

Efectos de la privación de sueño (PS) sobre la neurogénesis hipocampal

Verónica López-Virgen, David Zárate-López, Fabián L. Adirsch, Jorge Collas-Aguilar y Óscar González-Pérez*
Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Psicología, Universidad de Colima, Col.

Resumen

La neurogénesis adulta en el giro dentado (GD) del hipocampo es un proceso que involucra la proliferación, diferenciación, maduración, migración e incorporación de neuronas jóvenes en la capa granular del GD. Estas neuronas nacientes maduran en un lapso de 3-4 semanas y luego se incorporan en circuitos neurales hipocampales preestablecidos, donde participan en funciones cognitivas, entre las que se encuentran la adquisición y la retención de la memoria espacial, las cuales se consolidan durante el sueño. En la presente revisión describimos los principales hallazgos que relacionan la PS fragmentada o total con cambios en la neurogénesis del GD, así como sus posibles consecuencias en los procesos mentales. Además, se analizan algunos posibles mecanismos implicados en este deterioro, tales como la ritmicidad circadiana, los receptores de melatonina y algunos factores de crecimiento.

PALABRAS CLAVE: Hipocampo. Giro dentado. Neurogénesis. Zona subgranular. Privación de sueño. Memoria. Aprendizaje.

Abstract

Adult neurogenesis in the dentate gyrus (DG) in the hippocampus is a process that involves proliferation, differentiation, maturation, migration, and integration of young neurons in the granular layer of DG. These newborn neurons mature in three to four weeks and incorporate into neural circuits in the hippocampus. There, these new neurons play a role in cognitive functions, such as acquisition and retention of memory, which are consolidated during sleep period. In this review, we describe recent findings that associate sleep deprivation with changes in hippocampal neurogenesis and cognitive processes. In addition, we describe possible mechanisms implicated in this deterioration such as circadian rhythm, melatonin receptors, and growth factors. (Gac Med Mex. 2015;151:99-104)

Corresponding author: Óscar González-Pérez, osglez@uclm.mx

KEY WORDS: Hippocampus. Dentate gyrus. Neurogenesis. Subgranular zone. Sleep deprivation. Memory. Learning.

Introducción

Uno de los dogmas que marcaron las neurociencias del siglo pasado sostenía que la replicación de nuevas

neuronas no podía ocurrir en la vida adulta. Sin embargo, a partir de los trabajos de Altman en la década de 1960 fue posible terminar con el arraigo de dicho dogma. Uno de los primeros experimentos que reportó neurogénesis en roedores pretendía observar la respuesta glial ante un daño focal del cuerpo geniculado lateral. En dicho modelo se utilizó la autorradiografía con timidina (nucleótido esencial para la conformación del ADN que se incorpora en el núcleo de la célula en

Correspondencia:

*Óscar González-Pérez
Facultad de Psicología
Universidad de Colima
Av. Universidad, 333
C.P. 28040, Colima, Col.
E-mail: osglez@uclm.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 11-06-2014

