

DERLEME

Review

Yazışma adresi

Correspondence address

Nail Can ÖZTÜRK

Mersin Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Anatomi Anabilim Dalı
Mersin, Türkiye

nail.ozturk@mersin.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 10 Ocak 2025

Kabul Tarihi / Accepted : 26 Mart 2025

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Batu Öztürk A., Öztürk NC.
İnsan Beyninde Erişkin
Hipokampal Nörogenez

Akd Tıp D 2026;12: 1-8

Ayla BATU ÖZTÜRK
Mersin Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye

Nail Can ÖZTÜRK
Mersin Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Anatomi Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye

İnsan Beyninde Erişkin Hipokampal Nörogenez

Adult Hippocampal Neurogenesis in the Human Brain

ÖZ

Doğum sonrası dönemde nöron üretiminin varlığının ilk kez gösterilmesinden yaklaşık yarım asır sonra, özellikle son 30 yılda erişkin nörogenez alanında binlerce çalışma yayımlanmıştır. Uzun yıllara yayılan araştırmalar, fare ve sıçan gibi yaygın laboratuvar hayvanlarında erişkin hipokampal nörogenezin (EHN) sürdüğünü ve işlevsel önem taşıdığını göstermiştir. Buna karşın, insan beyinde EHN'nin işlevine ilişkin bilgiler halen sınırlıdır. Doğum sonrası insan beyinde nöron üretiminin devam edip etmediği ve, devam ediyorsa, bunun hipokampal işlevler ve hastalıklarla ilişkisinin ne olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu derlemede, erişkin hipokampal nörogenez alanında çalışma yapmayı planlayan ya da konuya yeni ilgi duyan araştırmacılar için hücresel, moleküler, histolojik, davranışsal ve türler arası karşılaştırmalı düzeylerde elde edilen bilgiler bir araya getirilerek sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler

Hipokampus, Erişkin hipokampal nörogenez, Nöronal farklılaşma

ABSTRACT

Nearly half a century after the first demonstration of neuron production in the post-natal brain, adult neurogenesis has become a major field of investigation, particularly over the last 30 years. Although decades of research have firmly established the existence of adult hippocampal neurogenesis in widely used experimental animals such as mice and rats, its presence, extent, and functional relevance in the human brain remain unresolved. There is still no full consensus as to whether continuous neuron production persists in the human hippocampus throughout life, nor whether such cells contribute meaningfully to hippocampal function and disease. This review summarizes the current cellular, molecular, histological, behavioral, and interspecies comparative evidence relevant to adult hippocampal neurogenesis, with a specific focus on the human brain.

Key Words

Hippocampus, Adult hippocampal neurogenesis, Neuronal differentiation

GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminde nöron üretiminin yani nöro-genezin 1960'lı yıllara kadar sadece fetal gelişim sırasında gerçekleştiği, doğumla birlikte kaybolduğu ve gelişim sırasında oluşan nöronların doğumdan yaşamın sonuna kadar işlev gördüğü düşünülmektedir. Joseph Altman 1965 yılında sıçan hipokampusunun (HP) girus dentatusunda (GD), Michael Kaplan ise 1985 yılında sıçan ve maymun beyninde, 3H-timidin işaretlemesi yöntemiyle bölünebilme özelliği gösteren nöronal hücrelerin varlığını ortaya koymuştur (1, 2). Memelilerde doğumdan sonra da nöron üretimi olduğuna dair elde edilen hücresel düzeydeki bu bulgular, daha sonrasında erişkin hipokampal nöroenez (EHN) olarak adlandırılacak nörobiyolojik olguya ait ilk kanıtlar olarak kabul edilmiştir (1, 2).

Günümüze kadar laboratuvar hayvanları ile gerçekleştirilen araştırmalarda, EHN'nin hücresel basamakları ve fonksiyonel önemi ile ilgili hatırı sayılır bir bilgi birikimi oluşmuştur. Ancak insan beyninde EHN'nin işleyişi ile ilgili bilgi düzeyi diğer memelilere kıyasla oldukça sınırlıdır. Türkçe literatürde ise insan beyninde gerçekleşen EHN'ye değinen sınırlı sayıda makale bulunmaktadır (3-5).

Bu derleme makalesi, rodent ve insan beyin dokusunda EHN alanında çalışmakta olan veya çalışmayı planlayan araştırmacılara ve lisansüstü öğrencilere kısa ve yönlendirici bir kaynak olması hedeflenerek tasarlanmıştır. Bu bağlamda yazımızın ilk kısmında, EHN basamaklarını tarif etmek için kullanılan terminoloji, bu hücresel basamakların tespitinde kullanılan belirteçler ve EHN ile ilişkili anatomik ve sinaptik yollar üzerinde durulacaktır. Laboratuvar hayvanlarının, insanlardaki EHN ile ilişkili soruların cevaplanabilmesi için uygun modeller olup olmadığı irdelendikten sonra, insan beyninde EHN ile ilgili elde edilen en kritik literatür bilgileri oluşturduğumuz bir tablodan da faydalanarak kronolojik olarak işlenecektir.

Erişkin Hipokampal Nöroenez ile İlişkili Terminoloji

Günümüze kadar gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda EHN sırasında ortaya çıkan hücre tipleri morfolojik, moleküler ve fizyolojik özelliklerine göre etraflıca sınıflandırılmıştır. Bu hücre tiplerini nitelemek için yabancı literatürde kullanılan terminoloji, konuyla yeni tanışan okurlar için oldukça karmaşık olabilmektedir. EHN ile ilgili teorik ve deneysel araştırma gerçekleştirmeyi planlayan araştırmacıların, konuyla ilgili karmaşık düzeydeki fizyolojik ve moleküler konulara geçmeden önce, temel EHN basamakları için kullanılan farklı terminolojilerin Türkçeleştirilmiş haliyle tanışmaları faydalı olacaktır. Okurlar bu derleme yazısında, ilk defa tanımı yapılmış olan İngilizce literatürde bile bazen kafa karıştırıcı olabilecek terimleri, Türkçeleştirilmiş biçimleriyle görebilirler. Hipokampusun subgranüler tabakasında (SGT) doğan kök hücreler ve bu hücrelerden farklılaşan nöronal hücre formları, doğumdan sonra gerçekleşen erişkin nöroenez sırasında gözlemlendiği için erişkin doğan (adult born) terimi ile nitelendirilmiştir

