

ASOCIACIÓN CÉLULAS - PAREDES CAPILARES DEL HIPOCAMPO DE RATONES BALB/C EN LOS PRIMEROS DÍAS POSTNATALES.

Facultad de Ciencias Médicas 1. Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba

Autores: Dra. C. Marta Castro Bosch^I, Msc. Idelvis Quintana Polanco^{II}

Email: marta.castro@sierra.scu.sld.cu.

idelvis.quintana@sierra.scu.sld.cu

Resumen.

Las autoras en un anterior estudio de zonas del hipocampo de ratones BALB/c en el segundo y décimo día de su vida postnatal demostraron células cercanas a capilares, por lo que este trabajo tiene como objetivo evidenciar la asociación de células a lo largo de las paredes capilares en el hipocampo y proponer una teoría que la justifique. Se determinaron en todas las áreas del cuerno de Ammón y Fascia Dentada, dos tipos de estas células, las que difieren en cuanto a su número, características y el área nuclear determinada mediante el empleo del software IMAGEJ y para la comparación de las medias de las áreas nucleares en los dos grupos se empleó el paquete estadístico EPIDAT. Se exponen los argumentos que condicionan esta relación la que permite proponer la existencia de una teoría migratoria neurogenética trófica vascular.

Palabras claves: migración, neurogénesis, conos de crecimiento.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones del hipocampo han tomado relevancia al evidenciarse que en la Fascia Dentada (FD) y especialmente en la zona subgranulosa (GSZ) existen células progenitoras o precursoras neuronales, por lo que se considera un nicho neurogenético en el hombre adulto.¹⁻⁷

En la neurogénesis uno de los aspectos esenciales es la migración, proceso del cual se ha escrito mucho y del que se podría pensar que todo está declarado.

Las autoras de este trabajo al realizar estudios morfométricos de láminas piramidales del cuerno de Ammón(CA) y de la lámina granulosa de la FD en ratones BALB/c en el segundo y décimo día de vida postnatal hallaron una estrecha relación entre las células y las paredes vasculares fundamentalmente de capilares.⁸

En la búsqueda de la explicación de esta asociación es importante señalar que en los primeros días de vida postnatal en estas regiones hipocampales existen cambios de

reordenamiento de células para su definitiva organización y compactación en la lámina piramidal del CA y de la lámina granulosa de la FD. Esto obliga a que estas células además de las transformaciones neurogenéticas que sufren ellas o sus precursoras requieran del proceso migratorio para la llegada a estas láminas que son su destino definitivo.

En relación al proceso de migración en el sistema nervioso intervienen en la etapa pre y postnatal, la glía radial, célula que permite por sus prolongadas ramificaciones el avance de las células precursoras neuronales. Por otro lado se ha demostrado en cultivo de tejidos que tanto las dendritas y axones establecen contactos con estas glías a partir de sus extremos llamados conos de crecimiento. Estos contactos permiten tanto el crecimiento de estas prolongaciones neuronales como el proceso de migración neuronal.^{9,10}

Correa y Longart (2010) demuestran cambios en el crecimiento de los axones de neuronas en cultivos de tejido nervioso hipocampal entre 24 a 72 horas de 30 a 300µm e incrementos significativos en la proporción de conos de crecimiento abiertos por encima de los cerrados, infiriendo ellas que cuando están cerrados pudieran experimentar cambios a nivel de la membrana celular para favorecer el crecimiento de la membrana del cono permitiéndole expandirse para incrementar las superficies de contacto y el movimiento, o sea, que el fenómeno de apertura y cierre de los conos de crecimiento podría deberse a una respuesta a los movimientos realizados por estas estructuras para permitir la elongación de las neuritas.⁹ En los conos de crecimiento prima la existencia de la actina, cuyo papel en la migración y el movimiento celular como un todo es aceptado. Por tanto, es justo destacar que estos conos no solo deben permitir el crecimiento sino también la migración neuronal.¹⁰

Las autoras demostraron una disminución significativa en la celularidad de estratos adyacentes a las láminas piramidal y granulosa del hipocampo. Otro hallazgo revelador en las diferentes zonas hipocámpales fue la presencia de células asociadas a las paredes vasculares fundamentalmente de capilares.⁸ Este descubrimiento que se hizo evidente aún más en el décimo día de vida postnatal motivó este trabajo en el que se propone como objetivo evidenciar la asociación de células a lo largo de las paredes capilares en el hipocampo y proponer una teoría que la justifique.