Fecha de aceptación: 11-02-2015

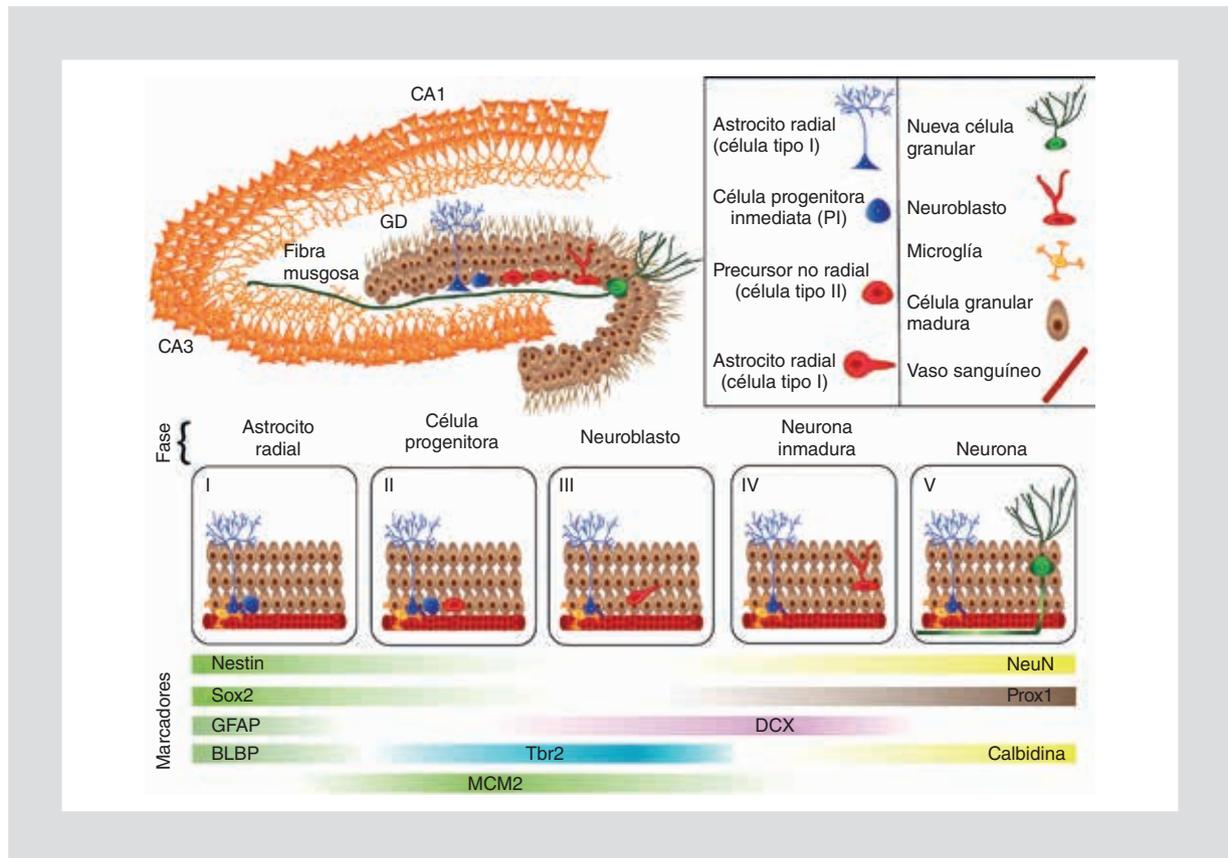


Figura 1. Dibujo esquemático del hipocampo del roedor y los linajes celulares encontrados en la ZSG del GD en el hipocampo. Los astrocitos radiales (células tipo I) son considerados las células madre neurales de esta región, las cuales dan origen a precursores neuronales (células tipo II) que migran hacia las capas superiores, donde se diferencian en neuronas maduras (granulares posnatales). Este proceso dura aproximadamente 28 días y durante el transcurso del mismo los progenitores subgranulares expresan diferentes marcadores moleculares que permiten realizar su tipificación. BLBP: brain lipid-binding protein; Tbr2: T-box brain protein 2; Prox1: prospero homeobox protein 1; MCM2: factor para replicación nuclear MCM2; DCX: doblecortina.

división) y se observó la presencia de células mitóticas no relacionadas con el sitio de lesión. Estas células presentaban características ultraestructurales de neuronas, lo que sugirió la existencia de reproducción neuronal adulta en áreas cerebrales específicas¹; así se acuñó el término neurogénesis adulta (de *neuro*, en referencia a las células del sistema nervioso, y *génesis*, que significa «nacimiento»). Desde ese momento, numerosos estudios han reportado neurogénesis en diversas especies y regiones cerebrales. Sin embargo, en esta ocasión nos centraremos solamente en los hallazgos encontrados a nivel del hipocampo, dada su asociación con las sustancias moduladoras del ciclo sueño-vigilia.

En 1977, Kaplan, et al.² encontraron neurogénesis en el GD y el bulbo olfatorio en un roedor de tres meses de edad. La neurogénesis hipocampal fue confirmada por Miller, et al. en el año 1988³; estudiaron la neurogénesis empleando la detección inmunohistoquímica

de bromodiuxiridina (BrdU), un análogo de la timidina que se incorpora al ADN durante la fase S del ciclo celular. Con este abordaje experimental lograron determinar la presencia de células proliferativas en la zona subgranular (ZSG) del GD y corroboraron los hallazgos reportados con el marcador 3H timidina. Finalmente, Eriksson, et al.⁴ estudiaron los cerebros de cinco casos de pacientes con cáncer tiroideo (quienes habían recibido inyecciones de BrdU con fines diagnósticos) y lograron detectar la presencia de células positivas a BrdU y otros marcadores neurales (proteína ácida fibrilar glial [GFAP], NeuN y calbindina) en la ZSG y la zona subventricular (ZSV) del cerebro humano.