(6). Bu hücreler için incelendiği türün yaşam süresi ayırt etmeksizin, erişkin doğan terimi kullanılmaktadır. Örneğin 15 günlük, halen laktasyon döneminde olan veya 300 günlük ve artık yaşlanma dönemine girmiş olan iki farenin de SGT'sinde gerçekleşen EHN sırasında ortaya çıkan hücreler için kavramsal olarak erişkin doğan terimi kullanılmaktadır. Buradaki erişkin nitelemesi nöroenez sırasındaki hücresel dönüşüm için değil, doğum öncesinde gerçekleşen nöroenez (embriyonik nöroenez) ile doğum sonrasında gerçekleşen nöroenez (erişkin nöroenez) birbirinden ayırmak için yapılmaktadır. Erişkin doğan kök hücrelerin bir kısmının öncül (progenitor) nöron formuna farklılaştığı bilinmektedir. Öncül nöron formunda olan hücreler mitoz bölünme geçirdiklerinde genel olarak erişkin doğan granüler nöron (EDGN) olarak adlandırılmaktadır. Ancak, nöronal olgunlaşmanın başında, EDGN'ler henüz morfolojik olarak ve elektrofizyolojik olarak uyarılabilir nitelikte olgun nöron karakteri taşımadıkları için genç ve erişkin doğan granüler nöronlar (gEDGN) (young (immature) - adult born granular neuron) olarak adlandırılmıştır (6). Buradaki genç ve olgun nöron terimleri ise nöroenezin doğum öncesi veya sonrasında gerçekleşmesini değil, nöroenez sırasındaki hücresel dönüşümün derecesini nitelemektedir. Öyle ki, genç ve olgun nöron terimleri doğumdan önce beyin gelişimi sırasında gözlenen embriyonik nöroenez örneklerinde de hücrenin olgunlaşma seviyesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Doğal olarak, konuya henüz yeni başlayan araştırmacılar için genç ve erişkin doğan terimlerinin art arda okunması kafa karıştırıcı olabilmektedir. Yukarıda bahsedilen gEDGN'ler, elektrofizyolojik olarak yüksek uyarılma kapasitesine sahiptirler. Fare ve sıçanlarla gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen bilgiler, gEDGN'lerin aldıkları uyarılar ve muhtemelen diğer karmaşık birçok faktörlerle birlikte yer aldıkları SGT'de 8 hafta boyunca olgunlaştıkları daha sonrasında da SGT'nin komşu tabakası olan granüler tabakaya (GT) doğru göç ettiklerini göstermektedir. Bu hücrelerin GT'ye yerleştiklerinde olgun ve erişkin doğan granüler nöron (oEDGN) (mature - adult born granular neuron) kimliğini kazandıkları bilinmektedir (Şekil 1) (6). Burada bahsedilen, olgun ve erişkin doğan granüler nöron (oEDGN) tanımlaması içerisindeki olgun terimi ise, nöroenez sırasında dönüşmekte olan hücrenin artık nöronlaşmanın son basamağına geçtiği yani, olgun nöron formuna dönüşmüş olduğunu nitelemektedir. Türkçe'ye gEDGN ve oEDGN olarak çevrilmiş, (young (immature) - adult born granular neuron ve mature - adult born granular neuron terimleriyle vurgulanan hücreler için yalnızca immatür/matür nöron (immature/mature neuron) ya da pre-mitotik/post-mitotik nöron (pre-mitotic/post-mitotic neurons) terimleri de kullanılmaktadır. Erişkin hipokampal nöroenez konusunda araştırma yapmayı planlayan araştırmacıların aynı hücre tipleri için kullanılan farklı terimlere aşina olmalarının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Erişkin Hipokampal Nöroenez Basamaklarının Tespitinde Kullanılan Belirteçler

Subgranüler tabakada yeni oluşan, İngilizce literatürde "neural fate determination" olarak geçen, Türkçeleştirdi-

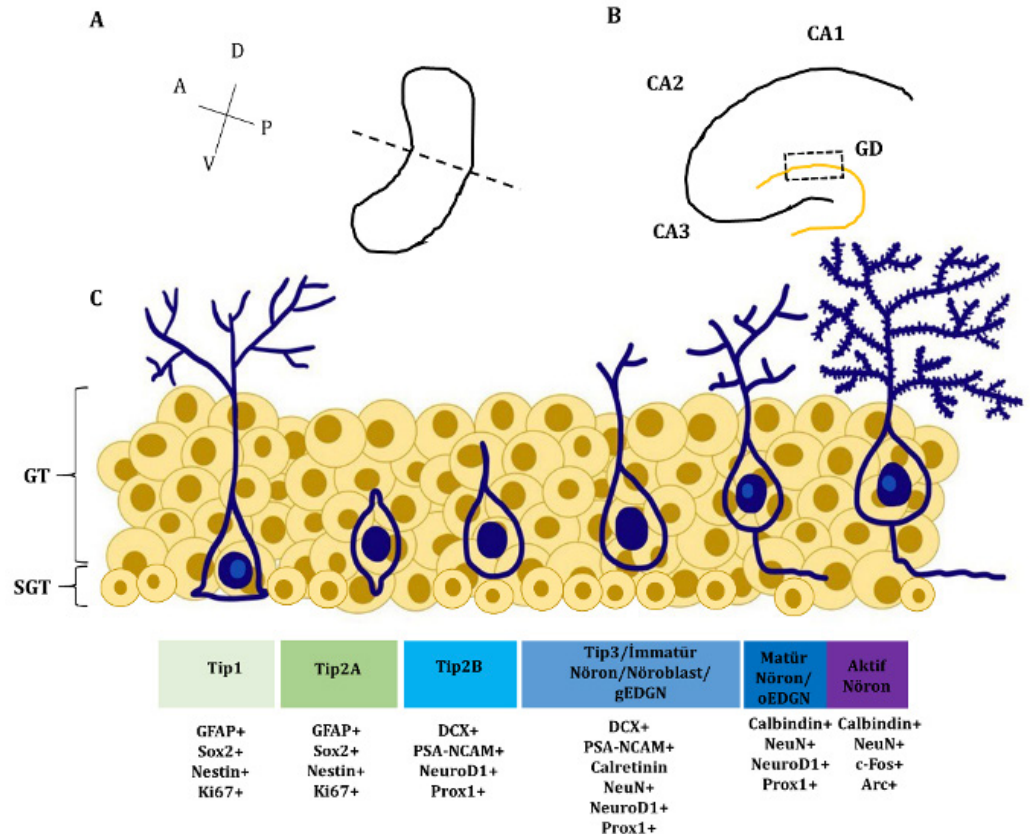
iğimizde ise nöral kader tayini veya nöral dönüşüm kararı olarak adlandırabileceğimiz tercihleri henüz belli olmayan erişkin doğan kök hücreler çoğu kaynakta Tip1 hücreler olarak da isimlendirilmekte ve astrosit belirteci olan glial fibrillary acidic protein (GFAP), nöral kök hücre belirteçleri olan sex-determining region Y-box (Sox) 2 ve Nestin proteinlerini ifade etmektedir (7-9). Bu hücrelerin bir seri asimetrik bölünmeler neticesinde aktifleşerek radial çıkıntılarını kaybedip yerine tangenital uzantılar oluşturmaya başladığı, Tip2 hücreler olarak da bilinen nöral progenitör hücrelere dönüştüğü bilinmektedir (9- 11).