Métodos:

Se estudiaron 600 microfotografías del hipocampo, 300 de 12 hipocampos de ratones BALB/c en el segundo día de vida postnatal y otras 300 de estos iguales roedores en el décimo día. Estas microfotografías fueron tomadas de cortes histológicos con un grosor entre 7-9 µm y separadas entre sí por 50 µm. Se realizaron 180 microfotografías del cuerno de Ammón, de ellas 60 en cada una de las regiones CA1, CA3 y CA4. Otras 120 de las regiones de la Fascia

Dentada; 60 del limbo suprapiramidal y el resto de su limbo infrapiramidal. Esta cifra constituyó el universo de trabajo.

Del universo se estudiaron y se seleccionaron aquellas en las que se pudieron delimitar vasos sanguíneos con células asociadas, las que se consideran la muestra: en el segundo día de vida postnatal 38 y en el décimo día 49 para un total de 81.

Hay que señalar que al analizar los vasos sanguíneos y su células en áreas hipocampales, los hallados en la región CA4 se incluyeron como Hilus Dentado (HD) junto a los de las zonas subgranulosas de ambos limbos que estaban incluidas en esa región; la lámina molecular de estos limbos suprapiramidal e infrapiramidal se incluyen como MSP y MIP quedando conformadas para el estudio, las siguientes áreas: CA1, CA3, HD, MSP y MIP.

Con el fin de caracterizar las células se procedió a su observación y a la medición del área y perímetro nuclear, que era lo más sobresaliente de las mismas, lo que se realizó mediante la opción **set measurements del software IMAGE J**, lo que permitió a su vez obtener el índice de circularidad y redondez.

Los resultados de las áreas nucleares de los tipos celulares hallados en el segundo y décimo día y por regiones hipocampales se muestran en tablas. Mediante el paquete estadístico EPIDAT con la opción de diferencia de medias con una significación del 0,05 se compararon las áreas nucleares de ambos tipos de células.

Los resultados y los métodos teóricos de análisis, síntesis, inducción y deducción permitieron concatenar los resultados científicos avalados sobre neurogénesis, migración celular y neuronal y revelar con la lógica de los conocimientos actuales la relación células y paredes capilares.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el estudio de las áreas hipocampales, tanto del CA como de la FD, en ratones en el segundo y décimo día de vida postnatal se observan con reiteración la presencia de células asociadas de modo paralelo a las paredes de vasos sanguíneos, algunas de ellas con finas prolongaciones y en otros casos con características de neuronas. Atendiendo a esa relación se analizaron la forma nuclear, densidad cromatínica de los mismos, la cercanía a las paredes celulares y se establecieron dos tipos celulares. Se comprobó la presencia con nitidez de estas células a lo largo o alrededor de capilares en 86 % de las imágenes, en las que se demostraba además la existencia de vasos sanguíneos.

Un primer tipo celular, más llamativo por el mayor tamaño nuclear aunque variable pudiendo ser prominente, redondeado, con poca densidad de su cromatina o sea vesicular, con uno o dos nucléolos evidentes; estas células se sitúan cercanas a las paredes vasculares se observan en mayor proporción, las cuales las autoras denominan en este trabajo C-

I(microfotografía 1 y 2); y un segundo tipo, que resultó con un núcleo más ovoideo con heterocromatina más evidente o intermedia sin llegar a ser densa, no se precisan nucléolos, parecen más pequeños, y casi superpuestos a las paredes vasculares longitudinalmente, aunque unos pocos de ellos situados transversalmente al eje longitudinal del capilar y se identifican aquí como C-II (microfotografía 3).

La proporción de las células C-I fue mucho mayor en relación a las C-II y fue similar en ambas edades. La tabla 1 muestra los resultados.

El área de los 102 núcleos de las células C-I en el segundo día de vida postnatal resultó como promedio 29,63 μm^2 mientras en el décimo, el número de células fue bastante similar, las 101 áreas nucleares de células C-I como promedio fue de 45,84 μm^2 .

Al analizar la proporción de células C-I en ambas edades fue similar, lo que no tiene mucha repercusión pues depende de las células que pudieron observarse, no quiere esto decir que siempre sea la misma. La relevancia estriba en el incremento significativo de las áreas nucleares en el décimo día con una $t=26,0100$ y $p= 0,0000$. Este resultado indica que hay un importante cambio en el tamaño de este tipo de células que aboga a favor de considerarlas células neuronales y sus precursoras. También es importante tener en cuenta que la mayor frecuencia en el rango del área estuvo entre 30 - 50 μm^2 por lo que no abundan las de mayor área.