Neurogénesis en la ZSG en roedores

En el GD del hipocampo se localiza un estrato celular basal denominado ZSG (Fig. 1), el cual contiene progenitores neurales multipotenciales capaces

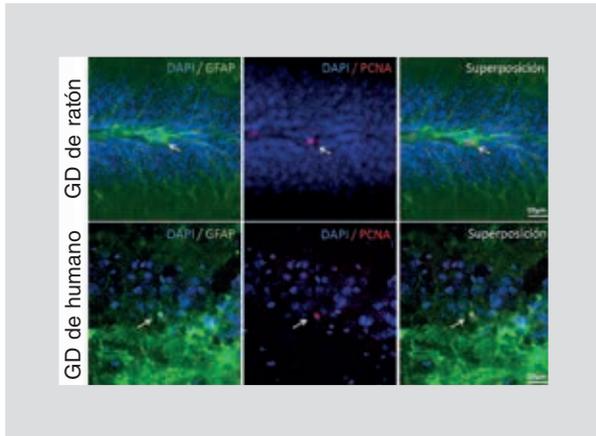


Figura 2. Fotografías de inmunofluorescencia del GD murino y humano. Los núcleos celulares están marcados con 4',6-diamino-2-fenilindol (DAPI) (en azul), los astrocitos (en verde) fueron detectados con anticuerpos anti-GFAP y las células proliferativas (en rojo), con anticuerpos contra el antígeno de proliferación nuclear (proliferating cell nuclear antigen [PCNA]). En ambos casos las flechas señalan un astrocito subgranular en proliferación. Barra de calibración = 10 μ m.

de producir neuronas y astrocitos durante toda la vida del individuo⁵. Mediante el uso del marcaje con BrdU, se ha logrado determinar el nacimiento de entre 4,000 y 7,000 nuevas células diariamente, de las cuales sobreviven menos de un tercio⁶; esto implica una incorporación de alrededor de 250,000 nuevas neuronas por mes en dicha zona⁷. Las neuronas subgranulares recién nacidas inician un proceso de maduración de dos meses, periodo durante el cual proyectan eferencias y reciben aferencias de la región CA3 (*cornus amonis 3*)⁸. Este proceso neurogénico comienza con

la proliferación de los astrocitos radiales, que dan origen a células neuronales inmaduras (neuroblastos)⁹ que migran hacia la denominada capa granular (Fig. 1)¹⁰. Una vez ahí, estas neuronas jóvenes proyectan dendritas hacia la capa molecular del GD y extienden sus axones hacia las células piramidales del área CA3 y el hilio para establecer contactos sinápticos con los axones aferentes de la corteza entorrinal, constituyéndose así en neuronas maduras¹¹. En cada una de estas etapas, los precursores neurales expresan diversos marcadores moleculares que son empleados para realizar su tipificación (Fig. 2).

Neurogénesis en la ZSG en humanos

El GD en el humano es un surco cóncavo dorsomedial, el cual incluye el área CA4. Su parte medial está frente a la fisura lateral, limitada por la fimbria y ventralmente por el subículo del surco hipocampal (Fig. 3)^{12,13}. Dicha área se ha relacionado con el procesamiento de la memoria declarativa¹⁴. En el GD humano existen células con características similares a las reportadas en roedores y primates no humanos, aunque su arquitectura general presenta diferencias morfológicas importantes. Al igual que en el roedor, el mayor número de células se concentra en la capa granular, pero su cantidad varía considerablemente; por ejemplo, en ratas el número es de aproximadamente 1.2 millones de células neuronales¹⁵ y en humanos alcanza los 18 millones¹⁶. También el número y la distribución de las células musgosas del hilio varían en cada especie;