İlk etapta hızlı çoğalma ve devamında nöronal farklılaşma eğiliminde olan nöral progenitör hücrelerin Tip2A ve Tip2B biçiminde alt kategoriye ayrıldığı bilinmektedir (12). Bu noktada, hücrelerin programlı hücre ölümü, nöron dışı diğer nöral (astrosit ve glia) karaktere dönüşümü veya nöronlaşma yönünde bir karar verdikleri anlaşılmaktadır. Bu basamaklarda takılmayan ya da elenmeyen, erişkin doğan kök hücrelerinin bir kısmı, Ascl1 ve Neurogenin2 gibi nöron öncülü ya da pro-nöronal olarak da gruplandırılan transkripsiyon faktörlerini ifade etmeleri halinde, Tip2A olarak da isimlendirilen nöral progenitör hücre formuna olgunlaşmaktadır. Tip2A nöral progenitörler GFAP, Sox2, Nestin ve Ki67 protein ifadelerini korurken, Tip2B hücrelerinde GFAP ifadesinin kaybolduğu, Nestin ve Sox2 protein ifadelerinin baskılanarak nöronlaşma yönünde bir eğilim olduğu bilinmektedir (9, 12, 13). Farklılaşmaya devam edebilen Tip2B hücreleri, doublecortin (DCX), prospero homeobox protein 1 (Prox1), neurogenic differentiation 1 (NeuroD1) ve polysialylated neuronal cell adhesion molecule (PSA-NCAM) gibi proteinlerin immünohistokimyasal ifadesi ile karakterizedir (9, 14). Daha ileri

düzeyde farklılaşabilen Tip2B hücreler, nöroblast olarak veya immatür nöron olarak da isimlendirilen gEDGN'leri oluşturmaktadır. Bu hücreler Tip3 hücreler olarak da kategorize edilmektedir. Tip3 hücrelerinin ya da gEDGN'lerin hayatta kalmaları ise immatür nöronların hücre döngüsünden tamamen çıkıp nöronlaşmanın son basamağına geldiğinin işaretidir. Bu aşamada gEDGN'ler (Tip3 hücreler ya da immatür nöronlar) olgun nöron belirteci olan NeuN ve Calretinin proteinlerinin immünohistokimyasal olarak ifadeleriyle tespit edilebilir (13).

Ancak bu immün karakterdeki nöronlar halen en olgun nöron formunda değildir. Post-mitotik durumdaki gEDGN popülasyonu içerisinde programlı hücre ölümünden kurtulmayı başaran ve nöronal olgunlaşma yolunu seçen oEDGN'lerin ise NeuN ifadesini koruyup Calretinin ifadesini kaybettiği, yerine ise Calbindin gibi daha olgun ve fonksiyonel nöron formunu temsil eden proteinleri ifade etmeye başladığı bilinmektedir (12).

Son olarak, olgun nöron formuna morfolojik olarak dönüşen ancak henüz elektrofizyolojik olarak aktif olmayan ya da uyarılma kapasitesi düşük olan granüler nöronlar, nöronal aktifleşme ya da nöronal özelleşme olarak da adlandırılan forma dönüşmektedir. Aktif nöronlar ise erken cevap genleri olarak ifade edilen, c-Fos, Arc ve Egr1 gibi proteinler ile karakterizedir. Bu nöronlar aynı zamanda NeuN ve Calbindin gibi nöronal proteinleri de ifade etmeye devam eder (15). Yukarıda özetlenen, rodent beyninde gerçekleşen EHN basamaklarını ve bunların tespiti için kullanılan moleküler belirteçleri gösteren bir şematik çizim aşağıda verilmiştir (Şekil 1).



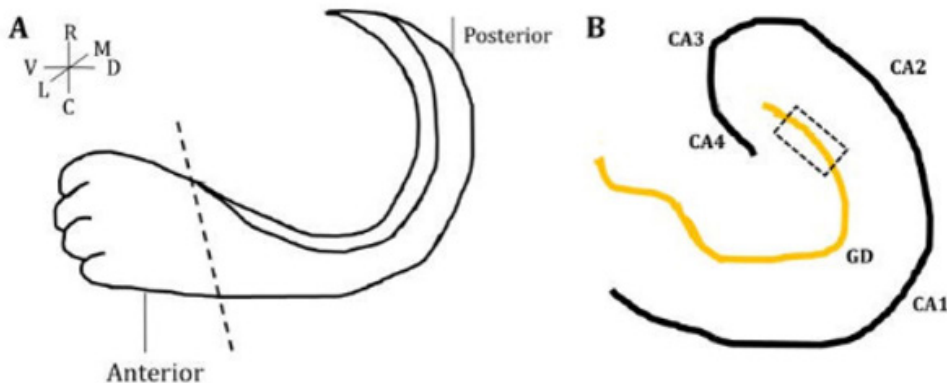
Şekil 1. Rodent hipokampusuna ait şematik çizim (A, B). Koronal beyin kesitinde hipokampusun GD ve CA1-3 alt bölgeleri (B). Rodent çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, GD'nin SGT ve GT alt tabakalarında gerçekleşen erişkin hipokampal nörogenezin hücresel basamakları ve bu basamaklardaki hücrelerin tanımlanmasında kullanılan belirteçler gösterilmiştir (C). A: anterior; D: dorsal; P: posterior; V: ventral; CA: cornu ammonis; GD: gyrus dentatus.

Söz konusu proteinlerin ifadeleri veya bu proteinleri kodlayan genlerin mRNA ifadeleri, ilgili GD tabakasının doğru biçimde anatomik izolasyonu sonrasında Western-Blot (WB) veya ters transkripsiyon-kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) yöntemleri kullanılarak da tespit edilebilir. Fakat bu yöntemlerin güvenilir bir EHN analizi sayılabilmesi için, total RNA veya protein izolatını oluşturacak olan dokunun; beyin dokusu içerisinde sadece EHN'nin gerçekleştiği SGT ve GT tabakalarının bütün halinde çıkartılması ve komşu HP tabakalarının, izolatın dışında tutulması gerekmektedir. Öte yandan, EHN sırasında oluşan birbirine yakın hücre tiplerinin (Tip1/Tip2, Tip2A/Tip2B veya Tip2B/Tip3 vb.) ayırt edilmesi sadece ifade ettikleri gen/protein ile değil aynı zamanda da morfoloji ile de beraber değerlendirilmelidir. Dolayısıyla, gerek protein gerekse morfolojik fenotipi bir arada yansıtması açısından, immünohistokimyasal işaretleme EHN değerlendirmesi için altın standart niteliğinde sayılabilir.

Nörogenez Ürünü Olgun ve Fonksiyonel Nöronların Anatomik ve Sinaptik Bağlantıları

İnsan ve diğer memelilerde HP'ye birçok nöroanatomik merkezden afferent lif gelmektedir. Söz konusu nöroanatomik bağlantıları anlamak için güncel olarak derlenmiş kaynaklar incelenebilir (16-18).

Fakat derlememizle daha yakından bağlantılı olduğu için, bu kısımda yalnızca EHN ürünü olan, işlevsel durumdaki granüler nöronların (gEDGN ve oEDGN) sinaptik düzeydeki bağlantılarıyla ilgili bilinenler özetlenecektir. Aşağıda kısaca bahsedilecek bilgilerin fare ve sıçanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalardan elde edildiğinin, insan beyinde ise benzer sinaptik yolların henüz bilinmediğinin altını çizmekte fayda olacağını düşünmekteyiz. Ancak, rodent beyindeki işleyiş ile ilgili bilgilerin, insan EHN araştırmalarına yüksek ilginin başladığı bu dönemde, planlanan yakın gelecekteki araştırmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz. Bir önceki kısımda rodent beyni içerisinde HP'yi ve koronal bir kesitte histolojik tabakalarını temsil eden bir şekil sunulmuştu (Şekil 1A, B). Ayrıca insan beyni içerisinde HP'nin yerleşimini ve koronal bir kesitteki alt tabakaları, GD ve Cornu Ammonis (CA), temsil eden bir çizimimiz aşağıda gösterilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. İnsan HP'sinin bütün halinde duruşu (A). Kesikli çizgi ile gösterilen hattan alınan koronal bir kesitte görülecek histolojik tabakaların temsiliyeti (B). C (caudal); D (dorsal); L (lateral); M (medial); R (rostral); V (ventral); CA (cornu ammonis); GD (gyrus dentatus).