Tabla 1. Área nuclear y total de células C-I y C-II en el cuerno de Ammón y fascia dentada

| Tipo celular | II día | | | X día | | | Total |
|--------------|---------------------|-------------------------------|-------|---------------------|-------------------------------|-------|-------|
| | Cantidad de células | Área Promedio μm^2 | S | Cantidad de células | Área promedio μm^2 | S | |
| C-I | 102 | 29,63 | 3,518 | 101 | 45,84 | 5,175 | 204 |
| C-II | 21 | 27,35 | 2,479 | 16 | 27,08 | 3,203 | 117 |

Al analizar las células C-II lo más importante es su menor número, 21 con área nuclear promedio de 27,35 μm^2 en el segundo día mientras que en el décimo en número de 16 y su área nuclear promedio de 27,08 μm^2 lo que no resultó significativo ($t= 0,0843$ y $p= 0,9334$). En relación a las regiones donde se encontraron se observa en la tabla 2 que en el segundo día la mayor proporción estuvo en CA1 y el resto entre el HD y MSP mientras que en el décimo hubo menor cantidad de células y se distribuyeron fundamentalmente entre HD, MSP y MIP.

Como se muestra en la tabla 2 en el HD fue donde hubo una mayor cantidad de células C-I en ambas etapas. Al comparar las áreas promedios nucleares de las células C-I entre el segundo y décimo días, fue significativo el incremento en el décimo día con una $p < 0,001$; exceptuando la de las células del estrato molecular infrapiramidal. En el décimo día en la región del HD el promedio del área nuclear fue el mayor.

Al comparar el área nuclear promedio en las regiones hipocampales estudiadas, se observó que las células C-II presentan un incremento significativo con una $p < 0,05$ en CA1 y mayor en HD y en MSP con una $p < 0,01$.

Tabla 2. Distribución de células C-I y C-II según regiones estudiadas del hipocampo y sus áreas nucleares promedios

| | Tipo celular. C-I II día | | | | | Tipo celular c-II - II día | | | | |
|--------|---------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----------------------------------|-----|------------|------------|------------|
| | CA1 | CA3 | HD | MIP | MSP | CA1 | CA3 | HD | MIP | MSP |
| X | 31,52 | 26,50 | 31,81 | 22,17 | 29,91 | 27,19 | | 25,19 | | 28,50 |
| S | 3,748 | 3,354 | 3,511 | 3,652 | 3,267 | 3,199 | | 2,866 | | 2,425 |
| n | 16 | 18 | 32 | 7 | 29 | 11 | 0 | 3 | 0 | 7 |
| | Tipo celular. C-I X día | | | | | Tipo celular C-II X día | | | | |
| | CA1 | CA3 | HD | MIP | MSP | CA1 | CA3 | HD | MIP | MSP |
| X | 44,23 | 40,98 | 53,57 | 23,64 | 48,52 | 33,76 | | 33,17 | 22,71 | 21,83 |
| D S | 3,722 | 3,63 | 5,625 | 2,53 | 5,734 | 1,622 | | 3,789 | 2,268 | 1,738 |
| n | 17 | 16 | 34 | 10 | 24 | 2 | 0 | 5 | 4 | 5 |
| t | 9,405 7 | 12,031 1 | 16,966 2 | 0,921 4 | 18,214 8 | 2,306 3 | | 3,370 6 | 0,921 4 | 5,553 5 |
| p | 0,000 0 | 0,0000 | 0,0000 | 0,380 9 | 0,0000 | 0,031 9 | | 0,019 9 | 0,380 9 | 0,000 4 |

En cuanto a la circularidad de las células C-I en el décimo día, todas se encontraron entre 0,7 - 0,9; aunque en 0,8 el 49,01 %. En el segundo día entre los valores de 0,7 - 0,9 estuvieron solo el 67,75 % de las células. De estos resultados se determina que en el segundo día hay una menor tendencia a la circularidad de las células C-I. La circularidad en las células C-II en el segundo día tuvo mayor proporción entre 0,7 - 0,8 con un 80,88% y en el décimo el mayor porcentaje estuvo en 0,7 con 62,50.

En resumen, las denominadas C-I tienen como principales características un núcleo con cromatina laxa, nucléolo evidente y tendencia al incremento significativo del área nuclear y de los índices de circularidad y en algunas de ellas la presencia de prolongaciones evidentes que recuerdan a las neuronas. Es justo señalar que no todas las C-I tienen grandes áreas nucleares con índices de circularidad cercanos a 1, sobre todo en el segundo día de vida postnatal lo que pueda explicar que sean precursoras de estas.

