

## НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЯ: РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СТАРЕНИИ

©2020 г. Н. В. БОБКОВА<sup>1\*</sup>, Р. А. ПОЛТАВЦЕВА<sup>1,2</sup>,  
С. В. ЛЕОНОВ<sup>1,3</sup>, Г. Т. СУХИХ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Федеральный исследовательский центр «Пуцинский научный центр биологических исследований», Институт биофизики клетки РАН, г. Пушино, Московская область;*

<sup>2</sup> *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва;*

<sup>3</sup> *Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный, Московская область*

I. Введение. II. Стволовые клетки. III. Нейрорегенерация и нейрогенез. V. Регуляция нейрогенеза. V. Возможности нейровосстановления при старении и возрастных патологиях. VI. Заключение.

### I. ВВЕДЕНИЕ

Большинство дегенеративных заболеваний характеризуется гибелью или повреждением клеток, что приводит к нарушению функций разных органов, выражающемуся в потере их способности к синтезу, метаболизму и правильной сборке жизненно важных биологически активных эндогенных соединений [1–7].

Традиционно для замены поврежденных систем используются медицинские устройства или донорские органы [8–11]. Однако потенциальная опасность и превышение затрат над полезностью, характерное для первых, наряду с ограниченностью доступных предложений для последних, являются серьезным препятствием к их широкому внедрению. Эффективность применения лекарственных средств, радиационного или хирургического вмешательства также

\*Автор для переписки: nbobkova@mail.ru

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-15-00392.

ограничены множеством осложнений и проблемами безопасности. Биотехнологические подходы позволяют создавать новые соединения, чтобы восполнить ряд важных для организма соединений, таких как сахара, аминокислоты, нейротрансмиттеры и гормоны, дефицит которых наблюдается при некоторых патологиях. Однако существующий технологический уровень не всегда позволяет создать соединения с высокой специфичностью безопасных доз, таргетной доставкой и временем воздействия, достаточным для достижения терапевтического эффекта. Альтернативой для достижения этой цели могло бы быть использование достижений клеточных технологий.

## II. СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Стволовые клетки (СК) – недифференцированные клетки, способные как самообновляться, образуя новые стволовые клетки [12 так и дифференцироваться в специализированные клетки различных тканей организма. [13,14].

В начале эмбрионального развития, на стадии бластоцисты, внутренняя клеточная масса (будущие ткани плода) – эмбриобласт, полностью состоит из плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), которые могут давать начало практически всем тканям и органам, кроме экстраэмбриональных, например, плаценте. В ходе пре- и постнатального развития организма СК дифференцируются в соматические клетки [15–18] в рослом организме остается лишь небольшое количество СК, благодаря которым и осуществляется обновление и восстановление физиологически деградирующих тканей (клетки крови, эпителиальные клетки и т. д.).

Постнатальные СК подразделяются на три основные группы: мультипотентные гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и унипотентные тканеспецифичные прогениторные клетки [18, 19]

Дифференцированные клетки не всегда могут путем деления компенсировать потерю или повреждение других клеток, вызванное патологическим процессом. В отличие от дифференцированных клеток, СК способны к ассиметричному делению, при котором одна из дочерних клеток сохраняет фенотип СК, а другая дает начало специализированным клеткам того или иного типа, Это может происходить в течение длительного времени [20]. С возрастом происходит накопление повреждений ДНК в СК, а также в окружающих их клетках, уменьшается их количество, что в результате приводит к старению и гибели всего организма [17–27].

Таким образом, использование СК или «прогениторных» клеток, которые подобно СК могут дифференцироваться в определенный тип клеток-предшественников, например, нейральных СК, но являются уже более специфичными, чем СК, дало бы возможность восстановить участок патологического повреждения путем создания новых, функционально полноценных клеток, и, как следствие, восстановить здоровье пациента [24, 27, 28]. Принимая во внимание способность СК и прогениторных клеток к омоложению, уже однократного их введения могло бы быть достаточным для восстановления функции поврежденного органа.

Чтобы стать эффективной терапией, СК должны обладать определенными свойствами, такими как: (1) максимальная таргетная эффективность с минимальным побочным действием; (2) сохранность активности и специфичности переносимого с помощью СК терапевтического агента и высвобождение его в целевом сайте [29–31]. Потенциальными преимуществами использования СК по сравнению с традиционной терапией являются возможность их направленной миграции [32], локальная нейропротекция и регенерация, наряду с иммунной регуляцией [33–38].

### ИСТОЧНИКИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Существует несколько наиболее часто используемых и доступных источников аутологичных СК человека: костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба [39], периферическая кровь, а также ткани после естественных родов или операции Кесарево сечение: пуповинная кровь, ткань плаценты, Вартонов студень. Чаще всего в медицинской практике используют аутологичные клетки, полученные от пациента, поскольку их применение имеет наименьший риск возникновения осложнений. Достаточно востребованными источниками, используемыми в медицине для регенерации органов и тканей, также являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из костного мозга и СК волосяного фолликула (вфПСК) [40]. МСК являются негемопоэтическими мультипотентными СК и могут быть выделены из тканей костного мозга, жировой ткани, мышечной ткани, крови [41, 42] и т.д. Одной из проблем при использовании МСК является их слабая способность мигрировать из вены в ткань через эндотелиальный барьер, что обусловлено отсутствием у МСК экспрессии Р/L-селектина и способности обхода капилляров меньшего диаметра, чем размер МСК, что снижает эффективность терапии [43]. К сожалению, МСК, помещенные в локальную зону с разрушенными клетками хозяина и активацией резидентных клеток врожденного иммунитета, таких как НК, быстро подвергаются

апоптозу. Это касается как аллогенных, так и аутологичных МСК, поскольку введенные клетки нарушают нормальную архитектуру органа. В некоторых исследованиях было отмечено, что при внутривенном введении мелким животным возникал ателектаз и тромбоз [43], хотя в большинстве клинических исследований таких тяжелых побочных эффектов не было зарегистрировано.

Не вызывает больших сложностей процедура забора и получения аутологичных вфПСК, которые могут дифференцироваться *in vitro* в резидентные клетки мозга, кератиноциты, клетки мышц (гладкие) и меланоциты. Трансплантация вфПСК используется для лечения травматического повреждения спинного мозга и периферической нервной системы [44, 45].

#### ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ИХ ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Начиная с пионерских работ Такахаси и Яманаки в 2006 году, начали широко использоваться так называемые индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), получаемые путем трансформации соматических клеток в СК, что достигалось путем трансфекции четырех генов транскрипционных факторов Oct-4, SOX2, KLF4 и Мус с использованием вирусного вектора [46]. На рис. 1 представлена схема получения ИПСК.

Открытие метода создания ИПСК полностью революционизировало область заместительной клеточной терапии, а его авторы Шинья Яманака и Джон Гурдон получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине 2012 года [46, 47]. Такой тип СК не вызывает отторжения иммунной системой и не сопровождается воспалительными реакциями, поскольку соматические клетки, используемые для трансфекции и последующей трансплантации, обычно берут у самого пациента [48]. В качестве источников соматических клеток обычно используют фибробласты кожи или слизистых оболочек, а также клетки крови, получение которых не требует травматических операций, как в случае биопсии костного мозга для выделения МСК [49–51]. Более того, ряд недавних исследований продемонстрировал возможность применения ИПСК из соматических эпителиальных клеток почек, собранных из мочи пациентов. Этот метод сбора клеток абсолютно безопасен и безвреден для пациента, поскольку не требует биопсии или взятия крови [52–54]. Самым главным преимуществом ИПСК является их индивидуальность для каждого пациента, что практически полностью устраняет моральные и этические проблемы, которые часто возникают при использовании ЭСК, полученных из

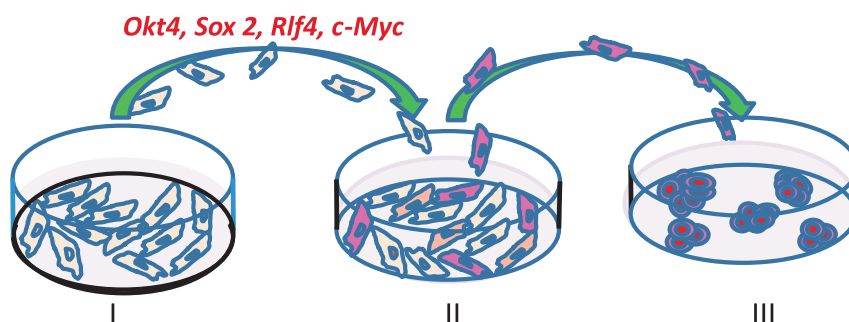


Рис. 1. Схема получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

I – культивирование соматических клеток;

II – трансфекция 4-х генов, ассоциированных со стволовыми клетками, в соматические клетки с помощью вирусных векторов. Красным цветом окрашены клетки, в которых наблюдается экспрессия введенных генов.

III – сбор и культивирование клеток, которые преобразуются в ИПСК и образуют подобно эмбриональным клеткам колонии СК.

клонированных бластоцист или СК плода из абортного материала. Терапевтический потенциал ИПСК очень высок. Первое подтверждение возможности терапевтического применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток было получено на мышах, больных человеческой серповидноклеточной анемией. *In vitro* ИПСК обладают свойствами ЭСК на протяжении неограниченного числа поколений и плюрипотентностью, благодаря чему могут дифференцироваться во все виды клеток человека, заменяя поврежденную или стареющую клетку после предварительной дифференцировки [55].

К сожалению, несмотря на многие преимущества, использование ИПСК имеет ряд серьезных недостатков. Трансплантация предварительно дифференцированных ИПСК, равно как и ЭСК часто приводит к развитию опухоли из-за переноса недифференцированных клеток вместе с остаточными клетками-предшественниками. Чтобы решить эту задачу, в последнее время стал очень популярен элегантный подход к устранению онкогенности ЭСК и ИПСК [56]. Помещение так называемой «суицидальной кассеты», состоящей из гена тимидинкиназы (ТК) вируса простого герпеса типа 1 (HSV-1), под одним или несколькими промоторами хорошо известных генов плюрипотентности (например, гена *Ost4*) помогает преодолеть эту проблему. Ген ТК кодирует фермент, который фосфорилирует нуклеотидный аналог лекарства Ганцикловир (GCV), который, будучи в

дальнейшем фосфорилирован клеточными киназами, ингибирует синтез ДНК, что, в свою очередь, вызывает суицидальный каскад, заканчивающийся апоптозом клеток. Селективность апоптоза достигается за счет промотора гена Oct4, который активен только в недифференцированных и опухолевых клетках. Полностью дифференцированные ИПСК / ЭСК имеют неактивный промотор гена Oct4, что делает их невосприимчивыми к эффекту GCV.

Однако используемые для достижения элиминации раковых клеток высокие дозы GCV включают иммуносупрессию в дополнение к другим токсическим побочным эффектам, что создает проблему использования этого соединения. Указанные ограничения были успешно преодолены путем использования вариантов ТК, содержащих множественные аминокислотные замены, которые позволили уменьшить значения константы Михаэлиса ( $K_m$ ) в 14–124 раза по сравнению с ферментом дикого типа при использовании GCV в качестве субстрата [57]. Такие новые «гены, нацеленные на пролекарства», открывают возможность использования наномолярных доз GCV, которые нетоксичны и вызывают меньший иммуносупрессивный эффект, что позволяет обеспечить безопасность такой генной терапии, вызывающей апоптоз только недифференцированных трансплантированных СК.

Альтернативным методом создания ИПСК без риска их ракового перерождения является дедифференцировка соматических клеток в плюрипотентное состояние путем доставки в клетку факторов транскрипции Oct-4, SOX2, KLF4 и Muc вместо трансфекции ДНК-копий соответствующих генов. Рекомбинантные белки, состоящие из коротких пептидов, представляющих либо полиаргининовый (11R) домен трансдукционного белка, либо последовательности, полученные из tat ВИЧ, слитые с С-концами четырех репрессирующих транскрипционных факторов: Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc, использовались, чтобы обеспечить эффективную доставку указанных соединений через клеточные мембраны в эмбриональные фибробласты мыши [58]. Такой метод позволяет получать более безопасные ИПСК, поскольку отсутствует риск воздействия на геном соматической клетки, что невозможно избежать при использовании предыдущих подходов получения ИПСК, предусматривающих включение экзогенных генетических конструкций. Кроме того, этот метод существенно более простой и быстрый по сравнению с современным генетическим методом, хотя все еще наблюдается низкая эффективность перепрограммирования [59]. Необходимые для перепрограммирования транскрипционные факторы могут быть

эктопически экспрессированы путем трансфекции мРНК соответствующего фактора. Этот метод также позволяет избежать модификаций клеточного генома, хотя появление чужеродной мРНК может вызвать индукцию защитных механизмов в клетке-реципиенте, таких как сигнальный каскад NF-κB и интерферон-γ. Для защиты введенной мРНК от воздействий клетки-хозяина и увеличения времени ее полураспада в цитоплазме Уоррен и его коллеги предложили стабилизировать мРНК, перекрывая ее 5'-конец и добавляя поли-А-хвост на 3'-конец. В результате продолжительность экспрессии такой стабилизированной мРНК была значительно увеличена, а эффективность репрограммирования повышалась в 35 раз по сравнению с методами, где доставка осуществлялась с использованием вирусного вектора [60]. Среди других генетически безопасных подходов репрограммирования необходимо отметить доставку генов с использованием вектора на основе вируса [61] или плазмиды [50, 62–64], поскольку в обоих случаях экспрессия генов транскрипционных факторов происходит эктопически, не затрагивая геном клетки-хозяина. Однако эффективность репрограммирования и в этом случае намного ниже той, которая достигается при использовании рекомбинантной стабилизированной мРНК.

### Ш. НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЯ И НЕЙРОГЕНЕЗ

Нейрорегенерация представляет собой концепцию, предполагающую существование эндогенной нейропротекции, нейрогенеза во взрослом организме, ведущего к нейропластичности, что формирует основу для осуществления нейрореставрации–терапевтического подхода, основанного на активации жизнеспособности клеток ЦНС. Как это ни парадоксально, феномен нейропластичности, впервые предложенный Сантьяго Рамоном-и-Кахалем в 1894 году, длительное время не связывали с возможностью обновления нервных клеток в мозге в зрелом возрасте. Только в 1960-х годах Джозеф Альтман и его коллеги доказали наличие постнатального нейрогенеза в гиппокампе у крыс [65–67], что позднее было подтверждено и у людей [68]. Только в начале 1990-х годов все сомнения относительно существования взрослых нервных СК были рассеяны [69–73] и появились убедительные доказательства способности мультипотентных СК дифференцироваться в любой тип клеток ЦНС [74]. С тех пор и до настоящего времени нейрорегенерация как основа терапевтической концепции нейрореставрации [75] является горячей темой многих исследований во всем мире. Тем не менее, актуальным остается



ключевой вопрос: «Можно ли добиться нейрорегенерации в условиях развитого нейродегенеративного процесса и, если да, то в какой степени?» спонтанное превращение реактивной глии в нейроны в зоне инфаркта при инсульте дает позитивный ответ на первый вопрос [76].

Известно, что нейрогенез предполагает поэтапный процесс, который включает пролиферацию, созревание, определение судьбы и выживание резидентных клеток ЦНС под действием различных регуляторных факторов [77, 78]. Клетки-предшественники из переднего мозга, а также НСК, выделенные из различных областей мозга взрослого человека, включая и не нейрогенные области, такие как спинной мозг, могут дифференцироваться в нейроны *in vitro* [79] и *in vivo* способны мигрировать в обонятельную луковицу (ОЛ), зернистый клеточный слой зубчатой фасции гиппокампа, или, при необходимости, в полосатое тело, область CA1 гиппокампа или в кору больших полушарий головного мозга [80].

#### ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГЕНЕЗА В SGZ И SVZ

Существует две зоны мозга, где нейрогенез происходит на протяжении всей жизни человека: субгранулярная зона (SGZ) гиппокампа и субвентрикулярная зона (SVZ) – парная структура, расположенная по всей боковой стенке латеральных желудочков мозга [81, 82]. У молодых грызунов более 30 000 нейробластов выходят из SVZ в ростральную миграционную путь и только 9000 новых клеток генерируются в зубчатой извилине каждый день, демонстрируя нейрогенную активность и пластичность этих двух мозговых областей [83, 84]. Однако, производство мигрирующих нейробластов, по-видимому, не ограничивается этими областями [85–87].