Elde edilen ilk deneysel bilgiler, HP'ye dış çevreden entorinal korteks (EK) aracılığıyla gelen uyarıların sadece Üçlü Sinaptik Yol (ÜSY) (trisynaptic path) adı verilen tek yönlü bir sinirsel ağ aracılığıyla aktarıldığını ifade etmekteydi (19). Buna göre ÜSY'nin ilk kısmını; EK'deki nöronlardan perforant yol (EK'deki nöronların aksonları) aracılığı ile GD'deki granüler nöronlara gelen bağlantı oluşturmaktadır (19).

İkinci kısım ise, granüler nöronların aksonlarıyla uyarılan GD'nin hilusunda bulunan mossy hücrelerinden başlayıp, bu hücrelerin uzantıları aracılığıyla CA3'teki piramidal nöronlara kadar ulaşan bağlantılardan oluşmaktadır. CA3'teki piramidal nöronların, Schaffer'ın kolateral yolu (CA3 piramidal nöronların aksonları) adı verilen lifler ile CA1'deki piramidal nöronlara aktarılması ve CA1'den tekrar EK'ye iletilmesiyle ÜSY'nin tamamlandığı tarif edilmiştir (20). Ayrıca, EK'nin yalnızca GD'ye değil, CA1 ve CA3'e de doğrudan uyarılar gönderdiği; buna karşılık CA3'ün de GD'ye geri uyarılar yolladığı gösterilmiştir (20).

Yoğun ve karmaşık bir sinaptik trafiğe sahip rodent HP'sinde, alt tabakalardaki esas hücrelere ulaşan bilgilerin nasıl işlendiği, bunun öğrenme, hafıza ve duygudurum üzerindeki etkileri ile EHN ve bu yapı içinde üretilen nöronların işlevleri halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Buna göre insan beyinde gerçekleştiği düşünülen EHN'nin farklı hücresel basamaklarında ortaya çıkan hücrelerin; HP'nin kendi içerisindeki CA bölgeleri ve hilus gibi alt hipokampal bölgelerdeki hücreler ve beyin diğer alanlarındaki hücrelerle ne gibi sinaptik bağlantılar kurduklarına dair bir bilgiye halen sahip değiliz. Bu derlemenin ilerleyen bölümlerinde daha iyi anlaşılacağı üzere, insan beyinde gerçekleşen EHN bağlamında, SGT ve GT'de farklı nörogenez basamaklarını temsil eden hücrelerin varlığına ve bunun insan yaşamının farklı evrelerindeki durumuna ilişkin bilgilerimiz halen sınırlıdır. Ancak, insan EHN'si hakkında, özellikle son 10 yılda, önceki birkaç 10 yıllı kıyasla belirgin bir bilgi birikimi oluşmuştur. Bu sebeple, rodentlerde nörogenez ürünü olgun ve fonksiyonel nöronların anatomik ve sinaptik bağlantıları hakkında elde edilen bilgilerin, yakın dönemde gerçekleştirilecek insan EHN çalışmalarının önemli bir kısmına ışık tutacağı izlenimindeyiz.

İnsanlarda EHN ile İlişkisi Olduğu Düşünülen Soruların Cevaplanması için Laboratuvar Hayvanları Uygun Modeller midir?

EHN araştırmalarının yarım asrı aşkın tarihindeki önemli gelişmelere değinen bir derleme makalesinde farklı memeli türleri arasında ve aynı türün evcil yani laboratuvar ve evcil olmayanları arasında karşılaştırmaların yapıldığı değerli araştırmalar irdelenerek üzerine düşünülmesi gereken tespitler ve zengin tartışmalar sunulmuştur (21). Oppenheim'in en dikkat çekici değerlendirmelerinden birisi, EHN araştırmalarında kullanılan evcilleştirilmiş fare ve sıçan türlerinin, tüm memeli (yaklaşık 5500) ve kemirgen (yaklaşık 1500) türlerinin küçük bir kısmını kapsamasıdır (21). Oppenheim'in yazısında; hali hazırda incelenmiş türlerin çoğunluğunda erişkin nörogenez olduğu bildirilse de incelenen sayının tüm memeli türlerinin sadece %0,1'ine denk geldiği vurgulanmıştır. Doğada vahşi biçimde yaşayan fare ve sıçan gibi rodentlerin genetik ve davranışsal özelliklerinin laboratuvar evcilleştirildikten sonra değişebildiğine dair çarpıcı bilgiler de sunulmuştur. Yazar ayrıca nörogenez'in ortak bir memeli özelliği olduğu varsayımından yola çıkarak, doğadan laboratuvara alındığında davranışsal özellikleri değişen kemirgenlerin insan davranış ve hastalıklarını araştırmak için uygun olup olmadığını da tartışmıştır (21).

Oppenheim'in bu derleme yazısından kısa bir süre sonra yayınlanan bir araştırmada, evcil ve evcil olmayan beş farklı tür kemirgende, yeni bir nesnenin yerini öğrenme, önceden öğretilen bir konumu tekrar öğrenme vb. EHN ile ilişkili mekânsal öğrenme ve hafıza yetenekleri karşılaştırılmıştır (22). Bu araştırmada EHN'nin beş farklı tür/soy kemirgenin de yer öğrenmesi davranışlarıyla yakından ilişkili olduğu ve evcil ve evcil olmayan türler arasında önemli farklılıklar gözlemlendiği bildirilmiştir (22). Diğer bir araştırmada ise, Morris Su Tankı düzeneğinde, genetik müdahale ile EHN'si durdurulmuş sıçanların, yön bulma yetileri, kontrol sıçanlarla karşılaştırılmıştır (23). Bu deneylerde hayvanlara öğretilen platform, görsel uyaranlar değiştirildiğinde EHN'si durdurulmuş sıçanların yeni hedefleri net biçimde belirleyemedikleri ve yön bulma stratejilerinin kontrollere göre oldukça zayıflamış olduğu rapor edilmiştir. Buna göre, yazarlar HP'de yeni nöron üretiminin; etkin yön bulma becerileri geliştirmek, bu becerileri ilerideki yön bulma yetisinin kullanıldığı diğer durumlarda da kullanma gibi alışkanlık oluşturma ve strateji geliştirme benzeri yetenekler geliştirmek için gerektiği önermesini yapmıştır (23).

Günümüzde insan beyninde de EHN olduğuna dair bir şüphe kalmadığına göre, diğer memelilerden, EHN'nin yer öğrenmesi üzerindeki rolü hakkında elde edilen bilgilerin, insan beyninde de benzer bir mekanizma ile işleyip işlemediğini sorgulamak oldukça ilgi çekici olabilir.