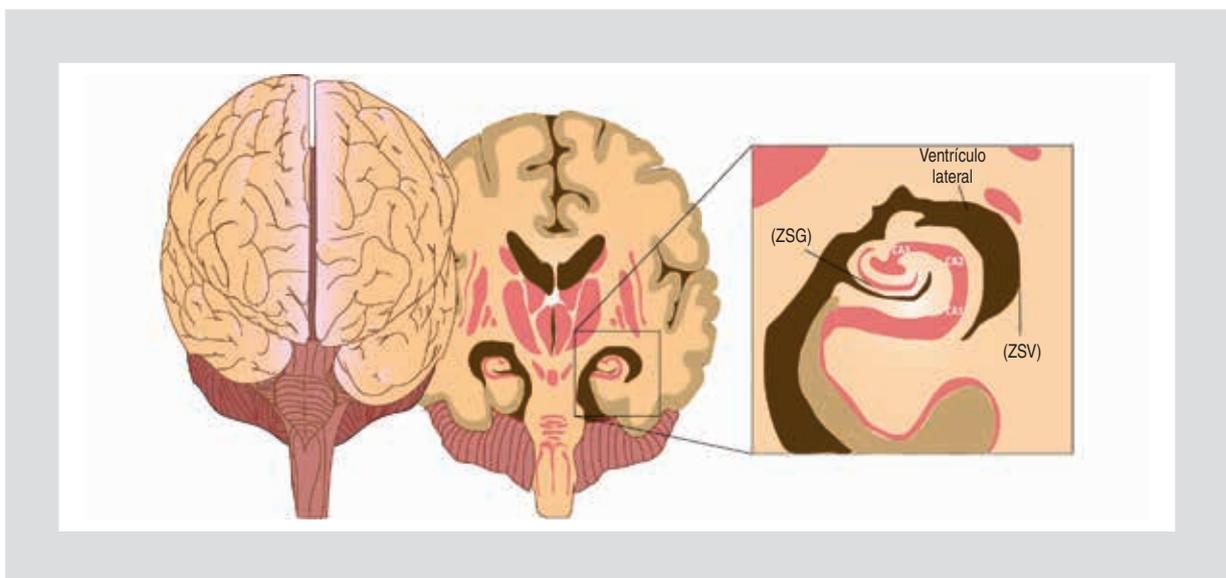


Figura 3. Dibujo esquemático del hipocampo del cerebro humano adulto. El recuadro muestra una ampliación de ubicación anatómica de la ZSG hipocámpal y su relación respecto a las astas de Amón (*cornus amonis*) (CA1, CA2 y CA3).

se estima que en ratas el total de neuronas es de 10,000¹⁷, mientras que en el humano esta cifra es de aproximadamente 1.72 millones¹⁶. Desde el punto de vista morfológico, las espinas dendríticas de las células musgosas son proporcionalmente más grandes en los humanos que en los roedores y los monos¹⁸. Además, se ha observado que algunas ramificaciones de estas células penetran en la capa molecular, lo que sugiere que reciben aferencias de la vía perforante hipocampal, dato no identificado en roedores, que además poseen un hilio bien definido¹⁹. En los humanos, se ha calculado que el número de neuronas que se generan diariamente podría ser de aproximadamente 700 al día²⁰, aunque este número podría disminuir dramáticamente con el aumento de la edad^{4,21}. A pesar de ello, existen todavía pocos datos sobre la dinámica de la maduración neural en la ZSG humana (Fig. 2)^{21,22}.

Efectos de la PS en la neurogénesis

La PS conlleva numerosas alteraciones fisiológicas en diversos órganos y sistemas²³⁻²⁵. Mediante registros de la actividad electroencefalográfica, se han determinado tres estados biológicos básicos en humanos y en otros mamíferos del ciclo sueño-vigilia: el estado de alerta (*vigilia per se*), el sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eyes movement* [REM]) y el sueño sin movimientos oculares rápidos (*no rapid eyes movement* [NREM]). Estos ciclos se producen a partir de la activación de neuronas talámicas y corticales conectadas recíprocamente^{26,27}.

El sueño parece tener una importante función en la consolidación de la memoria, proceso dinámico producido por la interacción de las redes neuronales hipocampales y el neocórtex²⁸. A nivel cortical, se modifican las redes de células piramidales (plasticidad), como resultado de los flujos de calcio en las dendritas durante el ciclo NREM del sueño, que se caracteriza por la presencia de ondas lentas y favorece la memoria a largo plazo²⁹. Una vez consolidada la memoria en el neocórtex, el hipocampo gradualmente deshace algunas conexiones preexistentes (memoria a corto plazo), restaurando, según se cree, la capacidad hipocampal para volver a generar redes³⁰.