Стволовые клетки SGZ состоят из двух популяций–покоящихся нейральных предшественников (QNP) и амплифицирующих нейронных предшественников (ANP). QNP имеют радиальную глиоподобную морфологию, и после 2–3 асимметричных делений клеток продуцируют ANP и QNP с последующей дифференцировкой последнего в астроциты [88, 89]. ANP после нескольких делений, сопровождаемых двумя стадиями нейробластов, дифференцируются в незрелый зернистый нейрон, аксон которого проецируется в область CA3 гиппокампа, тогда как его дендриты распространяются в молекулярный слой зубчатой извилины (DG) [90]. Электрофизиологическое исследование показало, что вновь образованные гранулярные нейроны DG имеют те же электрофизиологические параметры, что и обычные гранулярные нейроны, и могут быть интегрированы в существующую нейронную сеть. Вновь образованные нейроны могут



участвовать в сепараторной функции гиппокампа, которая особенно зависит от DG. Стволовые клетки SVZ генерируют нейробласты, которые мигрируют по ростральному миграционному пути в ОЛ, где они приобретают морфологию интернейронов. Нейрогенез в системе SVZ–ОЛ имеет еще одну особенность – покоящиеся астроподобные НСК генерируют промежуточные клетки-предшественники, которые больше не несут астроглиальные маркеры и способны превращаться в нейробласты, мигрирующие в ОЛ, где они дифференцируются в гранулярные и перигломерулярные нейроны [91]. Нами и другими исследователями было высказано предположение, что нейрогенез в SVZ и SGZ связан со специальными функциями этих областей мозга взрослого человека, в частности, с консолидацией памяти [92, 93] и барьерной функцией ОЛ, как при нормальном [94, 95], так и при патологическом старении [96, 97].

#### НЕЙРОГЕНЕЗ И ПАМЯТЬ

Недавно было показано, что активация нейрогенеза у взрослых улучшает пространственную память главным образом за счет способности животных к разделению паттернов [98, 99], улучшения способности различать сходные перекрывающиеся сигналы [100, 101]. Несколько исследований показали, что после снижения интенсивности нейрогенеза ухудшается способность разделения сходных сигналов у мышей [102–104], хотя это не нашло подтверждения в более поздних исследованиях на крысах [105]. Обогащение окружающей среды улучшало воспроизводство выученного навыка, что, возможно, происходило благодаря наблюдаемой активации нейрогенеза [98, 106]. К сожалению, большинство исследований интенсивности нейрогенеза проводилось на животных молодого или среднего возраста, что не дает ответа о характере влияния возрастных изменений в мозге на когнитивные функции и эндогенный нейрогенез, что значительно более важно для решения вопроса о роли нейрогенеза в процессах старения и в возникновении возрастных нейродегенеративных заболеваний. Интересно заметить, что даже на фоне потери нейронов мозг пожилых мышей СаМ/Tet-DTA продемонстрировал способность к активации нейрогенеза, однако этого оказалось недостаточно для преодоления наблюдаемого когнитивного дефицита [107]. С другой стороны, недавние исследования предполагают, что определенные терапевтические подходы, такие как использование низкомолекулярного агониста TrkB [108, 109], манипуляции с микроглией [110, 111], приводящие к усилению эндогенного нейрогенеза, могут быть использованы для восстановления функций мозга у пациентов с

болезнью Альцгеймера (БА) и Хантингтона, как в клинике, так и в условиях моделирования этих патологий у животных. Эксперименты по оценке влияния подавления нейрогенеза у взрослых грызунов, вызванного фармакологическим вмешательством, радиационным облучением или генетическими манипуляциями, на тревожность [112–114], эмоциональное поведение [115–118] или пространственное и контекстное обучение [119–124] не дали однозначных результатов.

Данные о том, что хранение и воспроизведение событий у человека зависит от регенеративной способности гиппокампа [125–128], способствовали еще большему интересу к исследованиям механизмов регуляции взрослого нейрогенеза и нейропластичности в такой сложной системе как мозг человека. Постепенно приходит понимание необходимости исследования на всех уровнях различных иерархических биологических ниш: от участия сигнальных молекул и акцепторных клеток [129, 130] до анализа работы нейронных сетей и роли отдельных мозговых областей в этом процессе [131]. Только такой комплексный подход способен обеспечить получение фундаментальных знаний и понимание поведенческой пластичности в норме и патологии.

#### IV. РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

Нейрогенез регулируется как эпигенетическими факторами [132, 133], так и рядом внутриклеточных сигнальных молекул – лигандов различных сигнальных трансдукционных путей, включая экстра регулируемую (ERK) 5 MAP киназу [134, 135], костные морфогенетические белки (BMPs), Notch [136], канонический Wnt/ $\beta$ -catenin и неканонический Wnt пути [137–139], вместе с рядом транскрипционных факторов, таких как про-нейральный транскрипционный фактор Neurogenin 2, активирующий транскрипционный фактор 2 (ATF2), белки из семейства связывающихся с циклическим АМФ (CREB) [140] и c-Jun [82, 141]. Важно отметить, что биологические ответы НСК на регуляторные молекулы в эмбриональном и взрослом мозге могут быть совершенно различными, поэтому следует с осторожностью относиться к модуляции любых конкретных сигнальных путей в различном возрасте, например, к передаче сигналов BMP, которая снижает интенсивность нейрогенеза во взрослом мозге, тем самым предотвращая истощение СК [142–144], в эмбриональном мозге усиливает пролиферацию СК.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА

Особая роль в регуляции нейрогенеза в эмбриональном и взрослом мозге принадлежит эпигенетическим факторам: метилирование и ацетилирование гистонов на остатках лизина играет фундаментальную роль в этом процессе. Метилирование ДНК катализируется семейством ДНК-метилтрансфераз, а ацетилирование гистона катализируется ацетилтрансферазой гистона. Оба процесса являются обратимыми, что дает надежду на возможность их регуляции в случае aberrантной экспрессии генов, влияющих на нейрогенез и связанных с риском возникновения неврологических заболеваний, таких как БА, болезнь Паркинсона (БП) и шизофрении [133, 145–148]. Появляются новые доказательства решающей роли некодирующих регуляторных РНК, в том числе микроРНК, в регуляции эмбрионального и взрослого нейрогенеза [149–151].

## РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В НЕЙРОГЕНЕЗЕ

*Гамма-аминомасляная кислота и глутамат*

Активность нейронной сети представляет собой другой уровень регуляции нейрогенеза у взрослых [152], где НСК и клетки-предшественники в SGZ и SVZ регулируются множеством различных нейротрансмиттеров, включая гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глутамат, основные нейромедиаторы, тормозной и возбуждающий, соответственно. Высвобождение нейротрансмиттеров оказывает модулирующие эффекты на нейрогенез через синаптическую передачу, также называемую «фазовой активацией», либо через «тоническую активацию» [153, 154]. В то время как неясным остается вопрос о том, в какой критический период нейрогенез у взрослых регулируется глутаматом, ГАМК-зависимая тоническая активация предшественников и незрелых нейронов [155, 156], хорошо документирована и реализуется посредством параллельного высвобождения хемокина стромальных клеток фактора 1 (SDF-1), выделяемого экспрессирующими парвалбумин (PV+) интернейронами [157, 158], что указывает на их важную роль в нейрогенезе гиппокампа у взрослых [130, 159, 160]. Было высказано предположение о возможном взаимодействии глутаматной и ГАМК-ергической нейротрансмиссии в стимуляции нейральной дифференцировки плюрипотентных СК [161], что в последствии нашло подтверждение: в ответ на применение препарата саламектин, осуществляющего свою противогельминтозную активность через активацию глутамат-зависимых хлорных каналов и  $\gamma 2$ - ГАМК-рецепторов беспозвоночных, в подгруппах предшественников нервных

розеток наблюдалось увеличение экспрессии пронеурального и специфического для данной линии клеток транскрипционного фактора и выход из клеточного цикла [162].

#### *Холинергическая система*

Несколько сообщений указывают на то, что потомство нейральных предшественников испытывает модулирующее влияние со стороны ацетилхолина, что подтверждается в опытах с определенными манипуляциями с холинергической системой в медиальной перегородке [163, 164] и введением ингибиторов ацетил/бутирил/холинэстеразы [165, 166] или EUK1001, агониста рецептора M1/M4 – нового производного ксаномелина [167]. В настоящее время холинергический механизм регуляции нейрогенеза во взрослом мозге на разных стадиях старения находится под пристальным изучением [168]. Остается неясным вопрос, как различные подтипы холинергических рецепторов на нейрональных прогениторных клетках осуществляют совместную деятельность, чтобы координировать реакции клеток на высвобождение ацетилхолина. Открытие стимулирующего действия галантамина (ГАЛА), классического ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChE) и мемантина (МЕМ), антагониста NMDA глутаматных рецепторов [169–171], на нейрогенез во взрослом мозге подтверждает обоснованность их использования в качестве комбинированной терапии нейродегенеративных заболеваний [172–174]. Результаты доклинических исследований показали существование определенных перекрестных связей между глутаматной и холинергической системами при модуляции взрослого нейрогенеза, поскольку механизм ГАЛА эффекта на нейрогенез опосредован через активацию мускариновых M1 и  $\alpha 7$  никотиновых рецепторов, что приводит к экспрессии инсулиноподобного фактора роста 2 у мышей [175, 176], а МЕМ вызывает временное улучшение гиппокамп-зависимой памяти посредством увеличения количества новых нейронов [177] и защитой от гибели радиальных глиальных клеток [178]. Клинические исследования показали пользу краткосрочного комбинированного лечения ГАЛА плюс МЕМ у пациентов с легкими когнитивными нарушениями с подозрением на БА и ухудшением у них когнитивных функций вскоре после отмены ГАЛА [179]. Однако в других расширенных исследованиях на больших группах больных с подобной симптоматикой не удалось выявить ни позитивного влияния этих препаратов на когнитивные способности, ни улучшения других нарушенных функций, напротив, повышался риск возникновения желудочно-кишечных расстройств [180]. Сходные результаты были

получены и на старых обезьянах макаках – нечеловеческих приматах, используемых как более трансляционная модель, чем грызуны для исследования эффективности комбинаций соединений, улучшающих память [181]. Тем не менее, хотя в клинических испытаниях эффективность препаратов ГАЛА и МЕМ была показана только у больных с мягким когнитивным ухудшением, вопрос о периоде, когда надо начинать лечение нейродегенерации, остается открытым [182]. Все большее количество исследователей приходит к заключению о необходимости проведения комплексной многоцелевой терапии, как один из ее компонентов включающий комбинацию ГАЛА+МЕМ, для терапии таких сложных заболеваний как шизофрения [183] и БА [135, 184].

#### *Серотонин- и дофамин-ергические системы*

Серотонин и дофамин также принимают участие в регуляции нейрогенеза в SGZ во взрослом мозге, о чем свидетельствуют эффекты дефицита дофамина [185] или влияния лечения антидепрессантами, относящимися к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, например, флуоксетином [186], или трициклическими антидепрессантами, включая имипрамин и дезипрамин, которые усиливают выброс норадреналина [115], что в свою очередь стимулирует нейрогенез за счет увеличения числа симметричных делений ранних прогениторных клеток в SGZ. Несмотря на то, что депрессия и стресс сопровождаются снижением интенсивности нейрогенеза [187], до сих пор существуют только противоречивые доклинические данные о том, приводит ли к развитию депрессии или снижению устойчивости к стрессу нарушение нейрогенеза, вызванное манипуляциями с геномом [188] или направленной делецией в генах ERK5 MAP-киназы [189] или Norbin [135]. Учитывая определенный синергизм факторов, влияющих на нейрональную активность и одновременно стимулирующих нейрогенез, интересные данные приводятся относительно норбина, который является позитивным модулятором метаботропного глутаматного рецептора mGluR5 и одновременно активатором нейрогенеза у взрослых. Аналогичное действие оказывают и лиганды другого AChE/серотонинового рецептора подтипа 4 (5-HT4R) [190, 191]. Представленные данные свидетельствуют, что такие многоцелевые лиганды могут использоваться для стимуляции нейрогенеза и представляют основу для разработки фармакологических препаратов. Важно, что это исследование может также пролить свет на вопрос, является ли уменьшение количества СК на фоне компенсаторной повышенной их пролиферации, наблюдаемое у пациентов с БА [192,

193], и нарушение нейрогенеза, предшествующее образованию амилоидных бляшек и внутриклеточных клубков, обнаруженное в экспериментальных моделях БА [194] причиной или следствием депрессивного фенотипа у людей.

#### ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

##### *Гормоны щитовидной железы*

Среди множества различных факторов, которые влияют на нейрогенез у взрослых, необходимо отметить определенные гормоны и факторы роста. Жизненно важная роль тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) – гормонов щитовидной железы в развитии мозга была продемонстрирована в токсикологических, эпидемиологических, доклинических исследованиях на животных и выявлено отрицательное влияние различных химических классов, влияющих на передачу сигналов Т, на функции мозга [195]. Решающая роль гормона Т3 и его рецептора TR $\alpha$ 1 в направлении дифференциации СК по нейрональному фенотипу была выявлена в опытах, где было установлено, что гормон вызывает репрессию ряда генов, в том числе кодирующих фактор плюрипотентности, Sox2 [196]. Эти данные позволили сформулировать новое представление о том, что не только TR $\alpha$ 1, но и его лиганд Т3 участвуют в начальных стадиях дифференцировки СК через клеточный специфический контроль Т3 со стороны йодтирониндеодиназы типа 2 (DIO2) и экспрессии транспортера [197]. Важно отметить, что токсические эффекты полибромированных дифениловых эфиров и гидроксилированных метаболитов (ОН-БДЭ), вызывающие дефицит развития мозга, опосредованы через торможение активности DIO2 в астроглиальных клетках [198], которые ответственны за выработку более 50% Т3, необходимого количества для нормальной жизнедеятельности мозга. По-видимому, недостаток Т/йода и/или химическое загрязнение окружающей среды могут вызвать нарушение самых ранних стадий нейрогенеза, влияя на Т-зависимую регуляцию этого процесса, начиная с внутриутробного периода.

##### *Кортикостероиды*

Необходимо остановиться и на роли кортикостероидных гормонов в регуляции нейрогенеза, поскольку терапия кортикостероидами используется для снижения смертности плода до преждевременных родов и заболеваемости новорожденных, хотя ранее существовало опасение, что глюкокортикоиды (ГК) могут оказать неблагоприятное воздействие на незрелый мозг плода с длительными негативными последствиями [199]. Экзогенно добавленные ГК снижают интенсив-

ность пролиферации, миграции и выживание прогениторных СК в эмбриональном мозге, как посредством убиквитин-опосредованной деградации cyclin D1 [200] и TGF $\beta$ -SMAD2/3, так и Hedgehog сигналинга [201]. В стареющем мозге увеличение этих гормонов и соответствующих рецепторов способствует нарушению нейрогенеза в гиппокампе [202]. С другой стороны, некоторые ГК (гальцинонид, флутиказон, клобетазол и флуцинонид) стимулируют пролиферацию клеток путем активации мембранного рецептора Smo, важного для сигнального пути Hedgehog [203]. Противоречивость представленных данных может быть объяснена тем, что физиологические концентрации этих ГК действуют главным образом через рецептор минералокортикоидов (МКР), в то время как чрезмерное количество ГК, вызванное стрессом или фармакологическим введением, активирует глюкокортикоидный рецептор (ГКР) и оказывает неблагоприятное действие на нейрогенез. Минералокортикоид альдостерон, который взаимодействует с МКР, но не с ГКР, способен сохранить наличие пролиферирующих СК в гиппокампе у крыс после адреналэктомии, процедуры, которая удаляет эндогенные стероиды надпочечников, включая ГК и МК [204]. Интересно, когда отсутствуют МКР на прогениторных клетках гиппокампа, они отсутствуют и на НСК, однако если наблюдается быстрое увеличение МКР во время дифференцировки ЭСК [205, 206], МКР возникают и на прогениторных клетках [207–209]. Эти данные свидетельствуют о наличии непрямо опосредованной кортикостероном модуляции нейрогенеза, возможно, через воздействие на соседнюю нейрогенную нишу с использованием двух механизмов: активации нейронной активности (NMDA/глутамат/серотонин) [210, 211] и выделением эндогенных трофических факторов [212, 213]. Открытие, как сложной регуляции дифференцировки клеток в нейрогенных нишах со стороны триады клетка–сигнал–рецептор [131], так и наличия механизма, контролирующего активацию и самовосстановление покоящихся в нише НСК у взрослого организма, через регуляцию нейронной активности, позволяет улучшить наше понимание о действии общей терапии депрессивных расстройств. В частности, клинический эффект антидепрессантов и лития может быть опосредован подавлением негативного влияния ГК на нейрогенез в гиппокампе, нормализацией деятельности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси наряду со снижением стресса и уменьшением нарушений, вызванных ГК в гиппокампальных прогениторных клетках, что, по-видимому, и является основой патофизиологического механизма развития депрессии и других расстройств эмоциональной сферы [214–216].



## ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КОНТРОЛЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

В отношении таких гуморальных факторов, как фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), известно, что их уровень в гиппокампе мышей постепенно снижался по мере взросления, стабилизируясь между средним и старым возрастом [217]. Согласованность динамики падения факторов роста с резким ухудшением нейрогенеза в зубчатой фасции к среднему возрасту указывает на возможную связь этих процессов. Учитывая, что каждый из этих факторов может модулировать пролиферацию СК и прогениторных клеток в зубчатой фасции, снижение интенсивности нейрогенеза является следствием возрастного торможения синтеза факторов роста резидентными глиальными клетками. Однако последующий подробный анализ профилей экспрессии 84 генов, которые важны для пролиферации НСК и активации нейрогенеза, не выявил корреляции между уровнями экспрессии генов и связанным с возрастом снижением нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа крыс [218]. Последние данные о том, что активация сигнального пути FGF предотвращает резкое снижение нейрональной плотности у старых мышей [219], свидетельствуют о возможном терапевтическом эффекте активации сигнального пути FGF, оказывающего регуляторное влияние на множество нейрональных прогениторных клеток, что, возможно, предотвращает развитие возрастного дефицита гиппокампальных функций.