İnsan Beyninde Erişkin Hipokampal Nörogenez

Giriş kısmında değinildiği üzere, ilk olarak 1965 yılında ortaya çıkan erişkin nörogenez kavramının kabul görmesi uzun zaman almıştır. Doksanların ilk yarısında değişik türler üzerinde birçok çalışma gerçekleştirilmiş, fakat nörogenezin insan HP'sinde de görüldüğüne dair ilk araştırma ancak 1998 yılında ortaya çıkmıştır (24). Bu öncü çalışmada Eriksson ve arkadaşları periferik dolaşıma 5-bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) maddesini verdikten haftalar ve aylar sonra HP'de nörogenez belirteçleri ile BrdU'nun kolokalize olduğunu ikili immüno floresan boyama ile göstermiştir (24). İlerleyen yıllarda, değişik yöntemler kullanan birbirinden bağımsız üç araştırma grubu erişkin insan beyninde yeni oluşan nöronların bulunduğu bulguları ortaya koymuştur (25-27). Bu çalışmalar, fare ve sıçanlarda işleyişi zaten yaygın olarak kabul edilen EHN'nin, insan beyninde de gerçekleştiğine dair genel bir anlayışın şekillenmesine katkı sunmuştur. Fakat bu çalışmaların devamındaki ilk yıllarda kanıta dayalı olarak karşıt görüş bildiren araştırmalar da ortaya çıkmıştır. İki farklı araştırma grubu, çocukluk dönemindeki (3-5 yaş) post-mortem insan beynini incelediklerinde EHN olduğuna dair yeterli bulgular elde edemediklerini bildirmiştir (28, 29). Diğer bir araştırma ekibi ise olumsuz yöndeki bu serinin üçüncü çalışmasını yayınlamıştır (30). Bu makalede, insan beyninde nöron üretiminin erken yaşlardan itibaren keskin bir düşüş gösterdiği ve zaten son derece sınırlı olan nöronal farklılaşmanın erişkinlik döneminde artık saptanamadığı bildirilmiştir (30).

Eriksson ve arkadaşları (1998) ile başlayan 2010 yılların ilk yıllarında da birkaç çalışmayla desteklenen, EHN'nin insan beyninde de gerçekleştiğine dair ciddi bir anlayış oluşmaya başlamışken, 2016-2018 yılları arasında buna karşıt veriler sunan ardışık üç araştırma kısa süreliğine belirgin bir kafa karışıklığı oluşturmuştur (28-30).

2018 yılında yayınlanan ve geçmişteki çalışmalara kıyasla yöntemsel iyileştirmelerin gerçekleştirildiği bir çalışmada ise insan EHN'sinin yaşlanma dönemine kadar işlediğine dair ciddi kanıtlar sunulmuştur (31). Sonraki yıl yayınlanan bir araştırmada ise 43-87 yaş aralığındaki sağlıklı bireylerin GD'lerinde nöronal farklılaşma ve olgunlaşmanın farklı basamaklarını temsil eden DCX, CALBINDIN (CB), CALRETININ (CR) ve NEUN gibi proteinler immünohistokimyasal işaretleme ile tespit edilebilmiştir (32). Aynı çalışmada, sağlıklı bireylere denk yaştaki ve farklı evrelerdeki Alzheimer hastalarının GD'lerinde hastalığın ilerlemesi ile ters orantılı olarak nöronal farklılaşma hızının ve nöron sayısının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada dokuların, temel immünohistokimya basamakları öncesinde ilk fiksasyon koşulları, fiksasyon sonrası hangi solüsyonda ve ne kadar süre bekletildiği vb. temel ön basamaklarla ilgili titiz ve kontrollü denemeler oluşturulmuştur. Böylece insan beyin dokusunda immünohistokimyasal işlemlerin kalitesinde fark yaratan iyileştirmeler elde edilmiştir. Eğer Moreno-Jimenez ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği,

yukarıda bahsedilen iyileştirmeler olmasaydı, EHN'nin insan beyinde işlemediği ya da çok kısıtlı olduğuna dair görüş halen kabul görebilir ya da çok daha ağır basabilirdi (28-30, 32).

Eriksson ve arkadaşlarının 1998 yılında bildirdiği ilk insan EHN bulgularının ardından, 2014 yılına kadar bu alana yönelik ilgi sınırlı kalmış ve konu hakkında kayda değer bulgular sunan yalnızca birkaç araştırma makalesi yayımlanmıştır (24-27). Aşağıda, 2014 yılından günümüze kadar geçen 10 yıllık süre içinde insan beyindeki EHN'ye ilişkin kanıtlar sunan çalışmalar; postmortem süre, doku fiksasyon yöntemi, incelenen nöroenez belirteçleri, analiz yöntemleri ve, immünfloresan kullanılmışsa, otofloresan giderme ile antijen geri kazanımına yönelik önemli protokol uygulamaları açısından bir tablo hâlinde derlenmiştir.

Tablo I. İnsan Beyinde EHN Basamağı Tespit Protokolleri

İncelenen doku	Dokuların fiksasyonu (solüsyonu ve süresi)	Metod	Nöroenez belirteci	Otofloresan giderme (İmmünFloresan – İF-boya kullanılmışsa)	Antijenlerin geri kazanımı	Kaynak
*Post-mortem	Dondurulmuş kesitlerde 10 dk %2'lik formaldehit fiksasyonu ve formaldehitle fikse edilmiş; parafin kesitler	IHC WB	DCX, PSA-NCAM, MAP2, IdU, Caspase-3	İF var %70'lik etanolle hazırlanmış %0,1'lik Sudan Black	Var Sitrasonik asit solüsyonu (pH 7.4, %0.05 sitrasonik solüsyon) 20dk	(25)
*Post-mortem	%96 formik asit içeren formalinle fikse edilmiş; parafin kesitler	IHC	Ki67, Sox2, CR	İF var Belirtilmemiş	Var Sitrat tamponunda (pH 6.0) 25 dk kaynatma	(33)
Post-mortem (2.4-2.6 gün sonra)	%4 tamponlanmış formaldehit fiksasyonu (en az 48 saat – en fazla 5 yıl arası değişen dokular)	IHC	Musashi, Nestin, Ki67, CR, GFAP, NeuN, Tuj 1, DCX	İF var Hoechst 33342 otofloresan için ultra-violet lazer (362 nm) kullanılmış	Var Mikrodalgada önceden kaynatılmış sitrat tamponu (pH=6; 800 W' ta kaynatma ve 350 W'ta 15dk bekletme)	(34)
*Biyopsi ve Post-mortem	Formaldehit, 5 gün	IHC	Nestin	İF yapılmamış	Var Mikrodalgada 2 kez 5 dk sitrik asit solüsyonunda ısıtma işlemi (0.1 mol/L sitrik asit monohidrat ve 0.1 mol/L trisodyum sitrat dihidrat), pH=6.0.	(35)
Post-mortem (7-33 saat sonra)	Belirtilmemiş (8 µm kalınlığında parafin kesitler)	IHC	HuC/HuD, Nestin, PCNA, GFAP, Iba 1	İF var Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	(36)
Post mortem (10-72 saat sonra)	Dondurulmuş dokular ve %4'lük paraformaldehitte 10 dk 4°C'de	IHC	Ki67, NeuN	İF yapılmamış	Belirtilmemiş	(37)
Post mortem (15-90 saat sonra)	Formaldehit fiksasyonu; parafin kesitler	IHC	Ki67, DCX, Tuj 1, olig2, EGFR, GFAP, PCNA	İF var %0.1 Sudan black B	Var 10 mM Tris/1 mM EDTA tamponu pH 9.0 (30 dk 95°C. Ki67 için 110°C)	(28)
Post mortem (5±2 saat sonra)	Solüsyon belirtilmemiş; parafin kesitler	IHC	Ki67, PCNA, GFAPδ, PSA-NCAM, DCX, Tuj 1, GFAP, TDP43	İF var Belirtilmemiş	Var 10 mM sodyum sitrat tamponu (pH 6, 96 C, 20 dk)	(38)
Post mortem (9-51 saat sonra)	Taze, dondurulmuş kesitler (qPCR), formaldehit fiksasyonu; parafin kesitler (IHC)	qPCR IHC	Ki67, DCX, GFAPδ, GFAP, Tbr2	İF var Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	(39)
*Post mortem	%4'lük paraformaldehit; parafin kesitler	IHC	GFAPδ, Musashi, Sox2, Pax6, NG2, Ki67,PCNA, Iba 1, CD68, MHCII, Tuj 1, DCX, PSA- NCAM, MBP, AQ4, Nestin, Olig	İF var Sudan black	Var Sitrat tamponu (30dk pH=6.0)	(40)
*Biyopsi ve post mortem	Formaldehit fiksasyonu; parafin kesitler	IHC	Nestin, DCX, Musashi, Tuj 1, NeuN, GFAPδ,MAP2, Olig2, MCM2, AQ4, GS, ZnT3, CD34	İF var Belirtilmemiş	Var Ticari bir kit kullanmış (ENZ1, Leica Bond enzyme concentrate and diluent; ER1, Leica Bond citrate-based buffer; ER2, Leica	(41)

