



NO	SI
47	3

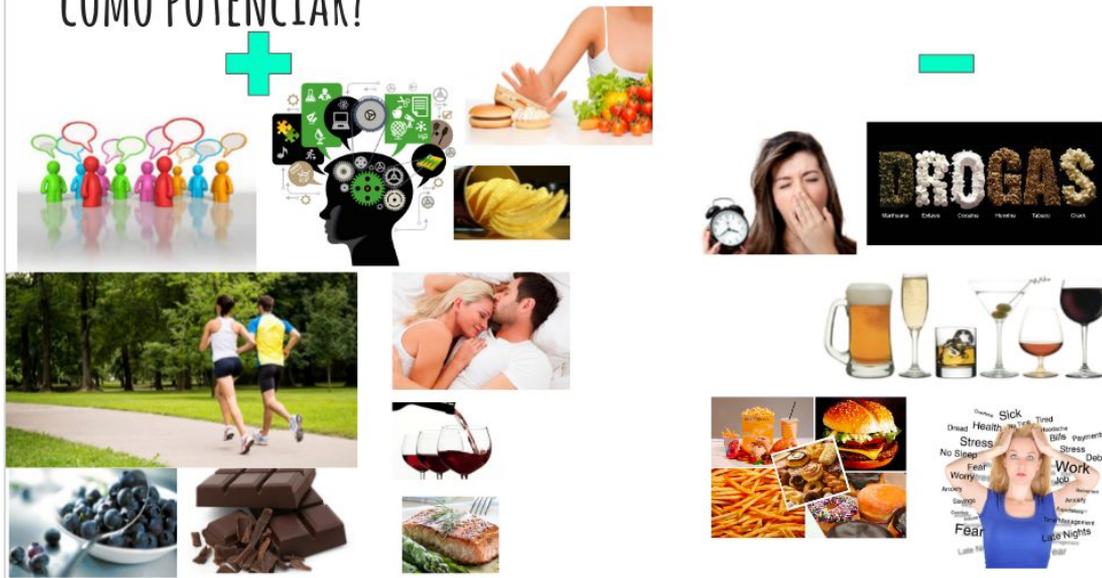


## ALZHEIMER/CREACIÓN DE NUEVAS NEURONAS?

46 millones → 2040 → 81,1 millones



# COMO POTENCIAR?



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN Y AYUDA!!

Juego interactivo:

Propuesta de juego interactivo  
para la estimulación de la  
**neurogénesis.**

### **Objetivo del juego:**

Con tus manos, deberás impedir  
que las frutas “caigan”.

A los 15 fallos, el juego se detendrá  
y podrás ver los puntos obtenidos.

Para comenzar, presiona  
la banderita verde y si quieres  
detener el juego el botón rojo.



Te recomiendo presionar el botón



para ver más grande la pantalla.

Que te diviertas!!