Колебания количества нервных клеток, наблюдаемые, как в ходе развития и старения, так и при различных заболеваниях, могут серьезно повлиять на функцию нервной системы. Следовательно, должны существовать определенные общие консервативные механизмы контроля дифференцировки / деления нейрональных прогениторных клеток, синхронизированные с возрастом, внутренними факторами (питание, метаболизм и гормональный статус) и условиями окружающей среды при определении индивидуальных скоростей нейрогенеза. Ранее было показано, что перепроизводство в астроцитах трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), регулятора клеточного цикла, вызывало снижение нейрогенеза и астрогенеза у старых трансгенных мышей вследствие торможения пролиферации СК [220]. Опубликованные в 2014 году результаты исследования лаборатории Эриксона показали новую важную роль этого фактора как молекулярного пускового механизма перехода ранней фазы нейрогенеза в позднюю с одновременным ограничением

количества прогениторных клеток. Будучи одним из эффекторов пути Sonic-Hedgehock (Shh), TGF $\beta$  подавляет экспрессию генов ранней идентичности, позволяя, таким образом, осуществлять позднюю дифференцировку ANP с образованием нейронов. Интересно, что такие последовательно возникающие переходы фаз нейрогенеза связаны с пульсацией TGF $\beta$  так, что последний может регулировать время жизни своевременно генерируемой линии клеток в целом. Эти данные позволяют предположить, что TGF $\beta$ , будучи модулятором нейрональной идентичности и дальнейшей судьбы прогениторных клеток, представляет интерес для его использования в клеточной инженерии на основе СК [221]. До недавнего времени было мало известно о конечных молекулярных мишенях сигнального пути TGF $\beta$ , которые могут управлять изменениями НПК идентичностью, чтобы с течением времени генерировать различные типы нейронов и глии из каждой конкретной нейрогенной ниши. Различные гены временной идентичности, кодирующие в НПК дрозофилы соответствующие факторы транскрипции временной идентичности (tTF) и переключаемые с помощью ядерного рецептора Seven-up (SVP) [222], контролируют дифференцировку нейронов в разные фенотипы каждый в определенных пределах своей компетенции [223]. Новые данные продемонстрировали, что tTF Casz1, гомолог tTF Castor дрозофилы у млекопитающих, по-видимому, является таким механизмом переключения дифференциации mid-/late-born нейронов сетчатки мыши [224]. В дальнейшем фактор транскрипции Ikzf1 у позвоночных, который является ортологом фактора раннего tTF Hunchback дрозофилы, регулирует экспрессию Casz1 только в прогениторных клетках сетчатки, находящихся на средней и поздней стадии дифференцировки. Соответственно, количественно доказано, что пульсация ключевых tTF ответственна за клональную вариабельность и фенотипы нейронов сетчатки рыбок полосатых данио [225]. Все вместе эти данные подчеркивают консервативность уникальных механизмов контроля дифференцировки клеток, регулирующих временные переходы идентичности НПК, которые действуют в развивающемся и зрелом мозге, как мух, так и млекопитающих.

#### СТРЕСС-БЕЛКИ И НЕЙРОГЕНЕЗ

Определенную роль в нейрогенезе играют и стресс-белки, в частности белок теплового шока 70 (БТШ70) и  $\gamma$ -box связывающий белок 1 ( $\gamma$ B-1), являющиеся молекулярными шаперонами в отношении белков и ДНК, соответственно. При попадании клетки в неблагоприятные условия, включая и действие стрессорных

факторов, в ней активируется синтез этих белков, обладающих и протективными свойствами. В наших исследованиях было показано, что хроническое интраназальное введение этих белков тормозило развитие нейродегенерации на мышинных моделях генетической и спорадической форм БА [226, 227], предотвращая массовую гибель нейронов и развитие нейродегенерации. Установлена роль эндогенного БТШ70 в регуляции самовозобновления и выживаемости трансплантированных СК в мозге реципиента. Обработанные БТШ70 СК нашли применение в регенеративной медицине, а также применяются для лечения ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, остеоартритов, реперфузионного поражения печени, ишемического инсульта, спино-мозжечковой атаксии 3-го типа, лейкемии, отторжения пересаженных тканей и БП [228]. Введение БТШ70 увеличивает продолжительность жизни у лабораторных мышей [227]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что белки теплового шока могут взаимодействовать с транскрипционными факторами и с сигнальными путями их регуляции. Важно отметить, что изменения в экспрессии БТШ влияют на поведение стволовых клеток, включая самообновление, дифференцировку, чувствительность к стрессу и их старение [228, 229]. УВ-1 является членом семейства ДНК- и РНК-связывающих белков. Он участвует в широком спектре ДНК/РНК-зависимых событий, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, реакцию на стресс и трансформацию злокачественных клеток. Ранее УВ-1 был обнаружен в нейронах неокортекса и гиппокампа, но его точная роль в мозге остается неопределенной. В раковых стволовых клетках, как и в нормальных СК, экспрессия этих белков повышена, что приводит к активации пролиферативной активности и повышению выживаемости на фоне развития антиапоптотической активности и лекарственной устойчивости [230–235]. По-видимому, в зависимости от контекста (рак или нейродегенеративный процесс), активность этих белков может оказывать как позитивное, так, в случае рака, и негативное влияние. В таблице приведены сводные данные по основным факторам, участвующим в регуляции нейрогенеза.

**Таблица. Основные факторы,  
участвующие в регуляции нейрогенеза**

Регуляторы нейрогенеза	Этапы нейрогенеза			
	Пролиферация СК	Дифференцировка	Выживание	Созревание и интеграция в нейронные сети
1	2	3	4	5
<b>Нейротрансмиттеры</b>				
Глутамат	-*	+**	+	
ГАМК	+	+	+	
Норадреналин	+	?		
Дофамин и D-рецептор 3 типа	+	?		
D-рецептор 1 и 2 типа		+		
Серотонин	+			
Ацетилхолин	+	+		
<b>Антидепрессанты</b>				
SSRIs – блокаторы обратного захвата серотонина	+		+	
SNRIs – блокаторы обратного захвата норадреналина	+			
<b>Эпигенетические регуляторы</b>				
PcG, белки способные ремоделировать хроматин	+			
DNMTs, ДНК-метилтрансферазы	+	+	+	+
MBD1, ядерный белок, связывающийся с метилированной ДНК	+			
HDACs, гистоновые диацетилазы	+	+	+	+
TxG белки, + белки, регулирующие структуру хроматина и участвующие в поддержании экспрессии генов.		+	+	+
Микро РНК		+		
MeCP2, белки, взаимодействующие с метилированными CpG динуклеотидами ДНК			+	+

*Продолжение табл. см. на сл. стр.*

Продолжение табл.

1	2	3	4	5
<b>Ростовые и нейротрофические факторы</b>				
BDNF, мозговой нейротрофический фактор	+	+	+	+
NGF, фактор роста нервов	+	+	+	+
VEGF, фактор роста эндотелия сосудов	+	+	+	+
GIF, глюкозозависимый инсулилотропный пептид	+			
CNTF, цилиарный нейротрофин	+			
TGF $\beta$ , трансформирующий фактор роста $\beta$	-			
sAPP $\alpha$ , растворимый фрагмент белка предшественника бета-амилоида	+	+	+	+
AICD, внутриклеточный домен предшественника амилоида	-	-	-	-
<b>Гормоны</b>				
Глюкокортикоиды	-		-	
Трийодтиронин	-	+		
Аллопрегнанолаон, нейроактивный стероид			+	
<b>Внутриклеточные сигнальные молекулы</b>				
(ERK) 5 MAP киназа	-	-		
BMPs, костные морфогенетические белки	-	-		
Notch, трансмембранный рецептор сигнальной трансдукции	+	-		
Канонический Wnt / $\beta$ -catenin	+	+		
Неканонический Wnt путь	+			
YB-1, член семейства ДНК- и РНК-связывающих белков	+			
БТШ70, белок теплового шока 70		+	+	
<b>Транскрипционные факторы</b>				
Neurogenin 2, пронейрональный транскрипционный фактор		+		
CREB, белки, взаимодействующие с циклическим АМФ		+	+	
c-Jun, фактор транскрипции раннего ответа	+			
tTF, факторы транскрипции временной идентичности дифференцирующихся нейрональных прогениторов		+	+	

Окончание табл. см. на сл. стр.

Окончание табл.

1	2	3	4	5
<b>Внешние факторы</b>				
Стресс	–			
Обучение	–	+	+	+
Бег	+			
Обогащенная среда			+	
Глубокая стимуляция головного мозга	+			
Агрессия	+			
Электро-конвульсивная стимуляция	+			
Химиотерапия	–			
Радиационное облучение	–			
Судороги	+			
Диеты с ограничением калорийности	+			
Травма мозга	+			

\* – «–» подавление нейрогенеза

\*\* – «+» активация нейрогенеза

## V. ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕЙРОНОВ ПРИ СТАРЕНИИ И ВОЗРАСТНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Несмотря на интенсивные исследования механизмов и факторов, регулирующих нейрогенез и его физиологические функции во взрослом мозге, открытым остается вопрос о возможности его использования для нейровосстановления при старении и сопутствующих неврологических заболеваниях. Известно, что с возрастом интенсивность нейрогенеза снижается на 80% в SGZ и до 50% в SVZ [236]. К двухлетнему возрасту у мышей количество QNP и ANP падает в 100 и 16 раз соответственно по сравнению с животными двухнедельного возраста [89]. Потеря НСК у взрослых является процессом, связанным с дифференциацией и продукцией ими новых нейронов [88]. Возможными причинами возрастного затухания нейрогенеза могут быть прекращение деления клеток, гибель прогениторных клеток, удлинение их клеточного цикла, а также снижение активности теломеразы, что свидетельствует об ослаблении процессов контроля нейрогенеза, ведущего к снижению количества НСК, на чем основана одна из гипотез старения [17]. Предполагается, что с возрастом в

делящихся СК накапливаются мутации, которые могут привести к раку, поэтому ингибирование пролиферации играет защитную роль. Однако возрастное нарушение нейрогенеза может также привести к развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как БА или болезнь Паркинсона (БП). Исследования пациентов с БА и на экспериментальных животных с моделями этой патологии не дали однозначных результатов, поскольку было обнаружено как усиление, так и снижение интенсивности пролиферации НСК [237]. Тем не менее, все сходятся во мнении, что при данной патологии снижается выживаемость НСК и их способность дифференцироваться в нейроны. Например, в зубчатой извилине гиппокампа наблюдается увеличение количества пролиферирующих СК в мышинной модели наследственной формы БА с мутацией в гене преселина-1, но только 25% этих клеток выживают через 4 недели после деления [238]. При БА усиление пролиферации НСК в мозге, прежде всего, связано с глиальными и эндотелиальными клетками сосудов [239]. Эпидермальный ростовой фактор (EGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF) наряду с растворимым белком-предшественником бета-амилоида (sAPP) удерживают НПК в стадии покоя [240, 241], тогда как дисфункция ГАМК – эргической системы задерживает взросление новорожденных нейронов. Воспаление мозга и активация микроглии, вызванные накоплением  $\beta$ -амилоидного пептида, также могут влиять на нейрогенез взрослого человека посредством регуляции баланса между секретуемыми молекулами с про- (например, интерлейкинами IL-1/6 и циклооксигеназой-2) и противовоспалительным действием [242]. Количество НПК, циркулирующих в крови у пациентов с БА, отрицательно коррелировало с выраженностью деменции, возрастом и уровнями SDF-1 и лептина [243] в плазме, что указывает не только на важную связь БА с атеросклерозом, но и на продолжающийся процесс нейрореставрации в головном мозге пациентов с умеренной и тяжелой формой БА.

#### НЕЙРОГЕНЕЗ В МОЗГЕ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

До сих пор ведутся незатухающие дискуссии по вопросу существования нейрогенеза в мозге взрослого человека [244–247]. С одной стороны, в гистоиммунохимических исследованиях с использованием в качестве маркера пролиферации ядерного антигена делящихся клеток (PCNA) или дополнительно маркера незрелых нейрональных клеток доплкортина (ДБК) установили наличие нейрогенеза в SVZ, переднемозговом миграционном пути и SGZ даже у 100 летних стариков [248, 249]. Аналогичные данные были получены с



использованием радиоактивного углерода  $^{14}\text{C}$  для определения возраста ДНК, показавшие не только сам факт присутствия молодых нейронов в SVZ [250] и гиппокампе на протяжении всей жизни, но и количественно охарактеризовавшие интенсивность нейрогенеза в этой структуре [251]. В соответствии с этими данными у человека среднего возраста ежедневно в гиппокампе возникает 700 нейронов. Таким образом, за год обновляется 1,75% нейронов этой мозговой структуры, но с возрастом интенсивность образования молодых нейронов снижается. Однако в мозге больных БА число незрелых нейронов в гиппокампе резко снижалось по сравнению с их числом в этой же структуре даже у 90-летних, относительно здоровых стариков [252]. С другой стороны, в исследованиях других авторов, использовавших Ki67 как маркер пролиферации и ДБК, было установлено, что нейрогенез в SVZ и миграция вдоль переднемозгового миграционного пути затухают к 2-х–4-х летнему возрасту [253, 254]. В марте и апреле 2018 года появилось сразу две публикации, посвященные нейрогенезу в мозге человека, с диаметрально противоположными результатами и выводами [255, 256]. В первой ученые из Калифорнийского Университета Шоуэн Сорреллс с соавторами показали, что нейрогенез в SGZ резко снижается в первые годы жизни и практически исчезает после 13–14 лет, не возобновляясь до конца жизни. Исследование проводилось на образцах, изъятых из мозга больных эпилепсией во время хирургического вмешательства, а также на срезах мозга умерших людей. Во втором исследовании интернациональная команда ученых в основном из Колумбийского университета в Нью-Йорке, исследуя биопсийный материал от здоровых людей в возрасте от 14 до 79 лет, нашла в зубчатой фасции гиппокампа нейрональные прогениторы и тысячи незрелых нейронов, количество которых было сопоставимо с глиальными клетками и зрелыми нейронами, и коррелировало с возрастным уменьшением объема этой структуры на фоне снижения ангиогенеза и нейропластичности. Важно отметить, что увеличение нейрогенеза наблюдается в мозге пациентов с болезнью Хантингтона [257] и с эпилепсией [258], следовательно даже остаточный нейрогенез может быть достаточен для его интенсификации под влиянием различных факторов, включая патологический процесс и терапевтические агенты [259].

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАННЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Было высказано предположение, что гемопоэтические СК, циркулирующие в крови, могут способствовать нейровосстановлению и нормализации кровообращения при БА. Поэтому пополнение пула

циркулирующих в крови экзогенных СК может иметь положительный терапевтический эффект. Поскольку модели на животных не отражают полностью патологию нейродегенеративного заболевания, использование перепрограммированных клеток становится перспективным подходом для лечения неврологических заболеваний, связанных со старением человека, таких как БА, БП и бокового амиотрофического склероза. Текущий прогресс в технологии перепрограммирования позволил преобразовать фибробласты кожи пациентов с БА [260] или здоровых доноров в различные индуцированные фенотипы нейронов [261–265]. Подавление транскрипции единственного РНК-связывающего белка РТВ ((polypirimidine-tract-binding), что наблюдается во время нормального развития мозга, приводит к успешной трансдифференцировке фибробласта в функциональный нейрон, минуя плюри- и тотипотентное состояние [266–268]. Сходная трансдифференцировка может быть достигнута и другими подходами, например, активацией транскрипционного фактора Нейрогена 2 (NGN2), который регулирует трансформацию НПК в зрелые нейроны, а также играет роль в перепрограммировании астроглии во взрослые нейроны в постнатальный период [269]. На рисунке 2 представлены основные транскрипционные факторы и химические соединения, участвующие в конверсии глии, минуя плюрипотентное состояние, в зрелые нейроны в условиях *in vitro* и *in vivo*. Пренатальный транскрипционный фактор 1 из семейства helix-loop-helix белков bHLH (Atoh1), который наряду с E47 активирует E-box-зависимую транскрипцию, участвует в высокоэффективной дифференцировке человеческих плюрипотентных СК в дофаминергические нейроны [270]. Полученные таким образом дофаминергические нейроны среднего мозга из клеток пациентов с БП используются не только в качестве надежной модели заболевания для изучения патогенеза БП, но и для скрининга новых фармакологических средств лечения как семейной, так и спорадической формы БП. НПК человека представляют собой неограниченный источник для генерации дофаминергических нейронов, которые в будущем могут быть применимы для моделирования и для персонализированного лечения пациента с БП. Получить дофаминергические нейроны можно из ЭСК человека с помощью Dorsomorphin, небольшой молекулы, которая ингибирует передачу сигналов BMP, с последующим добавлением FGF8 и Shh, ключевых индукторов дофаминергических нейронов [271].