Una de las consecuencias negativas más notables de la PS en humanos es el deterioro de la memoria^{31,32} producto de una reducida adquisición de memoria temporal³³ y memoria declarativa^{34,35}, así como de una baja consolidación de la memoria hipocampo dependiente³⁶⁻⁴⁰. La consolidación de la memoria

dependiente del hipocampo en roedores se evalúa como memoria de objetos, lugares y contextos⁴¹⁻⁴³, la cual disminuye su eficacia después de la PS^{44,45}. Estas tareas son comparables con el test de memoria declarativa en humanos, quienes también muestran deficiencias después de una PS³⁴.

Las tareas de consolidación y retención de la memoria hipocampal son moduladas por las neuronas jóvenes producidas en la ZSG del hipocampo^{46,47}. Las investigaciones recientes indican que la PS reduce de manera significativa la proliferación, supervivencia, diferenciación e incluso maduración de estas nuevas neuronas. Al respecto, Guzmán-Marín, et al. han reportado que en animales privados de sueño durante 96 h ocurre una disminución de la tasa de proliferación celular en el GD del hipocampo⁴⁸. Otro estudio donde se privó de la fase REM de sueño reportó una disminución del 82% en el porcentaje de células BrdU+ y del 80% de Ki67+ (marcador de proliferación de las fases G1, G2 y S del ciclo celular) en este mismo nicho neurogénico⁴⁹. Asimismo, una privación fragmentada de sueño (PFS), durante ocho días disminuyó significativamente el número de células Ki67+ en la ZSG⁵⁰. Se han reportado resultados similares en animales adrenalectomizados sometidos a PFS⁵¹; en los cuales se neutralizan los efectos del estrés (generado por la PFS *per se*) sobre los procesos neurogénicos mediados por corticosteroides. Un estudio similar en el cual se utilizó el modelo de PS durante un periodo de 12 h en condiciones de luz mostró una nula modificación en el promedio de células que expresan BrdU+ y Ki67+⁵²; incluso el mismo tiempo de PS aplicado durante la noche produjo un aumento del número de células BrdU+^{53,54}. Estos resultados indican, en su conjunto, que una privación total y parcial (fase REM) del sueño mayor a 56 h disminuye la proliferación de nuevas neuronas en el hipocampo y que el mecanismo regulador de su proliferación se altera debido a la PS.

Los mecanismos moleculares que subyacen al decremento en los modelos animales de PS no están del todo esclarecidos. Se sugiere que tales mecanismos están afectados por los procesos de ritmicidad circádica. Estudios recientes reportan variaciones en la tasa de proliferación de células subgranulares en los distintos periodos de privación (luz/oscuridad) con el modelo experimental de PS⁵²⁻⁵⁴; tales variaciones parecen modificarse más significativamente durante la noche^{55,56}. De hecho, se ha sugerido que los procesos de ritmicidad circádica que promueven la mitosis durante la noche actúan sobre la transición de la fase G2/M (fase G2 a mitosis), y son determinantes

para la continuidad del ciclo celular o para inducir apoptosis⁵⁷.

Actualmente, se ha puesto énfasis en el posible papel modulador de la melatonina en el proceso de neurogénesis. La exposición a luz continua durante 24 h disminuye la expresión de melatonina⁵⁸ y la proliferación en la ZSG del hipocampo⁵⁹. Esta neurohormona promueve la proliferación celular durante el envejecimiento⁶⁰, al disminuir la cantidad de radicales libres y así evitar la muerte celular causada por estrés oxidativo. El hipocampo es una región susceptible a los efectos del estrés y la oxidación celular^{61,62}. Estos eventos disminuyen los niveles de factor neurotrófico derivado de cerebro (*brain-derived neurotrophic factor* [BDNF]) y la cinasa II de calcio calmodulina (*calmodulin-dependent protein kinase II* [CaMKII]). Al respecto, la administración de melatonina en ratas privadas de sueño aumenta los niveles de estas proteínas en el hipocampo, lo que sugiere que este antioxidante favorece el proceso neurogénico.