İncelenen doku	Dokuların fiksasyonu (solüsyonu ve süresi)	Metod	Nöroenez belirtici	Otofloresan giderme (İmmünFloresan – İF-boya kullanılmışsa)	Antijenlerin geri kazanımı	Kaynak
Post mortem (5,25- 84,5 saat sonra)	Dondurulmuş kesitlerde 15-30 dk %4'lük formaldehit post fiksasyonu	IHC	NeuN, DCX, Sox2, Ki67	İF var Belirtilmemiş	Bond EDTA-based buffer; H-3301, Vector's Tris-based buffer pH 9.0; H-3300, Vector's citrate-based buffer pH 6.0; SC, Sodium citrate buffer, pH 6.0).	(42)
Post mortem (4-26 saat sonra)	Dondurulmuş kesitlerde %4'lük paraformaldehit post fiksasyonu	IHC	PSA- NCAM, Sox2, Nestin, Ki67, DCX, NeuN, GFAP	İF var %70'lik etanolle hazırlanmış %0,1'lik Sudan Black (5 dk inkübasyon)	Belirtilmemiş	(31)
Post mortem (3-72 saat sonra)	Dondurulmuş kesitler, %4'lük paraformaldehit fiksasyonu; parafin ve kryo kesitler	IHC	Nestin, GFAP, DCX, Ki67, MCM2, Sox2, Pax6, Tbr2, Vimentin, Tuj 1	İF var Sudan Black B (30 dk, 25°C)	Var Parafin kesitler için: Sitrat tamponu (1saat, 94°C) (1.8 mM sitrik asit, 8.2 mM sodyum sitrat, pH=6) (MCM2 için 30 dk, 94°C)	(29)
Biyopsi ve post mortem (<48 saat sonra)	%4'lük paraformaldehit veya formaldehit fiksasyonu	IHC EM	Ascl 1, BLBP, DCX, BrdU, GFAP, Hopx, Ki67, MCM2, Nestin, NeuN, NeuroD, Olig2, Pax6, Prox 1, PSA-NCAM, Sox1, Sox2, Tbr2, Tuj 1, Vimentin, Iba 1	İF var Belirtilmemiş	Var 10 mM sodyum sitrat tamponu (95 °C, pH=6.0).	(30)
*Post mortem	Dondurulmuş kesitler	IHC ISH RNAscope	DCX, NF, Sox2, PSA-NCAM, NeuN	İF var Belirtilmemiş	Yok	(43)
*Post mortem	Solüsyon belirtilmemiş; parafin kesitler	IHC	DCX	Yok	Var Mikrodalgada, sitrat tamponu ile (pH=6.0, 6 dk)	(44)
Post mortem (2-6 saat sonra)	Solüsyon belirtilmemiş; parafin kesitler	IHC	PCNA, Ki67, GFAP, PSA-NCAM, DCX, Tuj 1, Iba 1, Nestin	İF var Belirtilmemiş	Var 10 mM sodyum sitrat tamponu (pH=6, 96 C, 20 dk)	(45)
Post mortem (2,5-38 saat sonra)	%4'lük paraformaldehit, vibratom kesitler	IHC	DCX, PH3, GFAP, Prox1, Tau, NeuN, CR, CB, Tuj 1, PSA-NCAM, Aβ	İF var Ticari kit kullanılmış (Autofluorescence Eliminator reagent)	Var Sitrat tamponu	(46)
*Biyopsi	%4'lük paraformaldehit, kryostat kesitler	IHC	PSA-NCAM, Ki67, HuB, DCX, GFAP	İF var Belirtilmemiş	Var Sitrat tamponu ya da Liberate Antibody Binding solüsyonu	(47)
Post mortem (4,42-43,55 saat sonra)	Solüsyon belirtilmemiş; parafin kesitler	IHC	DCX, PCNA, Nestin, Sox2, Ki67	İF var %70'lik metanolle hazırlanmış %0,1'lik Sudan Black B solüsyonu (8 dk, oda	Var Ticari kit kullanılmış (1X Reveal Decloaker Buffer in a Decloaking Chamber (both from Biocare	(48)

İncelenen doku	Dokuların fiksasyonu (solüsyonu ve süresi)	Metod	Nörogenez belirtici	Otofloresan giderme (İmmünFloresan – İF-boya kullanılmışsa)	Antijenlerin geri kazanımı	Kaynak
Post mortem (3-38 saat sonra)	%4'lük paraformaldehit (24 saat, 4°C'de), vibratom kesitler	IHC	DCX, NeuN, PSA-NCAM, MAP2, CB, Prox1, CR, PH3, GFAP, Tuj1, Tau, S100β	sıcaklığında inkübasyon) İF var NaBH ₄ inkübasyonu	Medical, Pacheco, California) 110°C'de 20 dk Var Sitrat tamponu (80 °C)	(49)
Post mortem (2-28 saat sonra)	Taze, dondurulmuş kesitler (snRNA seq), %4'lük paraformaldehit sonrasında %30sukroz/PBS.	snRNA-seq IHC	DCX, GAD1, METL7B	İF var Belirtilmemiş	Var Sitrat tamponu (pH=6, 95°C'de 20 dk)	(50)
Post mortem (6-23 saat sonra)	Yüksek potasyum (8 mM), düşük magnezyum (0.25 mM) ve 4-aminopyridine (100 µM) ile dokulara iyileştirme yapıp, 30 dk oda sıcaklığında %4'lük paraformaldehit solüsyonu ile fiksasyon sonrasında , 4°C'de %30sukroz/PBS solüsyonu ile inkübasyon; kryostat kesitler	IHC	Arc, DCX, c-fos, Ki67, GAD65/67, GFAP, Iba 1, Prox 1, PSA-NCAM, S100β, Tuj 1, GluR2/3	İF var % 70 etanol ile hazırlanmış %0,1'lik Sudan Black solüsyonunda 5 dk	Var Belirtilmemiş	(51)
Post mortem (5-22,7 saat sonra)	%4'lük paraformaldehit (geceboyu, 4°C'de), kriyostat kesitler	snRNA-seq IHC	PCNA, PAX6, Sox2, ETNPPL, NEUROD1, STMN1, STMN2, CB, Ki67, DCX, NeuN, Ascl 1, HES6, Prox1, NNAT	İF var % 70 etanol ile hazırlanmış %0,1'lik Sudan Black solüsyonu	Var %0,5 sodyum triacetoxiborohydride (NaBH(OAc)) solüsyonu (30 dk, oda sıcaklığı)	(52)
*Post mortem (Neonatal ve yetişkin)	24 saat, %4'lük paraformaldehit sonrasında 4°C'de %30 sukroz/PBS solüsyonu ile inkübasyon; kriyostat kesitler	snRNA-seq IHC	HOPX, Nestin, Ki67, PSA-NCAM, CHI3L1, VIM, S100β, GFAP, STMN1, PROX1, SIRT2, ST18, LPAR	İF var Ticari kit kullanılmış (VECTOR TrueView)	Belirtilmemiş	(53)