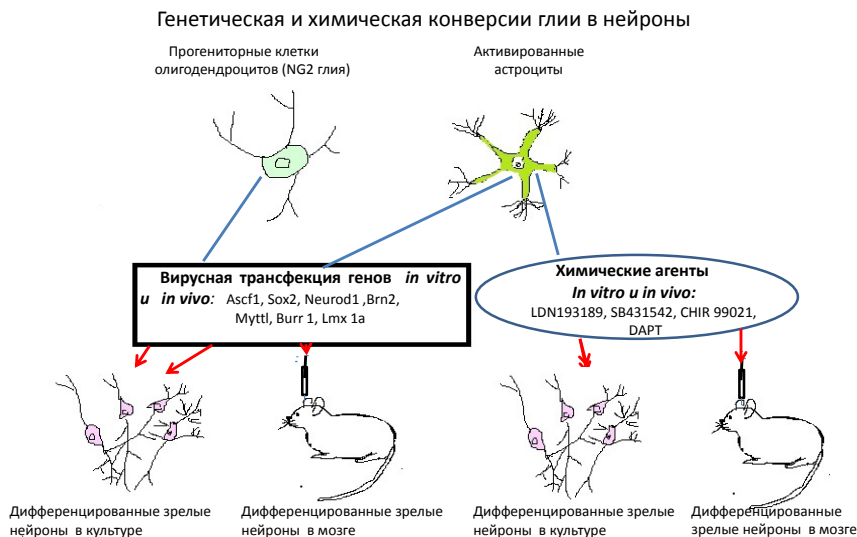


Рисунок 2. Генетическая и химическая конверсии глии в нейроны.

Трансфекция астроцитов или прогениторов олигодендроцитов отдельными генами транскрипционных факторов или применение химического «коктейля», действующего на эти факторы, приводит к конверсии глиальных клеток в зрелые нейроны. Транскрипционные факторы: Ascl1 играет ключевую роль в нейрональной конверсии, *in vivo* индуцирует зрелые нейроны из астроцитов в коре, среднем мозге и стриатуме, важен для дифференцировке ЭСК и НСК; Neurod1 перепрограммирует астроциты в глутаматергические нейроны, ответственен за дифференцировку НСК и выживание появившихся нейронов во взрослом мозге; Sox2 индуцирует появление Дюблкортин-позитивных нейробластов из астроцитов во взрослом мозге, которые быстро проходят прогениторную стадию и превращаются зрелые нейроны, этот фактор ответственен за появление ЭСК и НСК и входит в состав 4-х факторов, необходимых для перепрограммирования соматической клетки в плюрипотентное состояние СК; Brn2 - домен транскрипционного фактора, задействованного в нейрональной конверсии; Myt1l приводит к конверсии васкулярных перicyтов в холинергические нейроны; Nurr1 – орфанный ядерный рецептор, необходимый для дофаминергического фенотипа nigro-стриатных нейронов; Lmx1a участвует в развитии организма, подавляет миграцию и метастазирование. Для химической нейрональной конверсии достаточно 4-х соединений: SB431542 – блокатор TGFβ рецепторов; LDN193189 – блокатор BMP рецепторов; CHIR99021 – блокатор GSK3; DAPT – ингибитор γ-секретазы, тормозящий Notch сигнальный путь. Применение химического «коктейля» *in vivo* вызывает активацию нейрогенеза в SGZ гиппокампа.

Различные нейрональные клетки, полученные из ИПСК, имеют широкий спектр применений. Они используются для моделирования заболеваний, а также для тестирования лекарственных средств и идентификации маркеров ответа. В текущих клинических испытаниях оценивается возможность их использования для нейровосстановления при разных видах патологии [272]. Полученные от пациента ИПСК были дифференцированы в различные нейрональные фенотипы с патологическими признаками, характерными для инсульта, клеточного старения и нейродегенерации при таких патологиях как болезнь Хантингтона (БХ), БП, БА, БАС, лобно-височная деменция, спинномышечная атрофия и другие заболевания [273]. Новые модели на основе ИПСК позволяют значительно улучшить наше понимание патогенеза заболеваний и изучить влияние эндогенных сигнальных путей на нейрореставрацию. У млекопитающих вентральная область среднего мозга содержит большую популяцию дофамин-синтезирующих нейронов, которые в норме модулируют систему поощрения, двигательные реакции наряду с когнитивными, аффективными и мотивационными реакциями. Дисфункция этой системы задействована в патогенезе БП и психических расстройств. Было показано, что в вентральной медиальной области мозга млекопитающих на определенных стадиях эмбрионального развития для пролиферации и дифференциации нейрональных прогениторов в дофаминергические нейроны важны Wnt1-сигнальные пути [274].

На нейрональной модели с использованием FTD-ИПСК *in vitro* было продемонстрировано, что торможение Wnt пути уменьшает продукцию дефектных корковых нейронов, подтверждая решающую роль этого пути в нейровосстановлении при лобно-височной деменции [275]. Недавно в моделях инсульта у грызунов была показана эффективность НПК, полученных из ИПСК, которые в отличие от МСК, не только оказывают иммуномодулирующее и трофическое действие, но и способствуют нейрореставрации поврежденной ткани [276]. В будущем ИПСК, полученные от пациентов и трансформированные в нейроны, олигодендроциты или предшественники олигодендроцитов, позволят раскрыть новые механизмы рассеянного склероза (РС) и разработать терапевтические стратегии для лечения нейровоспаления [277]. Было показано, что с помощью пяти транскрипционных факторов возможно перепрограммировать фибробласты мыши и человека в разнообразные нейроны, которые могут отвечать на вредные стимулы (ноцицептор) и экспрессировать классические специфические для ноцицепторов мыши функциональные рецепторы и каналы. Важно, что эти нейроны,

по-видимому, являются хорошей моделью гиперчувствительности к боли при воспалении или боли при невропатии, вызванной химиотерапией, поскольку их чувствительность напоминает сенсификацию, как к медиатору воспаления простагландину E<sub>2</sub>, опосредованную TrpV1, так и к химиотерапевтическому препарату оксалиплатину. Более того, технология на основе ИПСК позволяет обнаружить совершенно новые аспекты разнообразия нейрональных фенотипов у человека – семейную дисавтономию (наследственная сенсорная и вегетативная невропатия типа III) [278].

Возрастное старение клеток долгое время считалось основным препятствием для их перепрограммирования. Новый подход позволяет преодолеть эту трудность и генерировать новые ИПСК из клеток долго живущих и старых организмов, при этом в дальнейшем такие ИПСК повторно дифференцируются во вполне молодые клетки, что дает многообещающую возможность получить модель старческих заболеваний и провести лечение с использованием специфической для данного пациента клеточной терапии [279]. Направленное редактирование генома iPSCs с помощью РНК-управляемых эндонуклеаз, метода, известного как CRISPR / Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat), может представлять собой платформу не только для создания адекватных моделей распространенных, ненаследственных «спорадических» форм заболеваний головного мозга, но и для разработки методов лечения различных патологий человека, как это было показано на генетически модифицированных химерных свиньях [280]. Технология CRISPR, являющаяся надежной для редактирования генома на всех уровнях от беспозвоночных животных до млекопитающих, открывает новые возможности путем манипуляций с геномом изучать наличие генетических скрытых факторов, способствующих прогрессированию заболевания [281]. Безусловно, еще существуют определенные проблемы с клеточными моделями патологий человека, использующими перепрограммированные клетки пациентов с различными нейродегенеративными расстройствами [282], связанные как с генетическим разнообразием этих расстройств, так и самой человеческой популяции в целом. Не вызывает сомнения, что подавляющее большинство нейродегенеративных патологий являются возрастными заболеваниями. Продление активного долголетия всегда было мечтой человечества. Оказалось, что количество стволовых и прогениторных клеток в гипоталамусе, экспрессирующих Sox2 и Vmi1, резко снижается при старении животных. Мозговая трансплантация таких клеток увеличивала продолжительность жизни не только коротко живущих,

но и нормальных мышей. Удалось установить, что эти стволовые клетки выделяют в цереброспинальную жидкость экзосомы, содержащие микроРНК, которые и приводят к замедлению старения [283].

## V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зубчатая извилина и обонятельная луковица – две области мозга, где наблюдается нейрогенез у взрослых. Таким образом, новые нейроны генерируются и функционально интегрируются на протяжении всей жизни. Как этот процесс способствует повышению функций мозга, остается неясным. В настоящее время еще многое остается нерешенным, в частности, возможно ли восстановление физиологических функций взрослого мозга с помощью нейрогенеза. Основываясь на обоснованном предположении о ключевой роли пластичности мозга во взрослом организме, в организации доставки, специализации, миграции и интеграции молодых нейронов в классических нишах СК, терапевтическое использование «взрослых» НСК (как минимум для заместительной клеточной терапии) может быть ограничено определенными областями мозга или временем. Следующая проблема заключается в том, может ли восстановление определенных подмножеств нейронов быть достигнуто введением небольших количеств НСК с ограниченным числом делений, и, если да, могут ли эти вновь образованные нейроны перемещаться и интегрироваться в существующие нейронные сети мозга, чтобы обеспечить функциональное восстановление последних. Открытие возможности химического перепрограммирования астроглии в нейроны в условиях *in vivo* путем торможения глиальных и активации нейронных сигнальных путей посредством эпигенетической регуляции и включения транскрипционных факторов NEUROD1 and NEUROGENIN2 открывают новые перспективы в лечении нейродегенеративных заболеваний [76, 284–286] и не только. В нашем обзоре мы не затронули вопрос о патогенезе глиобластомы и ее лечения, хотя регуляторные механизмы раковых глиальных стволовых клеток и НСК во многом схожи [287]. Поэтому разработка терапии этого заболевания, основанная на переключении пролиферативной активности глиальных стволовых клеток на нейрональную дифференцировку вновь привлекает внимание исследователей [288]. Недостаточно еще изучены возможности восстановления нейронных связей, которые в соответствии с многочисленными клиническими наблюдениями и нарушаются в первую очередь при разрыве БА и БП. В этом контексте одной из первоочередных задач

является не только остановить или задержать дегенерацию аксонов и дендритов, но также стимулировать синаптогенез наряду с конусами роста аксонов. Эта цель может быть достигнута либо с помощью эндогенных факторов, либо путем трансплантации специфических клеток астроглиального происхождения, которые могут одновременно поддерживать адекватную миграцию нейрональных прогениторных клеток в соответствующие мишени или целенаправленно направлять рост их нейритов. Таких клеток достаточно много в обонятельной луковице, где задача сохранения хорошо организованной структуры при постоянной смене старых нейронов новыми предшественниками решается на протяжении всей жизни. Заменой клеточной трансплантации в регенеративной медицине может быть использование экзосом или везикул, полученных из МСК и содержащих большое количество различных факторов, в том числе гуморальных, которые демонстрируют эффекты, сравнимые с терапией МСК. Однако это достаточно дорогостоящая терапия. Альтернативой может быть использование липосом с включенными в них цитокинами и хемокинами. Данные подходы позволят разработать эффективные, стандартизированные, безопасные и относительно недорогие препараты для клинического применения. Еще одна проблема, упомянутая в этом обзоре, заслуживает дальнейшего всестороннего исследования и связана с влиянием растворимых гуморальных факторов, в частности, глюкокортикоидов. Вызываемое ими повреждение прогениторных нейрональных клеток в гиппокампе, может явиться основным патофизиологическим механизмом развития депрессии и расстройств в эмоциональной сфере.

Подводя итог, можно сказать, что изучение нейрогенеза во взрослом организме необходимо для совершенствования технологий восстановления пораженного мозга с использованием СК. Разработка успешных терапевтических подходов для восстановления функции мозга при нейродегенерации и старении будет в значительной степени зависеть от новых данных о влиянии структурной пластичности, обусловленной активностью НСК и нейрогенезом.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Lee, S.B., Cho, K.S., Kim, J.Y., Yoo, D.S., Lee, T.G., Huh, P.W. (2012) Hybrid surgery of multilevel cervical degenerative disc disease: review of literature and clinical results, *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **52**, 452–458.
2. Nishizawa, K.K., Mori, K., Saruhashi, Y., Matsusue, Y. (2012) Operative outcomes for cervical degenerative disease: a review of the literature, *ISRN Orthopedics*, **165050**. doi: 10.5402/2012/16505.
3. Bandello, F., Sacconi, R., Querques, L., Corbelli, E., Cicinelli, M. V., Querques, G. (2017) Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Research*, **6**, 245. doi: 10.12688/f1000research.10664.1.
4. Roghani, T., Zavieh, M.K., Manshadi, F.D., King, N., Katzman, W. (2017) Age-related hyperkyphosis: update of its potential causes and clinical impacts-narrative review, *Aging Clinical and Experimental Research*, **29**, 567–577.
5. Tsujii, A., Nakamura, N., Horibe, S. (2017) Age-related changes in the knee meniscus, *Knee*, **24**, 1262–1270.
6. Hilgenberg-Sydney, P.B., Bonotto, D.V., Stechman-Neto, J., Zwir, L.F., Pacheco-Pereira, C., Canto, G.L., Porporatti, A.L. (2018) Diagnostic validity of CT to assess degenerative temporomandibular joint disease: a systematic review, *Dentomaxillofacial Radiology*, **47**, 20170389. doi: 10.1259/dmfr.20170389.
7. Tetreault, L., Lange, S.F., Chotai, S., Kryshchalskyj, M.T., Martin, A.R., Ahuja, C.S., Wilson, J.R., Davies, B.M., Nouri, A., Devin, C., Fehlings, M.G. (2019) A Systematic Review of Definitions for Neurological Complications and Disease Progression in Patients Treated Surgically for Degenerative Cervical Myelopathy, *Spine (Phila Pa 1976)*. doi: 10.1097/BRS.0000000000003066.
8. Sarkar, R.S., Philip, J., Yadav, P. (2013) Transfusion medicine and solid organ transplant – Update and review of some current issues, *medical journal armed forces india*, **69**, 162–167.
9. Malchesky, P.S. (2018) The International Federation for Artificial Organs review of the worldwide long term survival differences in hemodialysis, *Artificial Organs*, **42**, 1111. doi: 10.1111/aor.13392.
10. Bourassa-Blanchette, S., Patel, V., Knoll, G.A., Hutton, B., Fergusson, N., Bennett, A., Tay, J., Cameron, D.W., Cowan, J. (2019) Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis—Part II: Non-kidney transplant, *Clinical Transplantation*, **33**, e13625.
11. Shahabuddin Parizi, A., Krabbe, P.F.M., Buskens, E., Bakker, S.J.L., Vermeulen, K.M. (2019) A Scoping Review of Key Health Items in Self-Report Instruments Used Among Solid Organ Transplant Recipients, *Patient*, **12**, 171–181.
12. Xu, J., Gong, T., Heng, B.C., Zhang, C.F. (2017) A systematic review: differentiation of stem cells into functional pericytes, *The FASEB Journal*, **31**, 1775–1786.
13. Ye, J., Yeghiazarians, Y. (2014) Cardiac stem cell therapy: review of the native cardiac progenitor cells and future direction, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **63**, 85–94.
14. Mead, B., Logan, A., Berry, M., Leadbeater, W., Scheven, B.A. (2017) Concise Review: Dental Pulp Stem Cells: A Novel Cell Therapy for Retinal and Central Nervous System Repair, *Stem Cells*, **35**, 61–67.