En el caso de las C-II, los índices de circularidad son menores y de ahí que se reafirme la tendencia ser ovoideas, con menor área nuclear, mayor densidad cromatínica sin una observación precisa de su nucléolo, por lo que en cuanto a su identidad se considera deben ser otras células no neuronales y aunque, a criterio de las autoras, se aproxima más su estructura a glías, hay que considerar que de ser los astrocitos serían sus pies vasculares lo más cercanos a las paredes capilares y no su cuerpo que debe estar alejado, lo que no se comporta así en las imágenes mostradas, ya que se hallan adosadas a la pared capilar (microfotografía 3).

El otro aspecto es proponer una teoría que permita esclarecer la relación que guardan estas células y las paredes capilares.

Para dar respuesta a la pregunta: ¿pueden las paredes vasculares servir para el sostén y fijación de los conos de crecimiento?, hay que analizar varios factores humorales que circulan por estos vasos e intervienen en los procesos de neurogénesis como migración y crecimiento de prolongaciones neuronales; aquellos que dependen de la pared vascular capilar y otros inherentes a las propias células nerviosas relacionados con los conos de crecimiento que son los que establecen contactos adhesivos para la migración y crecimiento.

Entre los factores que circulan en los capilares se hallan nutrientes esenciales para el metabolismo neuronal en este momento de la vida, además fluyen numerosos factores que salen al medio que son necesarios en este proceso neurogenético. Estos han sido muy estudiados en el cerebro entre los que se señalan las neurofinas, NGF (factor de crecimiento neuronal), también considerar la acción de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro).¹¹⁻¹²

Existen relaciones entre los efectos ambientales de **VEGF** y la neurogénesis en condiciones normales y se señala la inhibición de la apoptosis en condiciones fisiológicas de neurogénesis como un mecanismo al menos parcialmente mediado por VEGF. Argibay señaló la influencia de este factor sobre células endoteliales vasculares maduras que secretarían **BDNF** y este actuaría sobre los neuroblastos para convertirlos en neuronas. **BDNF** es un factor regulador de la neuroadaptación a través de una estimulación o inhibición de la proliferación celular ambiente dependiente. Otros factores son **FGF-2** (Factor de crecimiento fibroblástico) que in

vitro es capaz de promover además de la proliferación, la supervivencia neuronal. El factor **Sonic hedgehog (Shh)** es capaz de estimular poderosamente la neurogénesis hipocampal¹² y Ruano señala que está involucrada en el mantenimiento de las células progenitoras de los adultos.¹³

Geneser señala que el cono de crecimiento axonal tiene la posibilidad de captar moléculas del medio y transportarlos mediante el flujo axónico retrógrado como los factores de crecimiento nervioso.¹⁰

Los capilares sanguíneos en el sistema nervioso central tienen una pared lo suficientemente estable y segura para que los conos de crecimiento neurales puedan servir como plano de adhesión para el logro de sus movimientos ya que su pared está formada por un endotelio vascular y la lámina basal.¹⁰ En esta etapa tan temprana de la vida postnatal, las autoras no consideran factible, ni se ha hallado en la literatura la presencia de pies vasculares de los astrocitos conformando la barrera hematoencefálica. Es por esto que solo se consideraran esencialmente el endotelio y su lámina basal.

Las células endoteliales favorecen la renovación de las células pluripotenciales y participan en la modulación de la expresión de moléculas de adhesión.¹⁴ Este endotelio se señala que posee moléculas de integrinas.

Las integrinas son moléculas de adhesión heterofílica que tienen dos subunidades que quedan incluidas en la membrana plasmática celular. En algunos casos se unen a cationes divalentes (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺). Los cationes ejercen un papel clave en la función adherente de las integrinas. Entre las integrinas propias de las células endoteliales esta la $\alpha 5\beta 1$ o Receptor de fibronectina y; $\alpha 6\beta 1$ o receptor de laminina que se une a las lamininas.¹⁵⁻¹⁸

Tanto en el endotelio vascular como en neuronas se hallan caderinas: las VE-caderina, caderina tipo 2 vascular endotelial, y las N-caderinas en las neuronas.¹⁷

La lámina densa de la lámina basal está constituida por laminina, glicoproteína. Correa y Longart⁹ asumen lo demostrado en el hipocampo por Lein PJ, Banker GA, Higgins D., los cuales afirman la laminina favorece la adhesión, diferenciación, la supervivencia y el desarrollo de las neuritas. En el proceso de crecimiento y migración axonal, la laminina puede unirse a los conos de crecimiento neuronales.

Entre los otros componentes de la lámina densa se halla la fibronectina que es señalado como elemento de adhesión que ayuda a avanzar. Se señala también que mediante los receptores de fibronectina del plasmalema se genera un anclaje a las moléculas de fibronectina de la matriz extracelular y de la lámina basal.¹⁰

Por lo que se analiza hasta aquí se deduce que las paredes de los capilares poseen un sistema de moléculas de adhesión factibles para garantizar el proceso migratorio. Además al

estar estrechamente asociadas estas células pueden favorecerse en el proceso trófico y tener mejor asequibilidad de factores humorales como los ya mencionados que contribuyen al proceso de neurogénesis y a la migración en sí misma.