Además de su función como antioxidante, la melatonina modifica la neurogénesis a través de los receptores a melatonina 1 (MT1) presentes en los progenitores neurales subgranulares⁶³. En este sentido, la administración de melatonina durante siete días promueve la supervivencia y diferenciación de progenitores neuronales del GD⁶⁴. Se ha reportado que, tras un periodo de PS de 96 h, el número de células BrdU+ disminuye un 39.6%⁶⁵. Efectos similares se observan durante ocho días de PFS, cuya reducción ocurre en aproximadamente un tercio de estas células⁶⁶. La PFS produce además una disminución considerable en la diferenciación de neuroblastos⁴⁵, aunque con privación total no se han observado tales cambios⁶⁵. Curiosamente, el proceso de maduración neuronal en la ZSG también resulta afectado por la PS, fenómeno observado con un modelo de PS total de 96 h⁶⁵. Otros eventos implicados en la reducción de la neurogénesis mediada por la PS hacen referencia al efecto inhibitorio que ejerce la potenciación a largo plazo sobre la ZSG⁶⁷, a través de la disminución de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc (*cAMP response element-binding* [CREB]), BDNF^{68,69}, cinasas de calcio calmodulina II y IV (CaMKII y CaMKIV)⁷⁰.

Conclusiones

Durante las fases de sueño, la memoria episódica y la espacial se consolidan en el hipocampo, proceso probablemente coadyuvado por la generación de nuevas células en el GD. Diversas investigaciones muestran

que la PS en roedores modifica la neurogénesis. De hecho, periodos largos de privación disminuyen la proliferación, supervivencia o maduración de células hipocámpales, sin alterar su integración en los circuitos del GD. Se ha encontrado que la ritmicidad circadiana promueve la mitosis de los progenitores neurales, especialmente durante la noche, lo cual se ha asociado con los niveles de receptores de melatonina y BDNF en la ZSG. Estos cambios celulares pueden tener una gran relevancia dado que los ritmos de vida actual han provocado cambios en los periodos de sueño de la población, lo cual produce diversas alteraciones sistémicas y cognitivas, como la adquisición y la retención de la memoria, que están relacionadas con la neurogénesis hipocámpal.

Agradecimientos

Este trabajo se ha desarrollado bajo el auspicio del Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP 103.5/12/4857) y el Fondo Ramón Álvarez-Buylla de Aldana (FRABA 841/13).

Bibliografía

1. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*. 1962;135(3509):1127-8.
2. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*. 1977;197(4308):1092-4.
3. Miller MW, Nowakowski RS. Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res*. 1988;457(1):44-52.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-7.
5. Bonaguidi MA, Wheeler MA, Shapiro JS, et al. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. *Cell*. 2011;145(7):1142-55.
6. Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol*. 2001;435(4):406-17.
7. Seri B, Garcia-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol*. 2004;478(4):359-78.
8. Jagasia R, Song H, Gage FH, Lie DC. New regulators in adult neurogenesis and their potential role for repair. *Trends Mol Med*. 2006;12(9):400-5.
9. Gregoire CA, Bonenfant D, Le Nguyen A, Aumont A, Fernandes KJ. Untangling the influences of voluntary running, environmental complexity, social housing and stress on adult hippocampal neurogenesis. *PLoS One*. 2014;9(1):e86237.
10. Kronenberg G, Reuter K, Steiner B, et al. Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. *J Comp Neurol*. 2003;467(4):455-63.
11. Ambrogini P, Lattanzi D, Ciuffoli S, et al. Morpho-functional characterization of neuronal cells at different stages of maturation in granule cell layer of adult rat dentate gyrus. *Brain Res*. 2004;1017(1-2):21-31.
12. Creutzfeldt OD. *Cortex Cerebri: Performance, Structural and Functional Organisation of the Cortex*. Oxford: Oxford University Press; 1995.
13. Destrieux C, Bourry D, Velut S. Surgical anatomy of the hippocampus. *Neurochirurgie* 2013;59(4-5):149-58.
14. Lavenex P, Banta Lavenex P. Building hippocampal circuits to learn and remember: insights into the development of human memory. *Behav Brain Res*. 2013;254:8-21.
15. Rapp PR, Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(18):9926-30.