15. Nejadnik, H., Henning, T.D., Castaneda, R.T., Boddington, S., Taubert, S., Jha, P., Tavri, S., Golovko, D., Ackerman, L., Meier, R., Daldrup-Link, H.E. (2012) Somatic differentiation and MR imaging of magnetically labeled human embryonic stem cells, *Cell Transplantation*, **21**, 2555–2567.
16. Hu, C., Li, L. (2015) In Vitro and In Vivo Hepatic Differentiation of Adult Somatic Stem Cells and Extracorporeal Stem Cells for Treating End Stage Liver Diseases, *Stem Cells International*, 871972.
17. New, S.E., Alvarez-Gonzalez, C., Vagaska, B., Gomez, S.G., Bulstrode, N.W., Madrigal, A., Ferretti, P. (2015) A matter of identity—Phenotype and differentiation potential of human somatic stem cells, *Stem Cells International*, **15**, 1–13.
18. Barrilleaux, B., Phinney, D.G., Prockop, D.J., O'Connor, K.C. (2006) Review: ex vivo engineering of living tissues with adult stem cells, *Tissue Engineering*, **12**, 3007–3019.
19. Gimble, J.M., Katz, A.J., Bunnell, B.A. (2007) Adipose-derived stem cells for regenerative medicine, *Circulation Research*, **100**, 1249–1260.
20. Wang, Y., He, J., Pei, X., Zhao, W. (2013) Systematic review and meta-analysis of mesenchymal stem/stromal cells therapy for impaired renal function in small animal models, *Nephrology (Carlton)*, **18**, 201–208.
21. Sharpless, N.E., DePinho, R.A. (2007) How stem cells age and why this makes us grow old, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**, 703–713.
22. Scaffidi, P., Misteli, T. (2008) Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing, *Nature Cell Biology*, **10**, 452–459.
23. Conboy, I.M., Rando, T.A. (2012) Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches, *Cell Cycle*, **11**, 2260–2267.
24. Smith, J.A., Daniel, R. (2012) Stem Cells and Aging: A Chicken-Or-The-Egg Issue?, *Aging and Disease*, **3**, 260–268.
25. Ji, J., Ho, B.S., Qian, G., Xie, X.M., Bigliardi, P.L., Bigliardi-Qi, M. (2017) Aging in hair follicle stem cells and niche microenvironment, *The Journal of Dermatology*, **44**, 1097–1104.
26. Latchney, S.E., Calvi, L.M. (2017) The aging hematopoietic stem cell niche: Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging, *Seminars in Hematology*, **54**, 25–32.
27. Lukjanenko, L., Jung, M.J., Hegde, N., Perruisseau-Carrier, C., Migliavacca, E., Rozo, M., Karaz, S., Jacot, G., Schmidt, M., Li, L., Metairon, S., Raymond, F., Lee, U., Sizzano, F., Wilson, D.H., Dumont, N.A., Palini, A., Fässler, R., Steiner, P., Descombes, P., Rudnicki, M.A., Fan, C.M., von Maltzahn, J., Feige, J.N., Bentzinger, C.F. (2016) Loss of fibronectin from the aged stem cell niche affects the regenerative capacity of skeletal muscle in mice, *Nature Medicine*, **22**, 897–905.
28. Dailey, F. E., Turse, E. P., Naseer, M., Bragg, J. D., Tahan, V. (2018) Review of stem cells as promising therapy for perianal disease in inflammatory bowel disease, *World Journal of Transplantation*, **8**, 97–101.
29. Bianco P., Cao, X., Frenette, P.S., Mao, J.J., Robey, P.G., Simmons, P.J., Wang, C.Y. (2013) The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine, *Nature Medicine*, **19**, 35–42.
30. Behfar A., Crespo-Diaz, R., Terzic, A., Gersh, B.J. (2014) Cell therapy for cardiac repair—lessons from clinical trials, *Nature Reviews Cardiology*, **11**, 232–246.

31. Dimmeler, S., Ding, S., Rando, T.A., Trounson, A. (2014) Translational strategies and challenges in regenerative medicine, *Nature Medicine*, **20**, 814–821.
32. Weidt, C., Niggemann, B., Kasenda, B., Drel, I.T.L., Zänker, K.S., Dittmar, T. (2007) Stem cell migration: a quintessential stepping stone to successful therapy, *Current Stem Cell Research Therapy*, **2**, 89–103.
33. Lee, J.P., Jeyakumar, M., Gonzalez, R., Takahashi, H., Lee, P.J., Baek, R.C., Clark, D., Rose, H., Fu, G., Clarke, J., McKercher, S., Meerloo, J., Muller, F.J., Park, K.I., Butters, T.D., Dwek, R.A., Schwartz, P., Tong, G., Wenger, D., Lipton, S.A., Seyfried, T.N., Platt, F.M., Snyder, E.Y. (2007) Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease, *Nature Medicine*, **13**, 439–447.
34. Wu, H.M., Zhang, L.F., Ding, P.S., Liu, Y.J., Wu, X., Zhou, J.N. (2014) Microglial activation mediates host neuronal survival induced by neural stem cells, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **18**, 1300–1312.
35. Huang, L., Wong, S., Snyder, E.Y., Hamblin, M.H., Lee, J.P. (2014) Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury, *Stem Cell Research Therapy*, **5**, 129. doi: 10.1186/scrt519.
36. Duncan, K., Gonzales-Portillo, G.S., Acosta, S.A., Kaneko, Y., Borlongan, C.V., Tajiri, N. (2015) Stem cell-paved biobridges facilitate stem transplant and host brain cell interactions for stroke therapy, *Brain Research*, **1623**, 160–165.
37. Sullivan, R., Duncan, K., Dailey, T., Kaneko, Y., Tajiri, N., Borlongan, C.V. (2015) A possible new focus for stroke treatment—migrating stem cells, *Expert Opinion on Biological Therapy*, **15**, 949–958.
38. Lee, I.S., Jung, K., Kim, I.S., Lee, H., Kim, M., Yun, S., Hwang, K., Shin, J.E., Park, K.I. (2015) Human neural stem cells alleviate Alzheimer-like pathology in a mouse model, *Molecular Neurodegeneration*, **10**, 38. doi: 10.1186/s13024-015-0035-6.
39. Poltavtseva, R.A., Nikonova, Y.A., Selezneva, I.I., Yaroslavtseva, A.K., Stepanenko, V.N., Esipov, R.S., Pavlovich, S.V., Klimantsev, I.V., Tyutyunnik, N.V., Grebennik, T.K., Nikolaeva, A.V., Sukhikh, G.T. (2014) Mesenchymal stem cells from human dental pulp: isolation, characteristics, and potencies of targeted differentiation, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **158**, 164–169.
40. Jiang, Y., Jahagirdar, B.N., Reinhardt, R.L., Schwartz, R.E., Keene, C.D., Ortiz-Gonzalez, X.R., Reyes, M., Lenvik, T., Lund, T., Blackstad, M., Du, J., Aldrich, S., Lisberg, A., Low, W.C., Largaespada, D.A., Verfaillie, C.M. (2002) Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow, *Nature*, **418**, 41–49.
41. Kwiatkowska, A., Nandhu, M. S., Behera, P., Chiocca, E. A., Viapiano, M. S. (2013) Strategies in Gene Therapy for Glioblastoma, *Cancers*, **5**, 1271–1305.
42. Murphy, A. M., Rabkin, S. D. (2013) Current status of gene therapy for brain tumors, *Translational Research, The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **161**, 339–354.
43. Poltavtseva, R.A., Poltavtsev, A.V., Lutsenko, G.V., Svirshchevskaya, E.V. (2019) Myths, reality and future of mesenchymal stem cell therapy, *Cell and Tissue Research*, **375**, 563–574.
44. Wu, D.C., Boyd, A.S., Wood, K.J. (2007) Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine, *Front Biosci*, **12**, 4525–4535.

45. Amoh, Y., Hoffman, R.M. (2010) Isolation and Culture of Hair Follicle Pluripotent Stem (hfPS) Cells and Their Use for Nerve and Spinal Cord Regeneration, *Methods in Molecular Biology*, **585**, 401–420.
46. Takahashi, K., Yamanaka, S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, *Cell*, **126**, 663–676.
47. Gurdon, J.B. (1962) The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles, *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, **10**, 622–640.
48. Canfield, S.G., Stebbins, M.J., Faubion, M.G., Gastfriend, B.D., Palecek, S.P., Shusta, E.V. (2019) An isogenic neurovascular unit model comprised of human induced pluripotent stem cell-derived brain microvascular endothelial cells, pericytes, astrocytes, and neurons, *Fluids and Barriers of the CNS*, **16**, 25. doi: 10.1186/s12987-019-0145-6.
49. Miyoshi, K., Tsuji, D., Kudoh, K., Satomura, K., Muto, T., Itoh, K., Noma, T. (2010) Generation of human induced pluripotent stem cells from oral mucosa, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, **110**, 345–350.
50. Okita, K., Yamakawa, T., Matsumura, Y., Sato, Y., Amano, N., Watanabe, A., Goshima, N., Yamanaka, S. (2012) An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells, *Stem Cells*, **31**, 458–466.
51. Yoshikawa, K., Naitoh, M., Kubota, H., Ishiko, T., Aya, R., Yamawaki, S., Suzuki, S. (2013) Multipotent stem cells are effectively collected from adult human cheek skin, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **431**, 104–110.
52. Zhou, T., Benda, C., Duzinger, S., Huang, Y., Li, X., Li, Y., Guo, X., Cao, G., Chen, S., Hao, L., Chan, Y.C., Ng, K.M., Ho, J.C., Wieser, M., Wu, J., Redl, H., Tse, H.F., Grillari, J., Grillari-Voglauer, R., Pei, D., Esteban, M.A. (2011) Generation of induced pluripotent stem cells from urine, *Journals of the American Society of Nephrology*, **22**, 1221–1228.
53. Zhou, T., Benda, C., Duzinger, S., Huang, Y., Ho, J.C., Yang, J., Wang, Y., Zhang, Y., Zhuang, Q., Li, Y., Bao, X., Tse, H.F., Grillari, J., Grillari-Voglauer, R., Pei, D., Esteban, M.A. (2012) Generation of human induced pluripotent stem cells from urine samples, *Nature Protocols*, **7**, 2080–2089.
54. Wang, L., Wang, L., Huang, W., Su, H., Xue, Y., Su, Z., Liao, B., Wang, H., Bao, X., Qin, D., He, J., Wu, W., So, K.F., Pan, G., Pei, D. (2013) Generation of integration-free neural progenitor cells from cells in human urine, *Nature Methods*, **10**, 84–89.
55. Bragança, J., Lopes, J.A., Mendes-Silva, L., Almeida Santos, J.M. (2019) Induced pluripotent stem cells, a giant leap for mankind therapeutic applications, *World Journal of Stem Cells*, **11**, 421–430.
56. Lim, M.L., Jungebluth, P., Ajalouieian, F., Friedrich, L.H., Gilevich, I., Grinnemo, K.H., Gubareva, E., Haag, J.C., Lemon, G., Sjöqvist, S., Caplan, A.L., Macchiarini, P. (2013) Whole organ and tissue reconstruction in thoracic regenerative surgery, *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 1151–1166.
57. Kokoris, M.S., Black, M.E. (2002) Characterization of Herpes Simplex Virus type 1 thymidine kinase mutants engineered for improved ganciclovir or acyclovir activity, *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, **11**, 2267–2272.

58. Zhou, H., Wu, S., Joo, J. Y., Zhu, S., Han, D. W., Lin, T., Trauger, S., Bien, G., Yao, S., Zhu, Y., Siuzdak, G., Schöler, H.R., Duan, L., Ding, S. (2009) Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins, *Stem Cells*, **4**, 381–384.
59. Kim, D., Kim, C.H., Moon, J.I., Chung, Y.G., Chang, M.Y., Han, B.S., Ko, S., Yang, E., Cha, K.Y., Lanza, R., Kim, K.S. (2009) Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins, *Stem Cells*, **4**, 472–476.
60. Warren, L., Manos, P.D., Ahfeldt, T., Loh, Y-H., Li, H., Lau, F., Ebina, W., Mandal, P., Smith, Z.D., Meissner, A., Daley, G.Q., Brack, A.S., Collins, J.J., Cowan, C., Schlaeger, T.M., Rossi, D.J. (2010) Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells using synthetic modified mRNA, *Cell Stem Cell*, **7**, 618–630.
61. Fusaki, N., Ban, H., Nishiyama, A., Saeki, K., Hasegawa, M. (2009) Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome, *Proceedings of the Japan Academy*, **85**, 348–362.
62. Yamanaka, K., Nakagawa, M., Hyenjong, H., Ichisaka, T., Yamanaka, S. (2008) Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors, *Science*, **322**, 949–953.
63. Chen, I.P., Fukuda, K., Fusaki, N., Iida, A., Hasegawa, M., Lichtler, A., Reichenberger, E.J. (2013) Induced pluripotent stem cell reprogramming by integration-free Sendai virus vectors from peripheral blood of patients with craniometaphyseal dysplasia, *Cellular Reprogramming*, **15**, 503–513.
64. Ye, L., Muench, M.O., Fusaki, N., Beyer, A.I., Wang, J., Qi, Z., Yu, J., Kan, Y.W. (2013) Blood cell-derived induced pluripotent stem cells free of reprogramming factors generated by Sendai viral vectors, *Stem Cells Translational Medicine*, **2**, 558–566.
65. Altman, J. (1962a.) Autoradiographic study of degenerative and regenerative proliferation of neuroglia cells with tritiated thymidine, *Experimental Neurology*, **5**, 302–318.
66. Altman, J. (1962b) Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, **135**, 1127–1128.
67. Altman, J., Das, G.D. (1965) Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats, *Journal of Comparative Neurology*, **124**, 319–335.
68. Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D.A., Gage, F.H. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus, *Nature Medicine*, **4**, 1313–1317.
69. Reynolds, B.A., Weiss, S. (1992) Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system, *Science*, **255**, 1707–1710.
70. Morshead, C.M., Reynolds, B.A., Craig, C.G., McBurney, M.W., Staines, W.A., Morassutti, D., Weiss, S., van der Kooy, D. (1994) Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells, *Neuron*, **13**, 1071–1082.
71. McKay, R. (1997) Stem cells in the central nervous system, *Science*, **276**, 66–71.
72. Shihabuddin, L.S., Palmer, T.D., Gage, F.H. (1999) The search for neural progenitor cells: prospects for the therapy of neurodegenerative disease, *Molecular Medicine Today*, **5**, 474–480.
73. Shimada, I.S., Spees, J.L. (2011) Stem and progenitor cells for neurological repair: Minor issues, major hurdles, and exciting opportunities



- for paracrine-based therapeutics, *Journal of Cellular Biochemistry*, **112**, 374–380.
74. Temple, S. (2001) The development of neural stem cells, *Nature*, **414**, 112–117.
75. Lovell-Badge, R. (2001) The future for stem cell research, *Nature*, **414**, 88–91.
76. Das, G., Gupta, V., Ghosh, S. (2019) Glial-Neuron Transformation by «Chemical Cocktail», *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 42–43.
77. Aleksandrova, M.A., Poltavtseva, R.A., Marei, M.V., Sukhikh, G.T. (2016) Analysis of Neural Stem Cells from Human Cortical Brain Structures In Vitro, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **161**, 197–208.
78. Toda, T., Gage, F.H. (2018) Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity, *Cell and Tissue Research*, **373**, 693–709.
79. Gage, F.H. (2000) Mammalian neural stem cells, *Science*, **287**, 1433–1438.
80. Gage, F.H. (2002) Neurogenesis in the Adult Brain, *Journal of Neuroscience*, **22**, 612–613.
81. Emsley, J.G., Mitchell, B.D., Kempermann, G., Macklis, J. D. (2005) Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells, *Progress in Neurobiology*, **75**, 321–341.
82. Suh, H., Deng, W., Gage, F.H. (2009) Signaling in adult neurogenesis, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **25**, 253–275.
83. Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., Tramontin, A.D. (2001) A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells, *Nature Reviews Neuroscience*, **2**, 287–293.
84. Cameron, H.A., McKay, R.D. (2001) Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus, *Journal of Comparative Neurology*, **435**, 406–417.
85. Androutsellis-Theotokis, A., Rueger, M.A., Park, D. M., Mkhikian, H., Korb, E., Poser, S.W., Walbridge, S., Munasinghe, J., Koretsky, A.P., Lonser, R.R., McKay, R.D. (2009) Targeting neural precursors in the adult brain rescues injured dopamine neurons, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **106**, 13570–13575.
86. Androutsellis-Theotokis A., Rubin de Celis, M.F., Ehrhart-Bornstein, M., Bornstein, S.R. (2012) Common features between chromaffin and neural progenitor cells, *Molecular Psychiatry*, **17**, 351. doi: 10.1038/mp.2012.18.
87. Bornstein, S.R., Ehrhart-Bornstein, M., Androutsellis-Theotokis, A., Eisenhofer, G., Vukicevic, V., Licinio, J., Wong, M.L., Calissano, P., Nisticò, G., Preziosi, P., Levi-Montalcini, R. (2012) Chromaffin cells: the peripheral brain, *Molecular Psychiatry*, **17**, 354–358.
88. Encinas, J.M., Michurina, T.V., Peunova, N., Park, J.-H., Tordo, J., Peterson, D.A., Enikolopov, G. (2011) Division-Coupled Astrocytic Differentiation and Age-Related Depletion of Neural Stem Cells in the Adult Hippocampus, *Cell Stem Cell*, **8**, 566–579.
89. Encinas, J.M., Sierra, A. (2012) Neural stem cell deforestation as the main force driving the age-related decline in adult hippocampal neurogenesis, *Behavioural Brain Research*, **14**, 433–439.
90. Deng, W., Aimone, J.B., Gage, F.H. (2010) New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?, *Nat Rev Neurosci*, **11**, 339–350.
91. Petreanu, L., Alvarez-Buylla, A. (2002) Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction, *Journal of Neuroscience*, **22**, 6106–6113.