En relación a las neuronas se señaló ya por Cajal la existencia del cono de crecimiento tanto en las futuras dendritas como el axón de estas células en el proceso de maduración. Este cono de crecimiento posee un núcleo central que posee filamentos, túbulos y mitocondrias. Los conos de crecimiento están compuestos por una red de filamentos de actina F en su zona apical y áreas globulares de actina G en la base, ambas estructuras presentan polaridad que determinan la orientación del cono.⁹

Estos resultados permiten explicar varios aspectos relacionados con la migración así como el crecimiento de las prolongaciones. Como todo movimiento celular está dado por tres fases que son las de proyección, adhesión y retracción. La proyección ocurre gracias a la polimerización de la actina provocando la formación de lamelopodios y filopodios; los que requieren de moléculas de adhesión para el contacto con determinadas superficies o blancos para que finalmente ocurra la retracción que se debe a la despolimerización de la actina.

El proceso de la translocación de las moléculas de actina debido a su despolarización o desensamblaje como actina G resulta del movimiento característico, el llamado flujo retrógrado de la actina en los conos de crecimiento, que permite el desplazamiento hacia delante de la neurita o la retracción de la misma. La elongación de las prolongaciones neuronales ocurre entonces debido al alargamiento del citoesqueleto y de la membrana recién sintetizada a nivel de los conos y junto a la fusión de vesículas sinápticas con la superficie del neurolema favoreciendo este crecimiento neural.⁹

Los cambios en la distribución de integrinas en la membrana neuronal parecen estar causados por modificaciones del citoesqueleto que ocurren como consecuencia de las señales intracelulares generadas durante la activación celular. Estas integrinas se unen a miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas como las NCAM (CD56) que son importantes en el desarrollo neural.¹⁵⁻¹⁸

Los filopodios hacen contacto con las **NCAM** correctas, lo cual determina la dirección en la cual continua su crecimiento. Durante la estabilización se incrementan las moléculas de actina y el filopodio se une a las **NCAM** extracelulares en uniones homofílicas mediante NCAM o con un receptor específico para este en el filopodio, lo que luego causa la activación de señales intracelulares. También es capaz de unirse a los receptores de la membrana del cono de crecimiento y adherirse al tejido circundante.¹⁰

Alberts refiere que la punta migratoria de un axón tiene caderinas en su superficie, lo que debe permitirle la fase de adhesión en su ruta migratoria y así un pool de caderinas en las vesículas subyacentes al neurolema se liberan al alcanzar la superficie blanco.¹⁶

Las integrinas pueden formar complejos focales en momentos de migración, ya que es una de sus más importantes funciones.¹⁵ Las células se adhieren a los sustratos por medio de sus integrinas. Durante ese movimiento, la célula forma nuevos anclajes con el sustrato en la dirección del movimiento, a la vez que libera otros ya formados en la parte posterior. Cuando se liberan del sustrato, las moléculas de integrina retornan al interior de la célula mediante procesos de endocitosis, o sea, son reciclados constantemente. Las integrinas logran cambios conformacionales que aumentan su afinidad con sus ligandos y llegan a agruparse en ciertas regiones de la membrana celular formando complejos de adhesión focal. En estos complejos se asocian proteínas intracelulares capaces de generar señales de activación como es la proteína tirosin quinasa denominada FAK o kinasa de adhesión focal.¹⁹

FAK es un importante integrador de señales extracelular y modula la dinámica del citoesqueleto en el control de la formación de lamelopodios y filopodios y muchas de las funciones de señalamiento de las integrinas dependen de la FAK.¹⁹ Actúa también normalmente desensamblando adhesiones focales y estas pérdidas son necesarias en el proceso de migración.

El cono de crecimiento detecta y responde a moléculas de señalización que pueden ser de retraimiento, giro o continuación, que identifican las vías correctas, prohíben las incorrectas y facilitan la formación de sinapsis.¹⁰ El fenómeno de apertura y cierre de los conos de crecimiento podría deberse a una respuesta a los movimientos realizados por estas estructuras para permitir la elongación de las neuritas .⁷

En el artículo anónimo "Corriente migratoria rostral, Brief la historia, Biología celular, Mecánica de Migración, la investigación actual" reporta " En la zona subgranular adulto, se encontraron densos racimos de células que se dividen al estar anatómicamente cerca de la vasculatura, especialmente capilares... la vasculatura también proporciona el sustrato para la nueva migración neuronal después de una lesión en el cuerpo estriado adulto.²⁰ Este artículo referido a la región olfatoria señala células a lo largo de capilares, les llama vasculares sin caracterizarlas aunque le confiere a esa asociación carácter migratorio en el adulto después de lesiones.