16. West MJ, Gundersen HJ. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J Comp Neurol*. 1990;296(1):1-22.
17. Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. Neurons, numbers and the hippocampal network. *Prog Brain Res*. 1990;83:1-11.
18. Frotscher M, Seress L, Schwerdtfeger WK, Buhl E. The mossy cells of the fascia dentata: a comparative study of their fine structure and synaptic connections in rodents and primates. *J Comp Neurol*. 1991;312(1):145-63.
19. Scharfman HE, Smith KL, Goodman JH, Sollas AL. Survival of dentate hilar mossy cells after pilocarpine-induced seizures and their synchronized burst discharges with area CA3 pyramidal cells. *Neuroscience*. 2001;104(3):741-59.
20. Spalding KL, Arner E, Westermarck PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453(7196):783-7.
21. Brus M, Keller M, Levy F. Temporal features of adult neurogenesis: differences and similarities across mammalian species. *Front Neurosci*. 2013;7:135.
22. Del Bigio MR. Proliferative status of cells in adult human dentate gyrus. *Microsc Res Tech*. 1999;45(6):353-8.
23. Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Banos-Flores R, Vazquez-Garcia JC, Meza-Vargas MS, Perez-Padilla R. [Agreement between oxygen desaturation index and apnea-hypopnea index in adults with suspected obstructive sleep apnea at an altitude of 2240 m]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(12):649-54.
24. Lopez-Meza E, Olmos-Munoz A, Vargas-Cañas S, et al. [Excessive daytime sleepiness in Mexico city]. *Gac Med Mex*. 2006;142(3):201-3.
25. Diaz M, Rendon A, Cano ME. [Acute correction of nocturnal hypoxemia and sleep pattern using continuous nasal positive pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Gac Med Mex*. 1998;134(6):669-75.
26. Matute E. Neurofisiología y neuropsicología de las ensoñaciones. En: Matute E. Tendencias actuales de las neurociencias cognitivas. México; 2012.
27. Montes-Rodríguez CJ, Rueda-Orozco PE, Urteaga-Urías E, Aguilar-Roblero R, Prospero-García O. [From neuronal recovery to the reorganization of neuronal circuits: a review of the functions of sleep]. *Rev Neurol*. 2006;43(7):409-15.
28. Wiltgen BJ, Brown RA, Talton LE, Silva AJ. New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron* 2004;44(1):101-8.
29. Born J. Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Jun;11 Suppl 1:16-21.
30. Nishida M, Walker MP. Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One*. 2007;2(4):e341.
31. Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J Exp Psychol Appl*. 2000;6(3):236-49.
32. Vecsey CG, Peixoto L, Choi JH, et al. Genomic analysis of sleep deprivation reveals translational regulation in the hippocampus. *Physiol Genomics*. 2012;44(20):981-91.
33. Harrison Y, Horne JA. Sleep loss and temporal memory. *Q J Exp Psychol A*. 2000;53(1):271-9.
34. Tantawy AO, Tallawy HN, Farghaly HR, Farghaly WM, Hussein AS. Impact of nocturnal sleep deprivation on declarative memory retrieval in students at an orphanage: a psychoneurological study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:403-8.
35. Fenn KM, Gallo DA, Margolish D, Roediger HL, 3rd, Nusbaum HC. Reduced false memory after sleep. *Learn Mem*. 2009;16(9):509-13.
36. Chen L, Tian S, Ke J. Rapid eye movement sleep deprivation disrupts consolidation but not reconsolidation of novel object recognition memory in rats. *Neurosci Lett*. 2014;563:12-6.
37. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*. 2007;8(4):331-43.
38. Vertes RP. Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*. 2004;44(1):135-48.
39. Ebbinghaus H. *Memory: A Contribution to Experimental Psychology*. Dover. Nueva York; 1964.
40. Prince TM, Wimmer M, Choi J, Havekes R, Aton S, Abel T. Sleep deprivation during a specific 3-hour time window post-training impairs hippocampal synaptic plasticity and memory. *Neurobiology Learn Mem*. 2014;109:122-30.
41. Mumby DG, Gaskin S, Glenn MJ, Schramek TE, Lehmann H. Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. *Learn Mem*. 2002;9(2):49-57.
42. Oliveira AM, Hawk JD, Abel T, Havekes R. Post-training reversible inactivation of the hippocampus enhances novel object recognition memory. *Learn Mem*. 2010;17(3):155-60.
43. Winters BD, Saksida LM, Bussey TJ. Object recognition memory: neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(5):1055-70.