92. Bobkova, N.V., Poltavtseva, R.A., Samokhin, A.N., Sukhikh, G.T. (2013) Therapeutic effect of mesenchymal multipotent stromal cells on memory in animals with Alzheimer-type neurodegeneration, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **156**, 119–121.
93. Bobkova, N.V., Lyabin, D.N., Medvinskaya, N.I., Samokhin, A.N., Nekrasov, P.V., Nesterova, I.V., Aleksandrova, I.Y., Tatarnikova, O.G., Bobylev, A.G., Vikhlyantsev, I.M., Kukharsky, M.S., Ustyugov, A.A., Polyakov, D.N., Eliseeva, I.A., Kretov, D.A., Guryanov, S.G., Ovchinnikov, L.P. (2015) The Y-Box Binding Protein 1 Suppresses Alzheimer's Disease Progression in Two Animal Models, *PLoS ONE*, **10**, e0138867. doi:10.1371/journal.pone.0138867.
94. Ueno, M., Akiguchi, I., Hosokawa, M., Shinnou, M., Sakamoto, H., Takemura, M., Higuchi, K. (1997) Age-related changes in barrier function in mouse brain. II. Accumulation of serum albumin in the olfactory bulb of SAM mice increased with aging, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **25**, 321–331.
95. Nakayasu, C., Kanemura, F., Hirano, Y., Shimizu, Y., Tonosaki, K. (2000) Sensitivity of the olfactory sense declines with the aging in senescence-accelerated mouse (SAM-P1), *Physiology and Behavior*, **70**, 135–139.
96. Nicolazzo, J.A., Mehta, D.C. (2010) Transport of drugs across the blood-brain barrier in alzheimer's disease, *Therapeutic Delivery*, **1**, 595–611.
97. Arshavsky, Y.I. (2014) Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage. *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology*, **73**, 192–205.
98. Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O'Carroll, C. M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A. Hen, R. (2011) Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation, *Nature*, **472**, 466–470.
99. Oomen, C.A., Bekinschtein, P., Kent, B.A., Saksida, L.M., Bussey, T.J. (2014) Adult hippocampal neurogenesis and its role in cognition, *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, **5**, 573–587.
100. Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.B., Moser, E.I. (2007) Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus, *Science*, **315**, 961–966.
101. Clelland, C.D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G.D.Jr., Fragniere, A., Tyers, P., Jessberger, S., Saksida, L.M., Barker, R.A., Gage, F.H., Bussey, T.J. (2009) A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation, *Science*, **325**, 210–213.
102. Deng, W., Saxe, M.D., Gallina, I.S., Gage, F.H. (2009) Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain, *Journal of Neuroscience*, **29**, 13532–13542.
103. Scobie, K.N., Hall, B.J., Wilke, S.A., Klemenhagen, K.C., Fujii-Kuriyama, Y., Ghosh, A., Hen, R., Sahay, A (2009) Kruppel-like factor 9 is necessary for late-phase neuronal maturation in the developing dentate gyrus and during adult hippocampal neurogenesis, *Journal of Neuroscience*, **29**, 9875–9887.
104. Tronel, S., Belnoue, L., Grosjean, N., Revest, J.M., Piazza, P.V., Koehl, M., Abrous, D.N. (2012) Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination, *Hippocampus*, **22**, 292–298.
105. Groves, J.O., Leslie, I., Huang, G-J., McHugh, S.B., Taylor, A., Mott, R., Munafò, M., Bannerman, D.M., Flint, J. (2013) Ablating Adult Neurogenesis in the Rat Has No Effect on Spatial Processing: Evidence from a Novel Pharma-



- cogenetic Model, *PLoS Genetics*, **9**, e1003718. doi:10.1371/journal.pgen.1003718
106. Creer, D.J., Romberg, C., Saksida, L.M., van Praag, H., Bussey, T.J. (2010) Running enhances spatial pattern separation in mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **107**, 2367–2372.
107. Yeung, S.T., Myczek, K., Kang, A.P., Chabrier, M.A., Baglietto-Vargas, D., LaFerla, F.M. (2014) Impact of hippocampal neuronal ablation on neurogenesis and cognition in the aged brain, *Neuroscience*, **259**, 214–222.
108. Castello, N.A., Nguyen, M.H., Tran, J.D., Cheng, D., Green, K.N., LaFerla, F.M. (2014) 7,8-Dihydroxyflavone, a Small Molecule TrkB Agonist, Improves Spatial Memory and Increases Thin Spine Density in a Mouse Model of Alzheimer Disease-Like Neuronal Loss, *PLoS ONE*, **9**, e91453. doi:10.1371/journal.pone.0091453.
109. Devi, L., Ohno, M. (2015) TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting  $\beta$ -amyloidosis in 5XFAD mice, *Translational Psychiatry*, **5**, e562. doi:10.1038/tp.2015.55.
110. Rice, R.A., Spangenberg, E.E., Yamate-Morgan, H., Lee, R.J., Aroa, R.P., Hernandez, M.X., Tenner, A.J., West, B.L., Green, K.N. (2015) Elimination of Microglia Improves Functional Outcomes Following Extensive Neuronal Loss in the Hippocampus, *Journal of Neuroscience*, **35**, 9977–9989.
111. Dagher, N.N., Najafi, A.R., Kayala, K.M.N., Elmore, M.R.P., White, T.E., Medeiros, R., West, B.L., Green, K.N. (2015) Colony-stimulating factor 1 receptor inhibition prevents microglial plaque association and improves cognition in 3xTg-AD mice, *Journal of Neuroinflammation*, **12**, 139. doi:10.1186/s12974-015-0366-9.
112. Revest, J.M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P.V., Abrous, D.N. (2009) Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors, *Molecular Psychiatry*, **14**, 959–967.
113. Fuss, J., Ben Abdallah, N.M., Vogt, M.A., Touma, C., Pacifici, P.G., Palme, R., Witzemann, V., Hellweg, R., Gass, P. (2009) Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis, *Hippocampus*, **20**, 364–376.
114. Snyder, J.S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., Cameron, H.A. (2011) Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior, *Nature*, **476**, 458–461.
115. Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants, *Science*, **301**, 805–809.
116. Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D., Sforziew, M.V., Kandel, E.R., Santarelli, L., Hen, R., Drew, M.R. (2006) Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **103**, 17501–17506.
117. Holick, K.A., Lee, D.C., Hen, R., Dulawa, S.C. (2008) Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor,

- Neuropsychopharmacology*, **33**, 406–417.
118. Bessa, J.M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J.J., Palha, J.A., Almeida, O.F., Sousa, N. (2009) The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling, *Molecular Psychiatry*, **14**, 764–773.
  119. Winocur, G., Wojtowicz, J.M., Seckler, M., Snyder, J.S., Wang, S. (2006) Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function, *Hippocampus*, **16**, 296–304.
  120. Zhang, C-L., Zou, Y., He, W., Gage, F.H., Evans, R.M. (2008) A role for adult TLX-positive neural stem cells in learning and behaviour, *Nature*, **451**, 1004–1007.
  121. Wojtowicz, J.M., Askew, M.L., Winocur, G. (2008) The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats, *European Journal of Neuroscience*, **27**, 1494–1502.
  122. Hernandez-Rabaza, V., Llorens-Martin, M., Velazquez-Sanche, C., Ferragud, A., Arcusa, A., Gumus, H.G., Gómez-Pinedo, U., Pérez-Villalba, A., Roselló, J., Trejo, J.L., Barcia, J.A., Canales, J.J. (2009) Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal, *Neuroscience*, **159**, 59–68.
  123. Ko, H.G., Jang, D.J., Son, J., Kwak, C., Choi, J.H., Ji, Y.H., Lee, Y.S., Son, H., Kaang, B.K. (2009) Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory, *Mol Brain*, **2**, 1. doi: 10.1186/1756-6606-2-1.
  124. Seo, D.O., Carillo, M.A., Chih-Hsiung, Lim, S., Tanaka, K.F., Drew, M.R. (2015) Adult Hippocampal Neurogenesis Modulates Fear Learning through Associative and Non-associative Mechanisms, *Journal of Neuroscience*, **35**, 11330–11345.
  125. Pauli, E., Hildebrandt, M., Romstock, J., Stefan, H., Blümcke, I. (2006) Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss, *Neurology*, **67**, 1383–1389.
  126. Coras, R., Siebzehnrubl, F.A., Pauli, E., Huttner, H.B., Njunting, M., Kobow, K., Villmann, C., Hahnen, E., Neuhuber, W., Weigel, D., Buchfelder, M., Stefan, H., Beck, H., Steindler, D.A., Blümcke, I. (2010) Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans, *Brain*, **133**, 3359–3372.
  127. Coras, R., Pauli, E., Li, J., Schwarz, M., Rössler, K., Buchfelder, M., Hamer, H., Stefan, H., Blümcke, I. (2014) Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy, *Brain*, **137**, 1945–1957.
  128. Witt, J.A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A.J., Elger, C.E., Blümcke, I., Helmstaedter, C. (2014) The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy, *Hippocampus*, **24**, 446–454.
  129. Rangel, L.M., Alexander, A.S., Aimone, J.B., Wiles, J., Gage, F.H., Chiba, A.A., Quinn, L.K. (2014) Temporally selective contextual encoding in the dentate gyrus of the hippocampus, *Nature Communications*, **5**, 3181. doi: 10.1038/ncomms4181.
  130. Eichenbaum, H. (2014) Time cells in the hippocampus: a new di-

- mension for mapping memories, *Nature Reviews Neuroscience*, **15**, 732–744.
131. Song, J., Zhong, C., Bonaguidi, M.A., Sun, G. J., Hsu, D., Gu, Y., Meletis, K., Huang, Z.J., Ge, S., Enikolopov, G., Deisseroth, K., Luscher, B., Christian, K.M., Ming, G.L., Song, H. (2012) Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem cell fate decision, *Nature*, **489**, 150–154.
132. Rinaldi, L., Benitah, S.A. (2015) Epigenetic regulation of adult stem cell function, *FEBS Journal*, **282**, 1589–1604.
133. Yao, B., Christian, K.M., He, C., Jin, P., Ming, G.L, Song, H. (2016) Epigenetic mechanisms in neurogenesis, *Nature Reviews Neuroscience*, **17**, 537–549.
134. Pan, Y.-W., Storm, D.R., Xia, Z. (2013) Role of Adult Neurogenesis in Hippocampus-Dependent Memory, Contextual Fear Extinction and Remote Contextual Memory: New Insights from ERK5 MAP Kinase, *Neurobiology of Learning and Memory*, **105**, 81–92.
135. Wang, X.-Q., Xia, C.-L., Chen, S.-B., Tan, J.H., Ou, T.M., Huang, S.L., Li, D., Gu, L.-Q., Huang, Z.-S. (2015) Design, synthesis, and biological evaluation of 2-arylethenylquinoline derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **89**, 349–361.
136. Faigle, R., Song, H. (2013) Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1830**, 2435–2448.
137. Bengoa-Vergniory, N., Kypta, R.M. (2015) Canonical and noncanonical Wnt signaling in neural stem/progenitor cells, *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 4157–4172.
138. Chen, M., Tian, S., Yang, X., Lane, A.P., Reed, R.R., Liu, H. (2014) Wnt-Responsive Lgr5+ Globose Basal Cells Function as Multipotent Olfactory Epithelium Progenitor Cells, *The Journal of Neuroscience*, **34**, 8268–8276.
139. Bengoa-Vergniory, N., Gorroño-Etxebarria, I., González-Salazar, I., Kypta, R.M. (2014) A switch from canonical to noncanonical Wnt signaling mediates early differentiation of human neural stem cells, *Stem Cells*, **32**, 3196–3208.
140. Ortega-Martinez, S. (2015) A new perspective on the role of the CREB family of transcription factors in memory consolidation via adult hippocampal neurogenesis, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **8**, 46. doi.org/10.3389/fnmol.2015.00046.
141. Mira, H., Andreu, Z., Suh, H., Lie, D.C., Jessberger, S., Consiglio, A., San Emeterio, J., Hortigüela, R., Marqués-Torrejón, M.A., Nakashima, K., Colak, D., Götz, M., Fariñas, I., Gage, F.H. (2010) Signaling through BMPR-IA regulates quiescence and long-term activity of neural stem cells in the adult hippocampus, *Cell Stem Cell*, **7**, 78–89.
142. Bond, A.M., Peng, C.Y., Meyers, E.A., Mcguire, T., Ewaleifoh, O., Kessler, J.A. (2014) BMP signaling regulates the tempo of adult hippocampal progenitor maturation at multiple stages of the lineage, *Stem Cells*, **32**, 2201–2214.
143. Furuta, Y., Piston, D.W., Hogan, B.L. (1997) Bone morphogenetic proteins (BMPs) as regulators of dorsal forebrain development, *Development*, **124**, 2203–2212.
144. Hébert, J.M., Mishina, Y., McConnell, S K. (2002) BMP signaling is required locally to pattern the dorsal telencephalic midline, *Neuron*, **35**, 1029–1041.

145. Altuna, M., Urdanoz-Casado, A., Sánchez-Ruiz de Gordo, J., Zelaya, M.V., Labarga, A., Lepesant, J.M.J., Roldán, M., Blanco-Luquin, I., Perdonés, Á., Larumbe, R., Jericó, I., Echavarrí, C., Méndez-López, I., Di Stefano, L., Mendiatoroz, M. (2019) DNA methylation signature of human hippocampus in Alzheimer's disease is linked to neurogenesis, *Clinical Epigenetics*, **11**, 91. doi: 10.1186/s13148-019-0672-7.
146. Kumar, A., Thakur, M.K. (2015) Epigenetic regulation of presenilin 1 and 2 in the cerebral cortex of mice during development, *Developmental Neurobiology*, **75**, 1165–1173.
147. Li, G., Bien-Ly, N., Andrews-Zwilling, Y., Xu, Q., Bernardo, A., Ring, K., Halabisky, B., Deng, C., Mahley, R.W., Huang, Y. (2009) GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult apolipoprotein E4 knockin mice, *Cell Stem Cell*, **5**, 634–645.
148. Akbarian, S. (2014) Epigenetic mechanisms in schizophrenia, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **16**, 405–417.
149. Li, X., Jin, P. (2010) Roles of small regulatory RNAs in determining neuronal identity, *Nature Reviews Neuroscience*, **11**, 329–338.
150. Clark, B.S., Blackshaw, S. (2014) Long non-coding RNA-dependent transcriptional regulation in neuronal development and disease, *Frontiers in Genetics*, **5**, 164. doi: 10.3389/fgene.2014.00164.
151. Gonzales-Roybal, G., Lim, D.A. (2013) Chromatin-based epigenetics of adult subventricular zone neural stem cells, *Frontiers in Genetics*, **4**, 194. doi: 10.3389/fgene.2013.00194.
152. Dieni, C.V., Chancey, J.H., Overstreet-Wadiche, L.S. (2013) Dynamic functions of GABA signaling during granule cell maturation, *Frontiers in Neural Circuits*, **6**, 113. doi: 10.3389/fncir.2012.00113.
153. Crowther, A.J., Song, J. (2014) Activity-dependent signaling mechanisms regulating adult hippocampal neural stem cells and their progeny, *Neuroscience Bulletin*, **30**, 542–556.
154. Ge, S., Pradhan, D.A., Ming, G.L., Song, H. (2007) GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis, *Trends in Neurosciences*, **30**, 1–8.
155. Ge, S., Goh, E.L.K., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G., Song, H. (2006) GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain, *Nature*, **439**, 589–593.
156. Platel, J.-C., Dave, K.A., Bordey, A. (2008) Control of neuroblast production and migration by converging GABA and glutamate signals in the postnatal forebrain, *The Journal of Physiology*, **586**, 3739–3743.
157. Bhattacharyya, B.J., Banisadr, G., Jung, H., Ren, D., Cronshaw, D.G., Zou, Y., Miller, R.J. (2008) The Chemokine Stromal Cell-Derived Factor-1 Regulates GABAergic Inputs to Neural Progenitors in the Postnatal Dentate Gyrus, *Journal of Neuroscience*, **28**, 6720–6730.
158. Kolodziej, A., Schulz, S., Guyon, A., Wu, D.F., Pfeiffer, M., Odeh, V., Hollt, V., Stumm, R. (2008) Tonic activation of CXCR4 chemokine receptor 4 in immature granule cells supports neurogenesis in the adult dentate gyrus, *Journal of Neuroscience*, **28**, 4488–4500.
159. Masiulis, I., Yun, S., Eisch, A.J. (2011) The interesting interplay between interneurons and adult hippocampal neurogenesis, *Molecular Neurobiology*, **44**, 287–302.
160. Pallotto, M., Deprez, F. (2014) Regulation of adult neurogenesis