Después de señalar los basamentos dependientes tanto del epitelio como de factores humorales que intervienen y están presentes en el hipocampo se puede concluir que: los capilares poseen una estructura que proporciona el sostén y superficie, nutrientes y factores de crecimiento que en ellos circulan junto a moléculas de adhesión de sus paredes y las de

las neuronas así como conos de crecimiento de las prolongaciones neuronales con los elementos del citoesqueleto, especialmente la actina, reúnen más que otras estructuras las condiciones para convertirse en el pilar migratorio, nutricional y de crecimiento de las prolongaciones de las neuronas y sus precursoras hasta alcanzar su sitio definitivo de emplazamiento.

CONCLUSIONES

Las autoras declaran que existen argumentos suficientes, los que se han expuesto y permiten justificar una teoría migratoria neurogenética trófica vascular postnatal temprana en el Hipocampo como parte del Sistema Nervioso Central, lo que pudiera hallarse en otras áreas de este sistema y sería justo investigar este hecho y también su presencia en la vida prenatal. Queda una brecha epistemológica abierta en este importante campo de la neurogénesis.

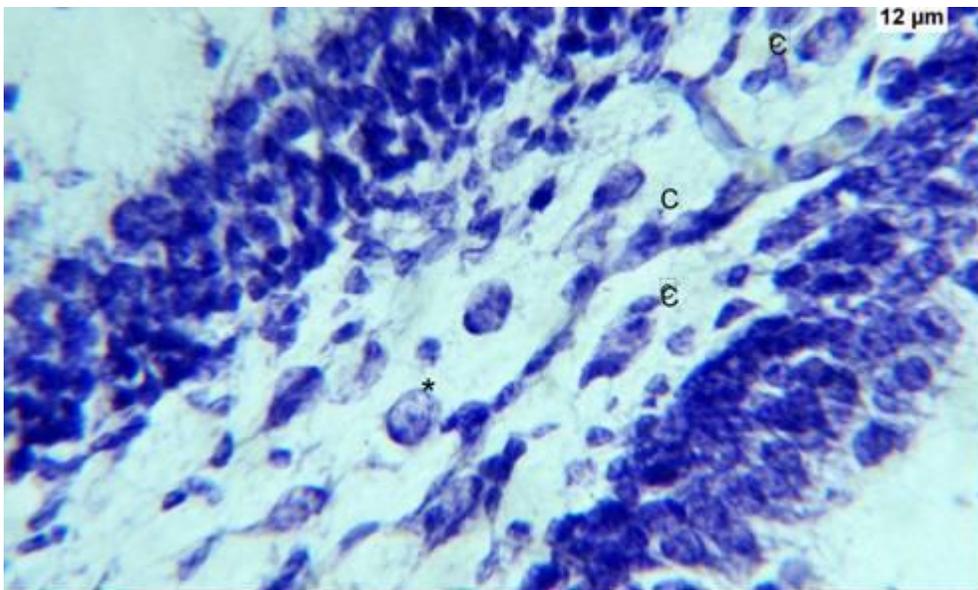
Referencias Bibliográficas

1. Moreno Montoya M, Nieto Escamez FA. *Neurogénesis en el giro dentado del hipocampo: implicaciones para el aprendizaje y la memoria*. [Artículo en línea] Arch Neurocienc Mex 2011; 16(4): 193-199. <http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=82954&id_seccion=21&id_ejemplar=8184&id_revista=5> [consulta:3 mayo 2013]
2. Kempermann G, Ramírez Rodríguez G, Benítez King G. *Formación de neuronas nuevas en el hipocampo adulto: neurogénesis*. [Artículo en línea] 2011. <http://biblioteca.universia.net/htmlbura/ficha/_params/title/_formacion-neuronas-nuevas-hipocampo-adulto-neurogenesis/id/_54587200.html> [consulta:15 febrero 2013]
3. *Neurogénesis en el cerebro adulto*. [Artículo en línea] 2010. <<http://es.scribd.com/doc/28225087/Neurogenesis-en-El-Cerebro-Adulto>> [consulta:3 mayo 2013]
4. Texidó Gómez F. *Hipocampo y neurogénesis*. [Artículo en línea] 2010 <http://www7.uc.cl/sw_educ/neurociencias/html/frameMapa.html> [consulta:3 mayo 2013]
5. Piatti, VC. *Maduración neuronal en el giro dentado del hipocampo adulto*. [Artículo en línea] 2009 <http://digital.bl.fcen.uba.ar/gsd/282/cgi-bin/library.cgi?a=d&c=tesis&d=Tesis_4568Piatti>