44. Sportiche N SN, Methippara M, Bashir T, et al. Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis. *Neuroscience*. 2010;170(1):247-58.
45. Hairston IS, Little MT, Scanlon MD, et al. Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol*. 2005;94(6):4224-33.
46. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron*. 2011;70(4):589-96.
47. Gonzalez-Perez O, Gutierrez-Fernandez F, Lopez-Virgen V, Collas-Aguilar J, Quinones-Hinojosa A, Garcia-Verdugo JM. Immunological regulation of neurogenic niches in the adult brain. *Neuroscience*. 2012;226:270-81.
48. Guzmán-Marín R, Suntsova N, Stewart DR, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *J Physiol*. 2003;549(Pt 2):563-71.
49. Guzmán-Marín R, Suntsova N, Bashir T, Nienhuis R, Szymusiak R, McGinty D. Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep*. 2008;31(2):167-75.
50. Roman V, Van der Borgh K, Leemburg SA, Van der Zee EA, Meerlo P. Sleep restriction by forced activity reduces hippocampal cell proliferation. *Brain Res*. 2005;1065(1-2):53-9.
51. Guzmán-Marín R, Bashir T, Suntsova N, Szymusiak R, McGinty D. Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*. 2007;148(1):325-33.
52. van der Borgh K, Ferrari F, Klauke K, et al. Hippocampal cell proliferation across the day: increase by running wheel activity, but no effect of sleep and wakefulness. *Behav Brain Res*. 2006;167(1):36-41.
53. Grassi Zucconi G, Cipriani S, Balgouranidou I, Scattoni R. 'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Res Bull*. 2006;69(4):375-81.
54. Junek A, Rusak B, Semba K. Short-term sleep deprivation may alter the dynamics of hippocampal cell proliferation in adult rats. *Neuroscience*. 2010;170(4):1140-52.
55. Hans F, Dimitrov S. Histone H3 phosphorylation and cell division. *Oncogene*. 2001;20(24):3021-7.
56. Tamai S, Sanada K, Fukada Y. Time-of-day-dependent enhancement of adult neurogenesis in the hippocampus. *PLoS One*. 2008;3(12):e3835.
57. Karp G. *Biología celular y molecular*. España: McGraw-Hill; 2011.
58. Turek FW, Gillette MJ. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med*. 2004;5(6): 523-32.
59. Fujioka A, Fujioka T, Tsuruta R, Izumi T, Kasaoka S, Maekawa T. Effects of a constant light environment on hippocampal neurogenesis and memory in mice. *Neurosci Lett*. 2011;488(1):41-4.
60. Ramírez-Rodríguez G, Vega-Rivera NM, Benítez-King G, Castro-García M, Ortiz-López L. Melatonin supplementation delays the decline of adult hippocampal neurogenesis during normal aging of mice. *Neurosci Lett*. 2012;530(1):53-8.
61. Gonzalez-Perez O, Chavez-Casillas O, Jauregui-Huerta F, et al. Stress by noise produces differential effects on the proliferation rate of radial astrocytes and survival of neuroblasts in the adult subgranular zone. *Neurosci Res*. 2011;70(3):243-50.
62. Estrada FS, Hernandez VS, Medina MP, et al. Astroglial is temporally correlated with enhanced neurogenesis in adult rat hippocampus following a glucoprivic insult. *Neurosci Lett*. 2009;459(3):109-14.
63. Niles LP, Armstrong KJ, Rincón Castro LM, et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci*. 2004;5:41.
64. Ramírez-Rodríguez G, Klempin F, Babu H, Benítez-King G, Kempermann G. Melatonin modulates cell survival of new neurons in the hippocampus of adult mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(9):2180-91.
65. Guzmán-Marín R, Suntsova N, Methippara M, Greifenstein R, Szymusiak R, McGinty D. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *Eur J Neurosci*. 2005;22(8):2111-6.
66. Sportiche N, Suntsova N, Methippara M, et al. Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis. *Neuroscience*. 2010;170(1):247-58.
67. Cho T, Ryu JK, Taghibiglou C, et al. Long-term potentiation promotes proliferation/survival and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells. *PLoS One*. 2013;8(10):e76860.
68. Guzmán-Marín R, Ying Z, Suntsova N, et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *J Physiol*. 2006;575(Pt 3):807-19.
69. Alhaider IA, Aleisa AM, Tran TT, Alkadi KA. Caffeine prevents sleep loss-induced deficits in long-term potentiation and related signaling molecules in the dentate gyrus. *Eur J Neurosci*. 2010;31(8):1368-76.
70. Alkadi K, Zagaar M, Alhaider I, Salim S, Aleisa A. Neurobiological consequences of sleep deprivation. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(3): 231-49.