- sis by GABAergic transmission: signaling beyond GABAA-receptors, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, 166. doi: 10.3389/fncel.2014.00166.
161. Song, J., Christian, K., Ming, G., Song, H. (2012) Modification of hippocampal circuitry by adult neurogenesis, *Developmental Neurobiology*, **72**, 1032–1043.
162. Sun, Y., Dong, Z., Jin, T., Ang, K.-H., Huang, M., Haston, K. M., ... Guo, S. (2013) Imaging-based chemical screening reveals activity-dependent neural differentiation of pluripotent stem cells, *eLife*, **2**, e00508. doi: 10.7554/eLife.00508.
163. Cooper-Kuhn, C.M., Winkler, J., Kuhn, H.G. (2004) Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat, *Journal of Neuroscience Research*, **77**, 155–165.
164. Jeong, D.U., Lee, J.E., Lee, S.E., Chang, W.S., Kim, S. J., Chang, J.W. (2014) Improvements in Memory after Medial Septum Stimulation Are Associated with Changes in Hippocampal Cholinergic Activity and Neurogenesis, *BioMed Research International*, **568587**. doi: 10.1155/2014/568587
165. Itou, Y., Nochi, R., Kuribayashi, H., Saito, Y., Hisatsune, T. (2011) Cholinergic activation of hippocampal neural stem cells in aged dentate gyrus, *Hippocampus*, **21**, 446–459.
166. Yoo, D.Y., Woo, Y.J., Kim, W., Nam, S.M., Lee, B.H., Yeun, G.H., Yoon, Y.S., Hwang I.K. (2011) Effects of a new synthetic butyrylcholinesterase inhibitor, HBU-39, on cell proliferation and neuroblast differentiation in the hippocampal dentate gyrus in a scopolamine-induced amnesia animal model, *Neurochemistry International*, **59**, 722–728.
167. Zhang, X., Gong, Q., Zhang, S., Wang, L., Hu, Y., Shen, H., Dong, S. (2012) 3-[3-(3-florophenyl-2-propyn-1-ylthio)-1, 2, 5-thiadiazol-4-yl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-1-methylpyridine oxalate, a novel xanomeline derivative, improves neural cells proliferation and survival in adult mice, *Neural Regeneration Research*, **7**, 24–30.
168. Paez-Gonzalez, P., Asrican, B., Rodriguez, E., Kuo, C. T. (2014) Identification of distinct ChAT+ neurons and activity-dependent control of postnatal SVZ neurogenesis, *Nature Neuroscience*, **17**, 934–942.
169. Jin, K., Xie, L., Mao, X.O., Greenberg, D.A. (2006) Alzheimer's disease drugs promote neurogenesis, *Brain Research*, **1085**, 183–188.
170. Taro Kishi, Shinji Matsunaga, Nakao Iwata (2017) The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis, *Neuropsychiatr Dis Treat.*, **13**, 1909–1928.
171. Pickering, G., Morel, V. (2018) Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **32**, 4–13.
172. Grossberg, G.T., Edwards, K. R., Zhao, Q. (2006) Rationale for Combination Therapy With Galantamine and Memantine in Alzheimer's Disease, *Journal of Clinical Pharma*, **46**, 17S–26S.
173. Busquet, P., Capurro, V., Cavalli, A., Piomelli, D., Reggiani, A., Bertorelli, R. (2012) Synergistic effects of galantamine and memantine in attenuating scopolamine-induced amnesia in mice, *Journal of Pharmacological Sciences*, **120**, 305–309.
174. Rosini, M., Simoni, E., Minarini, A., Melchiorre, C. (2014) Multi-target Design Strategies in the Context of Alzheimer's Disease:



- Acetylcholinesterase Inhibition and NMDA Receptor Antagonism as the Driving Forces, *Neurochemical Research*, **39**, 1914–1923.
175. Kita, Y., Ago, Y., Takano, E., Fukada, A., Takuma, K., Matsuda, T. (2013) Galantamine increases hippocampal insulin-like growth factor 2 expression via  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors in mice, *Psychopharmacology*, **225**, 543–551.
176. Kita, Y., Ago, Y., Higashino, K., Asada, K., Takano, E., Takuma, K., Matsuda, T. (2014) Galantamine promotes adult hippocampal neurogenesis via M1 muscarinic and  $\alpha 7$  nicotinic receptors in mice, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **17**, 1957–1968.
177. Ishikawa, R., Kim, R., Namba, T., Kohsaka, S., Uchino, S., Kida, S. (2014) Time-dependent enhancement of hippocampus-dependent memory after treatment with memantine: Implications for enhanced hippocampal adult neurogenesis, *Hippocampus*, **24**, 784–793.
178. Sun, D., Chen, J., Bao, X., Cai, Y., Zhao, J., Huang, J., Huang, W., Fan, X., Xu, H. (2015) Protection of Radial Glial-Like Cells in the Hippocampus of APP/PS1 Mice: a Novel Mechanism of Memantine in the Treatment of Alzheimer's Disease, *Molecular Neurobiology*, **52**, 464–477.
179. Peters, O., Lorenz, D., Fesche, A., Schmidtke, K., Hüll, M., Perneczky, R., Ruther, E., Möller, H.J., Jessen, F., Maier, W., Kornhuber, J., Jahn, H., Luckhaus, C., Gertz, H.J., Schröder, J., Pantel, J., Teipel, S., Wellek, S., Frölich, L., Heuser, I. (2012) Combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI, *The Journal of Nutrition Health and Aging*, **16**, 544–548.
180. Tricco, A.C., Soobiah, C., Berliner, S., Ho, J.M., Ng, C.H., Ashoor, H.M., Chen, M.H., Hemmelgarn, B., Straus, S.E. (2013) Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis, *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, **185**, 1393–1401.
181. Schneider, J.S., Pioli, E.Y., Jianzhong, Y., Li, Q., Bezaud, E. (2013) Effects of memantine and galantamine on cognitive performance in aged rhesus macaques, *Neurobiology of Aging*, **34**, 1126–1132.
182. Vega, J.N., Newhouse, P.A. (2014) Mild Cognitive Impairment: Diagnosis, Longitudinal Course, and Emerging Treatments, *Current Psychiatry Reports*, **16**, 490–508.
183. Koola, M.M., Buchanan, R.W., Pillai, A., Aitchison, K.J., Weinberger, D.R., Aaronson, S.T., Dickerson, F.B. (2014) Potential Role of the Combination of Galantamine and Memantine to Improve Cognition in Schizophrenia, *Schizophrenia Research*, **157**, 84–89.
184. Makhaeva, G.F., Lushchekina, S.V., Boltneva, N.P., Sokolov, V.B., Grigoriev, V.V., Serebryakova, O.G., Vikhareva, E.A., Aksinenko, A.Y., Barreto, G.E., Aliev, G., Bachurin, S.O. (2015) Conjugates of  $\gamma$  3-Carbolines and Phenothiazine as new selective inhibitors of butyrylcholinesterase and blockers of NMDA receptors for Alzheimer Disease, *Scientific Reports*, **5**, 13164. doi: 10.1038/srep13164.
185. Park, J.-H., Enikolopov, G. (2010) Transient elevation of adult hippocampal neurogenesis after dopamine depletion, *Experimental Neurology*, **222**, 267–276.
186. Encinas, J.M., Vaahtokari, A., Enikolopov, G. (2006) Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 8233–8238.

187. Sahay, A. Hen, R. (2007) Adult hippocampal neurogenesis in depression, *Nature neuroscience*, **10**, 1110–1115.
188. Tsai, C.-Y., Tsai, C.-Y., Arnold, S.J., Huang, G.-J. (2015) Ablation of hippocampal neurogenesis in mice impairs the response to stress during the dark cycle, *Nature Communications*, **6**, 8373. doi: 10.1038/ncomms9373.
189. Zou, J., Wang, W., Pan, Y.-W., Abel, G. M., Storm, D. R., Xia, Z. (2015) Conditional inhibition of adult neurogenesis by inducible and targeted deletion of ERK5 MAP kinase is not associated with anxiety/depression-like behaviors, *eNeuro*, **2**, UNSP e0014. doi: 10.1523/ENEURO.0014-14.2015.
190. Lecoutey, C., Hedou, D., Freret, T., Giannoni, P., Gaven, F., Since, M., Bouet, V., Ballandonne, C., Corvaisie, S., Malzert, Fréon, A., Mignani, S., Cresteil, T., Boulouard, M., Claeysen, S., Rochais, C., Dallemagne, P. (2014) Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer's disease treatment, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, E3825–E3830. doi: 10.1073/pnas.1410315111.
191. Rochais C., Lecoutey, C., Gaven, F., Giannoni, P., Hamidouche, K., Hedou, D., Dubost, E., Genest, D., Yahiaoui, S., Freret, T., Bouet, V., Dauphin, F., Sopkova de Oliveira, Santos, J., Ballandonne, C., Corvaisier, S., Malzert-Fréon, A., Legay, R., Boulouard, M., Claeysen, S., Dallemagne, P. (2015) Novel multitarget-directed ligands (MTDLs) with acetylcholinesterase (AChE) inhibitory and serotonergic subtype 4 receptor (5-HT4R) agonist activities as potential agents against Alzheimer's disease: the design of donecopride, *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 3172–3187.
192. Perry, E.K., Johnson, M., Ekonomou, A., Perry, R.H., Ballard, C., Attems, J. (2012) Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages of neurogenesis and are partly related to cholinergic pathology, *Neurobiology of Disease*, **47**, 155–162.
193. Ekonomou, A., Savva, G.M., Brayne, C., Forster, G., Francis, P.T., Johnson, M., Perry, E.K., Attems, J., Somani, A., Minger, S.L., Ballard, C.G. (2015) Stage-Specific Changes in Neurogenic and Glial Markers in Alzheimer's Disease, *Biological Psychiatry*, **77**, 711–719.
194. Hamilton, L.K., Aumont, A., Julien, C., Vadnais, A., Calon, F., Fernandes, K.J.L. (2010) Widespread deficits in adult neurogenesis precede plaque and tangle formation in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease, *European Journal of Neuroscience*, **32**, 905–920.
195. Gilbert, M.E., Rovet, J., Chen, Z., Koibuchi, N. (2012) Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences, *Neurotoxicology*, **33**, 842–852.
196. Remaud, S., Gothié, J.-D., Morvan-Dubois, G., Demeneix, B.A. (2014) Thyroid Hormone Signaling and Adult Neurogenesis in Mammals, *Frontiers in Endocrinology*, **5**, 62. doi: 10.3389/fendo.2014.00062.
197. Préau, L., Fini, J.B., Morvan-Dubois, G., Demeneix, B. (2015) Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption, *Biochim Biophys Acta*, **1849**, 112–121.



198. Roberts, S.C., Bianco, A.C., Stapleton, H.M. (2015) Disruption of Type 2 Iodothyronine Deiodinase Activity in Cultured Human Glial Cells by Polybrominated Diphenyl Ethers, *Chemical Research in Toxicology*, **28**, 1265–1274.
199. Modi, N., Lewis, H., Al-Naqeeb, N., Ajayi-Obe, M., Doré, C.J., Rutherford, M. (2001) The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain, *Pediatric Research*, **50**, 581–585.
200. Sundberg, M., Savola, S., Hienola, A., Korhonen, L., Lindholm, D. (2006) Glucocorticoid hormones decrease proliferation of embryonic neural stem cells through ubiquitin-mediated degradation of cyclin D1, *Journal of Neuroscience*, **26**, 5402–5410.
201. Anacker, C., Cattaneo, A., Luoni, A., Musaelyan, K., Zunszain, P. A., Milanese, E., Rybka, J., Berry, A., Cirulli F, Thuret S, Price J, Riva M.A., Gennarelli, M., Rybka, J., Berry, A., Cirulli, F., Thuret, S., Price, J., Riva, M.A., Gennarelli, M., Pariante, C.M. (2013) Glucocorticoid-Related Molecular Signaling Pathways Regulating Hippocampal Neurogenesis, *Neuropsychopharmacology*, **38**, 872–883.
202. Montaron, M.F., Petry, K.G., Rodriguez, J.J., Marinelli, M., Aurousseau, C., Rougon, G., Le Moal, M., Abrous, D.N. (1999) Adrenalectomy increases neurogenesis but not PSA-NCAM expression in aged dentate gyrus, *European Journal of Neuroscience*, **11**, 1479–1485.
203. Wang, J., Lu, J., Bond, M. C., Chen, M., Ren, X. R., Lyerly, H. K., Barak, L.S., Chen, W. (2010). Identification of select glucocorticoids as Smoothened agonists: potential utility for regenerative medicine, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **107**, 9323–9328.
204. Fischer, A.K., von Rosenstiel, P., Fuchs, E., Goula, D., Almeida, O.F., Czéh, B. (2002) The prototypic mineralocorticoid receptor agonist aldosterone influences neurogenesis in the dentate gyrus of the adrenalectomized rat, *Brain Research*, **947**, 290–293.
205. Munier, M., Meduri, G., Viengcha-reun, S., Leclerc, P., Le Menuet, D., Lombès, M. (2010) Regulation of mineralocorticoid receptor expression during neuronal differentiation of murine embryonic stem cells, *Endocrinology*, **151**, 2244–2254.
206. Munier, M., Law, F., Meduri, G., Le Menuet, D., Lombès, M. (2012) Mineralocorticoid receptor overexpression facilitates differentiation and promotes survival of embryonic stem cell-derived neurons, *Endocrinology*, **153**, 1330–1340.
207. Crochemore, C., Lu, J., Wu, Y., Liposits, Z., Sousa, N., Holsboer, F., Almeida, O.F. (2005) Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation, *Molecular Psychiatry*, **10**, 790–798.
208. Androutsellis-Theotokis, A., Chrousos, G.P., McKay, R.D., DeCherney, A.H., Kino, T. (2013) Expression profiles of the nuclear receptors and their transcriptional coregulators during differentiation of neural stem cells, *Hormone and Metabolic Research*, **45**, 159–168.
209. Gruver-Yates, A.L., Cidlowski, J.A. (2013) Tissue-specific actions of glucocorticoids on apoptosis: a double-edged sword, *Cells*, **26**, 202–223.
210. Zhao, C., Deng, W., Gage, F.H. (2008) Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis, *Cell*, **132**, 645–660.
211. Vázquez, D.M., Neal, C.R., Patel, P.D., Kaciroti, N., López, J. F. (2012) Regulation of Corticoid and

- Serotonin Receptor Brain System following Early Life Exposure of Glucocorticoids: Long Term Implications for the Neurobiology of Mood, *Psychoneuroendocrinology*, **37**, 421–437.
212. Gray, J.D., Milner, T.A., McEwen, B.S. (2013) Dynamic Plasticity: The Role of Glucocorticoids, Brain-derived Neurotrophic Factors and Other Trophic Factors, *Neuroscience*, **239**, 214–227.
213. Lambert, W.M., Xu, C.-F., Neubert, T.A., Chao, M.V., Garabedian, M.J., Jeanneteau, F.D. (2013) Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Rewrites the Glucocorticoid Transcriptome via Glucocorticoid Receptor Phosphorylation, *Molecular and Cellular Biology*, **33**, 3700–3714.
214. Boku, S., Nakagawa, S., Koyama, T. (2010) Glucocorticoids and lithium in adult hippocampal neurogenesis, *Vitamins and Hormones*, **82**, 421–431.
215. Gray, J.D., McEwen, B.S. (2013) Lithium's role in neural plasticity and its implications for mood disorders, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **128**, 347–361.
216. Du, X. Pang, T.Y. (2015) Is Dysregulation of the HPA Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases?, *Frontiers in Psychiatry*, **6**, 32. doi: 10.3389/fpsy.2015.00032.
217. Shetty, A.K., Hattiangady, B., Shetty, G.A. (2005) Stem/progenitor cell proliferation factors FGF-2, IGF-1, and VEGF exhibit early decline during the course of aging in the hippocampus: role of astrocytes, *Glia*, **51**, 173–186.
218. Shetty, G.A., Hattiangady, B., Shetty, A.K. (2013) Neural stem cell- and neurogenesis-related gene expression profiles in the young and aged dentate gyrus, *Age*, **35**, 2165–2176.
219. Kang, W. Hébert, J.M. (2015) FGF Signaling Is Necessary for Neurogenesis in Young Mice and Sufficient to Reverse Its Decline in Old Mice, *Journal of Neuroscience*, **35**, 10217–1023.
220. Buckwalter, M.S., Yamane, M., Coleman, B.S., Ormerod, B.K., Chin, J.T., Palmer, T., Wyss-Coray, T. (2006) Chronically increased transforming growth factor-beta 1 strongly inhibits hippocampal neurogenesis in aged mice, *The American Journal of Pathology*, **169**, 154–164.
221. Dias, J.M., Alekseenko, Z., Applequist, J.M., Ericson, J. (2014) Tgf $\beta$  signaling regulates temporal neurogenesis and potency of neural stem cells in the CNS, *Neuron*, **84**, 927–939.
222. Kanai, M.I., Okabe, M., Hiromi, Y. (2005) Seven-up controls switching of transcription factors that specify temporal identities of drosophila neuroblasts, *Developmental Cell*, **8**, 203–213.
223. Cleary, M.D. Doe, C.Q. (2006) Regulation of neuroblast competence: multiple temporal identity factors specify distinct neuronal fates within a single early competence window, *Genes Development*, **20**, 429–434.
224. Mattar, P., Ericson, J., Blackshaw, S., Cayouette, M. (2015) A conserved regulatory logic controls temporal identity in mouse neural progenitors, *Neuron*, **85**, 497–504.
225. Boije, H., Rulands, S., Dudczig, S., Simons, B.D., Harris, W.A. (2015) The independent probabilistic firing of transcription factors: A paradigm for clonal variability in the zebrafish retina, *Developmental Cell*, **34**, 532–543.
226. Evgen'ev, M.B., Krasnov, G.S., Nesterova, I.V., Garbuz, D.G., Karpov, V.L., Morozov, A.V., Snezhkina, A.V., Samokhin, A.N., Ser-