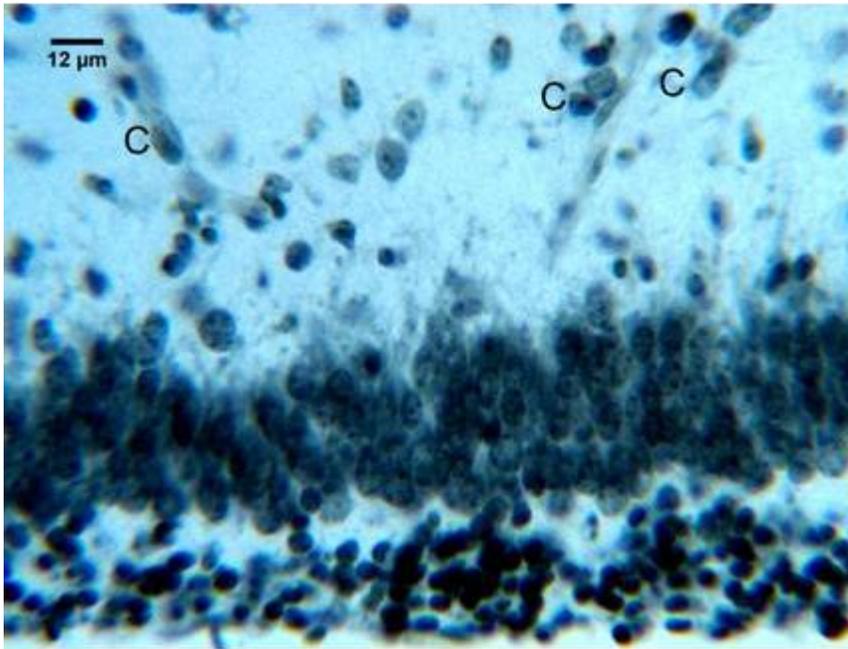
6. Rodríguez Sáez S. *Activación de la neurogénesis en el hipocampo de ratón adulto por factores embrionarios*. [Artículo en línea] 2012. <<http://uvadoc.uva.es/handle/10324/1417>> [consulta:15 febrero 2013]
7. *Crecimiento de nuevas células cerebrales y cableado para arriba*. [Artículo en línea] 2012. <<http://es.prmob.net/neurona/hipocampo/neurog%C3%A9nesis-2179651.html>> [consulta: 20 septiembre 2013]
8. Quintana I. *Cambios morfológicos del hipocampo de ratones BALB/c en los primeros días de vida postnatal*. Tesis de Especialidad de histología . Universidad de Ciencias Médicas .Santiadgo de Cuba. 2013
9. Correa G, Longart M. *Análisis morfométrico del proceso de diferenciación in vitro de neuronas del hipocampo*. Invest. clín 2010; 5(4).
10. Geneser F. *Histología sobre bases moleculares*. Buenos Aires . Editorial médica Panamericana.3ra. ed.2000: 169-172; 372-373.
11. *Neurotrofina*. [Artículo en línea] 2013. <<http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Neurotrofina&oldid=67487167>> [consulta:3 mayo 2013]
12. Argibay P.F. *La regeneración del sistema nervioso central: Cambios de paradigma y medicina regenerativa*.2007 [artículo en línea] <<http://www.google.com/cu/imgres?imgurl=http://fundacionannavazquez.files.wordpress.com/2007/10/nature04481-f22.jpg&imgrefurl=http://fundacionannavazquez.wordpress.com/2007/10/18/la-regeneracion-del-sistema-nervioso-central-cambios-de-paradigma-y-medicina-regenerativa/&usq=YhzQudbEQqI-884IvwvDMX2zkOQ=&h=365&w=600&sz=47&hl=es-419&start=10&zoom=1&tbnid=dcxGkQ1sAqs9mM:&tbnh=82&tbnw=135&ei=Od2DUYzBL6rj4AOX3ICQBg&prev=/images%3Fq%3Dneurog%25C3%25A9nesis%2Bdel%2Bhipocampo%26sa%3DX%26hl%3Des-CU%26gbv%3D2%26tbn%3Disch&itbs=1&sa=X&ved=0CDwQrQMwCQ>> [consulta:3 mayo 2013]
13. Ruano G. *Neurogénesis* . [Artículo en línea] 2012. <<http://www.buenastareas.com/ensayos/Neurogénesis/6025016.ht>>
14. Facultad de Medicina UDCA: Grupo de investigación Envejecimiento y Vejez. *Insuficiencia Vasculat Cerebral*. 5 (1) 2011 <<http://udca.edu.co/en/previous-editions/item/435-insuficiencia-vascular-cerebral.html>>[consulta:15 abril 2014]
15. *Integrinas. Medicina molecular*.2008. [Artículo en línea] <<http://medmol.es/temas/81/>> [consulta:4 marzo 2013].