- geev, A., Kulikov, A.M., Bobkova, N.V.(2017) Molecular Mechanisms Underlying Neuroprotective Effect of Intranasal Administration of Human Hsp70 in Mouse Model of Alzheimer's Disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, **59**, 1415–1426.
227. Bobkova, N.V., Evgen'ev, M., Garbuz, D.G., Kulikov, A.M., Morozov, A., Samokhin, A., Velmeshev, D., Medvinskaya, N., Nesterova, I., Pollock, A., Nudler, E. (2015) Exogenous Hsp70 delays senescence, and improves cognitive function in aging mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **112**, 16006–16011.
228. Shende, P., Bhandarkar, S., Prabhakar, B. (2019) Heat Shock Proteins and their Protective Roles in Stem Cell Biology, *Stem Cell Reviews and Reports*. doi: 10.1007/s12015-019-09903-5.
229. Fan, G.C. (2012) Role of heat shock proteins in stem cell behavior, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **111**, 305–322.
230. Nigro, A., Mauro, L., Giordano, F., Panza, S., Iannacone, R., Liuzzi, G.M., Aquila, S., De Amicis, F., Cellini, F., Indiveri, C., Panno, M.L. (2016) Recombinant Arabidopsis HSP70 Sustains Cell Survival and Metastatic Potential of Breast Cancer Cells, *Molecular Cancer Therapeutics*, **15**, 1063–1073.
231. Ohba, H., Chiyoda, T., Endo, E., Yano, M., Hayakawa, Y., Sakaguchi, M., Darnell, R.B., Okano, H.J., Okano, H. (2004) Sox21 is a repressor of neuronal differentiation and is antagonized by YB-1, *Neuroscience Letters*, **358**, 157–160.
232. Fotovati, A.I., Abu-Ali, S., Wang, P.S., Deleyrolle, L.P., Lee, C., Triscott, J., Chen, J.Y., Franciosi, S., Nakamura, Y., Sugita, Y., Uchiumi, T., Kuwano, M., Leavitt, B.R., Singh, S.K., Jury, A., Jones C, Wakimoto, H., Reynolds, B.A., Pallen, C.J., Dunn, S.E. (2011) YB-1 bridges neural stem cells and brain tumor-initiating cells via its roles in differentiation and cell growth, *Cancer Research*, **71**, 5569–5578.
233. Guo, C., Xue, Y., Yang, G., Yin, S., Shi, W., Cheng, Y., Yan, X., Fan, S., Zhang, H., Zeng, F. (2016) Nanog RNA-binding proteins YBX1 and ILF3 affect pluripotency of embryonic stem cells, *Cell Biology International*, **40**, 847–860.
234. Yang, F, Cui, P., Lu, Y., Zhang, X. (2019) Requirement of the transcription factor YB-1 for maintaining the stemness of cancer stem cells and reverting differentiated cancer cells into cancer stem cells, *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, 233. doi: 10.1186/s13287-019-1360-4.
235. Bernal, G.M. Peterson, D.A. (2004) Neural stem cells as therapeutic agents for age-related brain repair, *Aging Cell*, **3**, 345–351.
236. Wang, R., Dineley, K.T., Sweatt, J.D., Zheng, H. (2004) Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis, *Neuroscience*, **126**, 305–312.
237. Chevallier, N.L., Soriano, S., Kang, D.E., Masliah, E., Hu, G., Koo, E.H. (2005) Perturbed neurogenesis in the adult hippocampus associated with presenilin-1 A246E mutation, *American Journal of Pathology*, **167**, 151–159.
238. Boekhoorn, K., Joels, M., Lucassen, P.J. (2006). Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus, *Neurobiology of Disease*, **24**, 1–14.
239. Cummings, B.J., Su, J.H., Cotman, C.W. (1993) Neuritic involvement within bFGF immunopositive pla-

- ques of Alzheimer's disease, *Experimental Neurology*, **124**, 315–325.
240. Caille, I., Allinquant, B., Dupont, E., Bouillot, C., Langer, A., Müller, U., Prochiantz, A. (2004) Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone, *Development (Cambridge, England)*, **131**, 2173–2181.
241. Ekdahl, C.T., Kokaia, Z., Lindvall, O. (2009) Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia, *Neuroscience*, **158**, 1021–1029.
242. Stellos, K., Panagiota, V., Sachsenmaier, S., Trunk, T., Straten, G., Leyhe, T., Seizer, P., Geisler, T., Gawaz, M., Laske, C. (2010) Increased circulating CD34+/CD133+ progenitor cells in Alzheimer's disease patients with moderate to severe dementia: evidence for vascular repair and tissue regeneration?, *Journal of Alzheimer's Disease*, **19**, 591–600.
243. Bigalke, B., Schreitmüller, B., Sopova, K., Paul, A., Stransky, E., Gawaz, M., Stellos, K., Laske, C. (2011) Adipocytokines and CD34+ Progenitor Cells in Alzheimer's Disease, *PLoS ONE*, **6**, e20286. doi: 10.1371/journal.pone.0020286.
244. Lee, H., Thuret, S. (2018) Adult human hippocampal neurogenesis: controversy and evidence, *Trends in Molecular Medicine*, **24**, 521–522.
245. Kempermann, G., Gage, F.H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M.A., Thuret, S., et al. (2018) Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions, *Cell Stem Cell*, **23**, 25–30.
246. Paredes M. F., Sorrells S. F., Cebrian-Silla A., Sandoval K., Qi D., Kelley K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Augustine, K., Chang, E.F., Gutierrez, M.A.J., Kriegstein, A.R., Mathern, G.W., Oldham, M.C., Huang, E.J., Garcia-Verdugo, J.M., Yang, Z., Alvarez-Buylla, A. (2018) Does adult neurogenesis persist in the human hippocampus?, *Cell Stem Cell*, **23**, 780–781.
247. Snyder, J.S., (2018) Questioning human neurogenesis, *Nature*, **555**, 315–316].
248. Curtis, M.A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M.F., Axell, M.Z., Wikkelsö, C., Holtas, S., van Roon-Mom, W.M., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisen, J., Dragunow, M., Faull, R.L., Eriksson, P.S. (2007) Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension, *Science*, **315**, 1243–1299.
249. Knoth, R., Singec, I., Ditter, M., Pantazis, G., Capetian, P., Meyer, R.P., Horvat, V., Volk, B., Kempermann, G. (2010) Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years, *PLoS ONE*, **5**, e8809.
250. Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., Possnert, G., Druid, H., Frisen, J. (2014) Neurogenesis in the striatum of the adult human brain, *Cell*, **156**, 1072–1083.
251. Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Bostrom, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., Possnert, G., Mash, D.C., Druid, H., Frisen, J. (2013) Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans, *Cell*, **153**, 1219–1227.
252. Moreno-Jiménez, E.P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., Llorens-Martín, M., (2019) Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease, *Nature Medicine*, **25**, 554–560.

253. Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R.A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M.S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.M., Rowitch, D.H., Alvarez-Buylla, A. (2011) Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy, *Nature*, **478**, 382–386.
254. Dennis, C.V., Suh, L.S., Rodriguez, M.L., Kril, J., Jand, G.T. (2016) Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Sutherland Neuropathology and Applied Neurobiology*, **42**, 621–638].
255. Sorrells, S.F., Paredes, M.F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K.W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K.I., Chang, E.F., Gutierrez, A.J., Kriegstein, A.R., Mathern, G.W., Oldham, M.C., Huang, E.J., Garcia-Verdugo, J.M., Yang, Z., Alvarez-Buylla, A. (2018) Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults, *Nature*, **555**, 377–381.
256. Boldrini, M., Fulmore, C.A., Tartt, A.N., Simeon, L.R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G.B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A.J., Hen, R., Mann, J.J. (2018) Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging, *Cell Stem Cell*, **22**, 589–599.
257. Curtis, M.A., Penney, E.B., Pearson, A.G., van Roon-Mom, W.M., Butterworth, N.J., Dragunow, M., Connor, B., Faull, R.L. (2003) Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **100**, 9023–9027.
258. Liu, Y.W., Curtis, M.A., Gibbons, H.M., Mee, E.W., Bergin, P.S., Teoh, H.H., Connor, B., Dragunow, M., Faull, R.L. (2008) Doublecortin expression in the normal and epileptic adult human brain, *European Journal of Neuroscience*, **28**, 2254–2265.
259. Encinas J.M., Michurina T.V., Peunova N., Park J.H., Tordo J., Peterson D.A. et al. (2011) Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell*, **8**, 566–579
260. Qiang, L., Fujita, R., Yamashita, T., Angulo, S., Rhinn, H., Rhee, D., Doege, C., Chau, L., Aubry, L., Vanti, W.B., Moreno, H., Abeliovich, A. (2011) Directed conversion of Alzheimer's disease patient skin fibroblasts into functional neurons, *Cell*, **146**, 359–371.
261. Vierbuchen, T., Ostermeier, A., Pang, Z.P., Kokubu, Y., Südhof, T.C., Wernig, M. (2010) Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors, *Nature*, **463**, 1035–1041.
262. Ambasudhan, R., Talantova, M., Coleman, R., Yuan, X., Zhu, S., Lipton, S.A. Ding, S. (2011) Direct Reprogramming of Adult Human Fibroblasts to Functional Neurons under Defined Conditions, *Cell Stem Cell*, **9**, 113–118.
263. Pang, Z.P., Yang, N., Vierbuchen, T., Ostermeier, A., Fuentes, D.R., Yang, T.Q., Citri, A., Sebastiano, V., Marro, S., Südhof, T.C., Wernig, M. (2011) Induction of human neuronal cells by defined transcription factors, *Nature*, **476**, 220–223.
264. Greber, B., Yang, J.H., Lee, H.T., Schwamborn, J.C., Storch, A., Scholer, H.R., Han, D.W., Moritz S. (2012) Direct reprogramming of fibroblasts into neural stem cells by defined factors, *Cell Stem Cell*, **10**, 465–472.
265. Treutlein, B., Lee, Q.Y., Camp, J. G., Mall, M., Koh, W., Shariati, S.A.M., Neff, N.F., Skotheim, J.M., Wernig, M., Quake S. R. (2016) Dissecting direct reprogramming



- from fibroblast to neuron using single-cell RNA-seq, *Nature*, **534**, 391–395.
266. Pereira, M., Birtele, M., Shrigley, S., Benitez, J.A., Hedlund, E., Parmar, M., Ottosson, D.R. (2017) Direct Reprogramming of Resident NG2 Glia into Neurons with Properties of Fast-Spiking Parvalbumin-Containing Interneurons, *Stem Cell Reports*, **9**, 742–751.
267. Li, H., Chen, G. (2016) In Vivo Reprogramming for CNS Repair: Regenerating Neurons from Endogenous Glial Cells, *Neuron*, **91**, 728–738.
268. Xue, Y., Ouyang, K., Huang, J., Zhou, Y., Ouyang, H., Li, H., Wang, G., Wu, Q., Wei, C., Bi Y., Jiang, L., Cai, Z., Sun, H., Zhang, K., Zhang, Y., Chen, J., Fu, X.D. (2013) Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits, *Cell*, **152**, 82–96.
269. Liu, M.-L., Zang, T., Zou, Y., Chang, J.C., Gibson, J.R., Huber, K.M., Zhang, C.-L. (2013) Small molecules enable neurogenin 2 to efficiently convert human fibroblasts into cholinergic neurons, *Nature Communications*, **4**, 2183. doi: 10.1038/ncomms3183.
270. Sagal, J., Zhan, X., Jinchong, X., Tilghman, J., Karuppagounder, S.S., Chen, L., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Laterra, J.I., Ying, M. (2014) Proneural transcription factor Atoh1 drives highly efficient differentiation of human pluripotent stem cells into dopaminergic neurons, *Stem Cells Translational Medicine*, **3**, 888–898.
271. Noisa, P., Raivio, T., Cui, W. (2015). Neural progenitor cells derived from human embryonic stem cells as an origin of dopaminergic neurons, *Stem Cells International*, 647437. doi: 10.1155/2015/647437.
272. Inoue, H., Nagata, N., Kurokawa, H., Yamanaka, S. (2014) IPS cells: A game changer for future medicine, *EMBO Journal*, **33**, 409–417.
273. Ross, C.A., Akimov, S.S. (2014) Human-induced pluripotent stem cells: Potential for neurodegenerative diseases, *Human Molecular Genetics*, **23**, R17–R26.
274. Wurst, W., Prakash, N. (2014). Wnt1-regulated genetic networks in midbrain dopaminergic neuron development, *Journal of Molecular Cell Biology*, **6**, 34–41.
275. Raitano, S., Ordovás, L., De Muynck, L., Guo, W., Espuny-Camacho, I., Geraerts, M., Khurana, S., Vanuytsel, K., Tóth, B.I., Voets, T., Vandenberghe, R., Cathomen, T., Van Den Bosch, L., Vanderhaeghen, P., Van Damme, P., Verfaillie, C.M. (2015) Restoration of progranulin expression rescues cortical neuron generation in an induced pluripotent stem cell model of frontotemporal dementia, *Stem Cell Reports*, **4**, 16–24.
276. Stonesifer, C., Corey, S., Ghanekar, S., Diamandis, Z., Acosta, S.A., Borlongan, C.V. (2017) Stem Cell Therapy for Abrogating Stroke-Induced Neuroinflammation and Relevant Secondary Cell Death Mechanisms, *Progress in Neurobiology*, **158**, 94–131.
277. Orack, J.C., Deleidi, M., Pitt, D., Mahajan, K., Nicholas, J.A., Boster, A.L., Racke, M.K., Comabella, M., Watanabe, F., Imitola, J. (2015) Modeling multiple sclerosis with stem cell biological platforms: Toward functional validation of cellular and molecular phenotypes in inflammation-induced neurodegeneration, *Stem Cells Translational Medicine*, **4**, 252–260.
278. Wainger, B.J., Buttermore, E.D., Oliveira, J.T., Mellin, C., Lee, S., Saber, W.A., Wang, J., Ichida, J.K., Chiu, I.M., Barrett, L., Hueb-

- ner, E.A., Bilgin, C., Tsujimoto, N., Brenneis, C., Kapur, K., Rubin, L.L., Eggan, K., Woolf, C.J. (2015) Modeling pain in vitro using nociceptor neurons reprogrammed from fibroblasts, *Nature Neuroscience*, **18**, 17–24.
279. Lemey, C., Milhavel, O., Lemaitre, J. (2015) iPSCs as a major opportunity to understand and cure age-related diseases, *Biogerontology*, **16**, 399–410.
280. Feng, W., Dai, Y., Mou, L., Cooper, D.K.C., Shi, D., Cai, Z. (2015) The potential of the combination of CRISPR/Cas9 and pluripotent stem cells to provide human organs from chimaeric pigs, *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 6545–6556.
281. Dow, L.E. (2015) Modeling disease in vivo with CRISPR/Cas9, *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 609–621.
282. Qiang, L., Fujita, R., Abeliovich, A. (2013) Remodeling neurodegeneration: Somatic cell reprogramming-based models of adult neurological disorders, *Neuron*, **78**, 957–969.
283. Zhang, Y.L., Kim, M.S., Jia, B.S., Yan, J.Q., Zuniga-Hertz, J.P., Han, C., Cai, D.S. (2017) Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs, *Nature*, **548**, 52–57.
284. Zhang, L., Yin, J.C., Yeh, H., Ma, N.X., Lee, G., Chen, X.A., Wang, Y., Lin, L., Chen, L., Jin, P., Wu, G.Y., Chen, G. (2015) Small Molecules Efficiently Reprogram Human Astroglial Cells into Functional Neurons, *Cell Stem Cell*, **17**, 735–747.
285. Brulet, R., Matsuda, T., Zhang, L., Miranda, C., Giacca, M., Kaspar, B.K., Nakashima, K., Hsieh, J. (2017) NEUROD1 Instructs Neuronal Conversion in Non-Reactive Astrocytes, *Stem Cell Reports*, **8**, 1506–1515.
286. Torper, O., Götz, M. (2017) Brain repair from intrinsic cell sources: Turning reactive glia into neurons, *Progress in Brain Research*, **230**, 69–97.
287. Liao, B.B., Sievers, C., Donohue, L.K., Gillespie, S.M., Flavahan, W.A., Miller, T.E., Venteicher, A.S., Hebert, C.H., Carey, C.D., Rodig, S.J., Shareef, S.J., Najm, F.J., van Galen, P., Wakimoto, H., Cahill, D.P., Rich, J.N., Aster, J.C., Suvà, M.L., Patel, A.P., Bernstein, B.E. (2017) Adaptive chromatin remodeling drives glioblastoma stem cell plasticity and drug tolerance, *Cell Stem Cell*, **20**, 233–246.
288. Park, N.I., Guilhamon, P., Desai, K., Mcadam, R.F., Langille, E., O'connor, M., Lan, X., Whetstone, H., Coutinho, F.J., Vanner, R.J., Ling, E., Prinos, P., Lee, L., Selvadurai, H., Atwal, G., Kushida, M., Clarke, I.D., Voisin, V., Cusimano, M.D., Bernstein, M., Das, S., Bader, G., Arrowsmith, C.H., Angers, S., Huang, X., Lupien, M., Dirks, P.B. (2017) ASCL1 reorganizes chromatin to direct neuronal fate and suppress tumorigenicity of glioblastoma stem cells, *Cell Stem Cell*, **21**, 209–224.