- 16.** Alberts B, et al. *Molecular biology of the cell*. 4ta. Ed. Ed. [Biblioteca digital] 2005. <http://www.geocities.com/zrnet76/>
- 17.** Sánchez Madrid F. González-Amaro R. 08. *Moléculas de adherencia*. [Artículo en línea] <[http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema08 / .htm](http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema08/.htm)> [consulta:12 mayo 2013]
- 18.** Ríos L. *Moléculas de adhesión*. [Artículo en línea] 2013. <<http://es.scribd.com/doc/63281963/Moleculas-de-Adhesion-Celular-1223605666724403-9>> [consulta: 12 mayo 2013]
- 19.** García García B, *Estudio de procesos de Migración y Plasticidad en el Sistema Nervioso Central: Papel de Semaforina 4F y kinasa de adhesión focal (FAK)*. [Artículo en línea] 2013. <<http://hdl.handle.net/2445/44347> > [consulta: 12 abril 2014].
- 20.** *Corriente migratoria rostral, Brief la historia, Biología celular, Mecánica de Migración, La investigación actual*. [Artículo en línea] <http://www.centrodeartigos.com/articulos-enciclopedicos/article_93643.html> [consulta: 12 abril 2014].

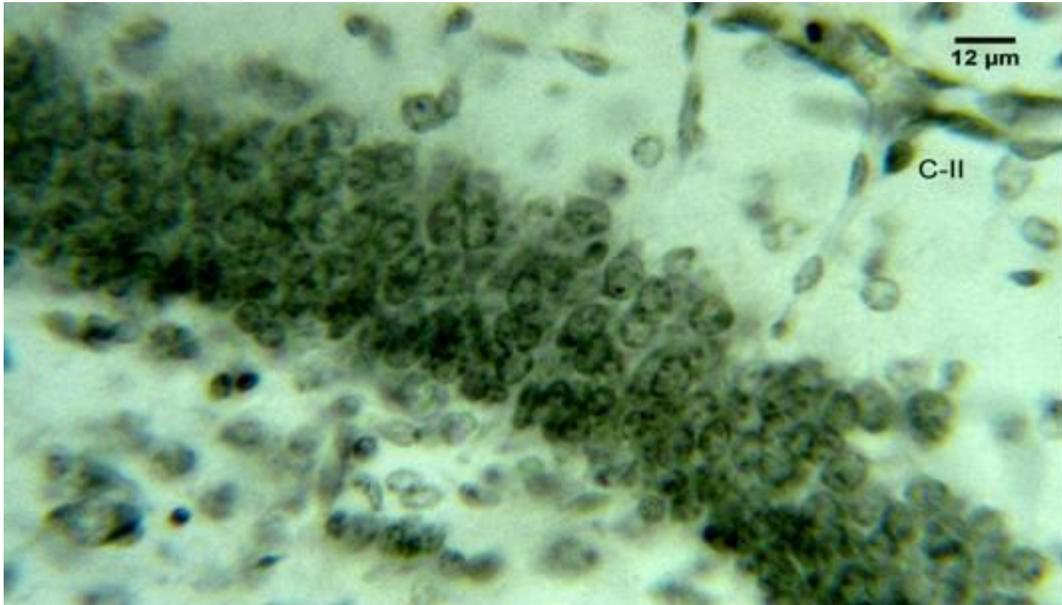
ANEXOS



Microfotografía 1. Se muestra Fascia dentada de ratón BALB/c en el décimo día de vida postnatal demostrada con técnica de Nissl. Se observa capilar con varias células C-I (C) en relación a la pared capilar. La célula C-I señalada con* tiene núcleo con un área de $87,21\mu\text{m}^2$ y diámetros de 13,04 y 8,52 μm . Se observan emergencias de prolongaciones en las bases celulares de esta célula. .



Microfotografía 2. Observe células tanto C-I como C-II asociadas a capilares en el estrato lacunosum molecular de la región de CA3 en el segundo día de vida postnatal.



Microfotografía 3. Células C-II se muestran en los capilares que aparecen en la imagen de la lámina molecular de la Fascia Dentada en el décimo día de vida postnatal demostrada con Método de Einarson. Estas células se diferencian bien de las endoteliales capilares.