*Fiksasyon süresi belirtilmemiş, İmmünohistokimya (IHC), Western Blot (WB), İn situ hibridizasyon (ISH), Tek nükleotid RNA sekanslama (snRNA-seq)

Değerli okurlara bu araştırmalara ait sonuçların sistematik biçimde işlendiği Terreros-Roncal ve arkadaşlarının 2023 yayınladığı derlemeyi okumalarını tavsiye etmekteyiz (54). Ayrıca, 1998 yılında insan beyinde EHN görüldüğüne dair yayınlanan ilk makalenin gerçekleştirildiği araştırma laboratuvarının baş araştırmacısı olan Fred H. Gage'nin 2025 yılı başında yayınlanan ve konunun ilk ortaya çıkışından günümüze kadar olan gelişmelere ait seçkin görüşlerini sunduğu derlemenin de konuya yeni başlayanlar için değerli bir okuma olacağı kanaatindeyiz (55).

SONUÇ

Bu derleme yazısında vurgulandığı üzere, deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen binlerce EHN araştırması önemli bir bilgi birikimi sağlamış ve yanıt bekleyen birçok bilimsel soruyu gündeme getirmiştir. Öte yandan, insan HP'sinde de yaşam boyu nörogenez olduğuna dair, henüz onlarla ifade edilebilecek kadar az yayımlanmış araştırma makalesinden elde edilen bilgiler temel ve klinik nöro-bilim araştırma alanında büyük heyecan oluşturmaktadır.

Gelinen seviye henüz insanlarda hipokampal işlevler ve EHN arasında doğrudan bağlantılar kurabilecek noktada değildir. Ancak sağlıklı ve nörodejeneratif hasarlı insan beyin bankalarından elde edilen post-mortem beyin dokularında yapılan incelemelerde EHN'nin azaldığına dair elde edilen bilgiler, aynı hastalıklarda hipokampal bağımlı ortaya çıkan klinik bulgularla dikkat çekici şekilde örtüşmektedir.

Konu hakkında araştırmalar gerçekleştirmeyi planlayan lisansüstü öğrencilerin ve genç araştırmacıların, bu genel çerçevede içerisinde araştıracakları alt konuları belirleyebilmek için hatırı sayılır bir literatür okuması yapmaları gerekmektedir. Bu derleme, EHN'nin temel basamakları ve ilişkili terminoloji, HP'nin anatomik ve sinaptik bağlantıları, insanlarda EHN ile ilişkisi olduğu düşünülen soruların cevaplanması için deney hayvanlarının uygun modeller olup olmadığı konularının üzerinde durduktan sonra insan beyinin EHN ile ilgili gelişmeleri ayrıntılı bir şekilde irdelemiştir.

Yazar katkıları

Yazarlar literatür taraması, planlama, uygulama ve yazım aşamalarına eşit derecede katkı vermiştir.

Çıkar çatışması

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Kaynak

Çalışmada herhangi bir kişi veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

1. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965;124(3):319-35.
2. Kaplan MS. Formation and turnover of neurons in young and senescent animals: an electronmicroscopic and morphometric analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;457:173-92.
3. Yücel F, Şen K, Duran O, Özcan M, Küçükgedik G. Nöroenez İnsanlarda Hayat Boyunca Devam Eder mi?. *TÖAD*. 2020; 2(1):1-4.
4. Kaptan Z, Uzum G. The Role of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Memory Function. *Turkish Journal of Neurology*. 2016; 4:149-55.
5. Ekici O ve Şimşek G. Yetişkin Memeli Beyninde Nöroenez ve Koku Duyusu ile İlişkisi. *Balıkesir Medical Journal*. 2024; 8(1):35-56.
6. Christian KM, Ming GL, Song H. Adult neurogenesis and the dentate gyrus: Predicting function from form. *Behav Brain Res*. 2020;379:112346.
7. Denoth-Lippuner A, Jessberger S. Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(4):223-236.
8. Hodge RD, Nelson BR, Kahoud RJ, Yang R, Mussar KE, Reiner SL, Hevner RF. Tbr2 is essential for hippocampal lineage progression from neural stem cells to intermediate progenitors and neurons. *J Neurosci*. 2012;32(18):6275-6287.
9. Ribeiro, F.F., Xapelli, S. An Overview of Adult Neurogenesis. In: Calzà, L., Aloe, L., Giardino, L. (eds) *Recent Advances in NGF and Related Molecules*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021; vol 1331. Springer, Cham.
10. Song J, Zhong C, Bonaguidi MA, Sun GJ, Hsu D, Gu Y, Meletis K, Huang ZJ, Ge S, Enikolopov G, Deisseroth K, Luscher B, Christian KM, Ming G, Song H. Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem-cell fate decision. *Nature*. 2012;489(7414):150-154.
11. Zhang J, Jiao J. Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis. *Biomed Res Int*. 2015;727542.
12. Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(9):a018812.
13. Artegiani B, Lyubimova A, Muraro M, van Es JH, van Oudenaarden A, Clevers H. A Single-Cell RNA Sequencing Study Reveals Cellular and Molecular Dynamics of the Hippocampal Neurogenic Niche. *Cell Rep*. 2017;21(11):3271-3284.
14. Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell*. 2016;167(4):897-914.
15. Minatohara K, Akiyoshi M, Okuno H. Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace. *Front Mol Neurosci*. 2016;8:78. Published 2016 Jan 5.
16. Schultz C, Engelhardt M. Anatomy of the hippocampal formation. *Front Neurol Neurosci*. 2014;34:6-17.
17. Fogwe LA, Reddy V, Mesfin FB. Neuroanatomy, Hippocampus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2023 Jul 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482171/>
18. Reha Erzurumlu, Gulgun Sengul, Emel Ulupinar, Chapter 7 - Limbic system, Editor(s): Reha Erzurumlu, Gulgun Sengul, Emel Ulupinar, *Human Neuroanatomy*, Academic Press, 2024, Pages 95-119, ISBN 9780323997256,
19. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015;25(23):R1116-R1121.
20. Christian KM, Ming GL, Song H. Adult neurogenesis and the dentate gyrus: Predicting function from form. *Behav Brain Res*. 2020;379:112346.
21. Oppenheim RW. Adult Hippocampal Neurogenesis in Mammals (and Humans): The Death of a Central Dogma in Neuroscience and its Replacement by a New Dogma. *Dev Neurobiol*. 2019;79(3):268-280.
22. Van Dijk RM, Wiget F, Wolfer DP, Slomianka L, Amrein I. Consistent within-group covariance of septal and temporal hippocampal neurogenesis with behavioral phenotypes for exploration and memory retention across wild and laboratory small rodents. *Behav Brain Res*. 2019;372:112034.
23. Yu RQ, Cooke M, Seib DR, Zhao J, Snyder JS. Adult neurogenesis promotes efficient, nonspecific search strategies in a spatial alternation water maze task. *Behav Brain Res*. 2019;376:112151.

24. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-1317.
25. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, Possnert G, Druid H, Frisén J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*. 2014;156(5):1072-1083.
26. Knoth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Mayer RP, Horvat V, Volk B, Kempermann G. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One*. 2010;5(1):e8809.
27. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Boström E, Westlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC, Druid H, Frisén J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013;153(6):1219-1227.
28. Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, Kril JJ, Sutherland GT. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(7):621-638.
29. Cipriani S, Ferrer I, Aronica E, Kovacs GG, Verney C, Nardelli J, Khung S, Delezoide AL, Milenkovic I, Rasika S, Manivet P, Benifla JL, Deriot N, Gressens P, Adle-Biasette H. Hippocampal Radial Glial Subtypes and Their Neurogenic Potential in Human Fetuses and Healthy and Alzheimer's Disease Adults. *Cereb Cortex*. 2018;28(7):2458-2478.
30. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555(7696):377-381.
31. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists Throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018;22(4):589-599.e5.
32. Moreno-Jiménez EP, Terreros-Roncal J, Flor-García M, Rábano A, Llorens-Martín M. Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J Neurosci*. 2021;41(12):2541-2553.
33. Gomez-Nicola D, Suzzi S, Vargas-Caballero M, Fransen NL, Al-Malki H, Cebrian-Silla A, Garcia-Verdugo JM, Riecken K, Fehse B, Perry VH. Temporal dynamics of hippocampal neurogenesis in chronic neurodegeneration. *Brain*. 2014;137(Pt 8):2312-2328.
34. Bayer R, Franke H, Ficker C, Richter M, Lessig R, Büttner A, Weber M. Alterations of neuronal precursor cells in stages of human adult neurogenesis in heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*. 2015;156:139-149.
35. D'Alessio L, Konopka H, Escobar E, Acuña A, Oddo S, Solís P, Seoane E, Kochen S. Dentate gyrus expression of nestin-immunoreactivity in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Seizure*. 2015;27:75-79.
36. Ekonomou A, Savva GM, Brayne C, Forster G, Francis PT, Johnson M, Perry EK, Attems J, Soman A, Minger SL, Ballard CG. Stage-specific changes in neurogenic and glial markers in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2015;77(8):711-719.
37. Allen KM, Fung SJ, Weickert CS. Cell proliferation is reduced in the hippocampus in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(5):473-480.
38. Galán L, Gómez-Pinedo U, Guerrero A, García-Verdugo JM, Matías-Guiu J. Amyotrophic lateral sclerosis modifies progenitor neural proliferation in adult classic neurogenic brain niches. *BMC Neurol*. 2017;17(1):173. Published 2017 Sep 6.
39. Mathews KJ, Allen KM, Boerrigter D, Ball H, Shannon Weickert C, Double KL. Evidence for reduced neurogenesis in the aging human hippocampus despite stable stem cell markers. *Aging Cell*. 2017;16(5):1195-1199.
40. Oreja-Guevara C, Gómez-Pinedo U, García-López J, Sánchez-Sánchez R, Valverde-Moyano R, Rabano-Gutierrez A, Matías-Guiu JA, González-Suárez I, Matías-Guiu J. Inhibition of neurogenesis in a case of Marburg variant multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:71-76.
41. Liu JYW, Matarin M, Reeves C, McEvoy AW, Miserocchi A, Thompson P, Sisodiya SM, Thom M. Doublecortin-expressing cell types in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):60.

42. Le Maître TW, Dhanabalan G, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H. Effects of Alcohol Abuse on Proliferating Cells, Stem/Progenitor Cells, and Immature Neurons in the Adult Human Hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(4):690-699.
43. Tartt AN, Fulmore CA, Liu Y, Rosoklija GB, Dwork AJ, Arango V, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Considerations for Assessing the Extent of Hippocampal Neurogenesis in the Adult and Aging Human Brain. *Cell Stem Cell*. 2018;23(6):782-783.
44. Gatt A, Ekonomou A, Somani A, Thuret S, Howlett D, Corbett A, Johnson M, Perry E, Attems J, Francis P, Aarsland D, Ballard C. Importance of Proactive Treatment of Depression in Lewy Body Dementias: The Impact on Hippocampal Neurogenesis and Cognition in a Post-Mortem Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(5-6):283-293.
45. Galán L, Gómez-Pinedo U, Guerrero A, García-Verdugo JM, Matías-Guiu J. Amyotrophic lateral sclerosis modifies progenitor neural proliferation in adult classic neurogenic brain niches. *BMC Neurol*. 2017;17(1):173.
46. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terres-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, Ávila J, Llorens-Martín M. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2019;25(4):554-560.
47. Seki T, Hori T, Miyata H, Maehara M, Namba T. Analysis of proliferating neuronal progenitors and immature neurons in the human hippocampus surgically removed from control and epileptic patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):18194.
48. Tobin MK, Musaraca K, Disouky A, Shetti A, Bheri A, Honer WG, Kim N, Dawe RJ, Bennett DA, Arfanakis K, Lazarov O. Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer's Disease Patients. *Cell Stem Cell*. 2019;24(6):974-982.e3.
49. Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Ávila J, Rábano A, Llorens-Martín M. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nat Protoc*. 2020;15(2):668-693.
50. Franjic D, Skarica M, Ma S, Arellano JI, Tebbenkamp ATN, Choi J, Xu C, Li Q, Morozov YM, Andrijevic D, Vrselja Z, Spajic A, Santpere G, Li M, Zhang S, Liu Y, Spurrier J, Zhang L, Gudelj I, Rapan L, Takahashi H, Huttner A, Fan R, Strittmatter SM, Sousa AMM, Rakic P, Sestan N. Transcriptomic taxonomy and neurogenic trajectories of adult human, macaque, and pig hippocampal and entorhinal cells. *Neuron*. 2022;110(3):452-469. e14.
51. Ammothumkandy A, Ravina K, Wolseley V, Tartt AN, Yu PN, Corona L, Zhang N, Nune G, Kalayjian L, Mann JJ, Rosoklija GB, Arango V, Dwork AJ, Lee B, Smith JAD, Song D, Berger TW, Heck C, Chow RH, Boldrini M, Liu CY, Russin JJ, Bonaguidi MA. Altered adult neurogenesis and gliogenesis in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Neurosci*. 2022;25(4):493-503.
52. Wang W, Wang M, Yang M, Zeng B, Qiu W, Ma Q, Jing X, Zhang Q, Wang B, Yin C, Zhang J, Ge Y, Lu Y, Ji W, Wu Q, Ma C, Wang X. Transcriptome dynamics of hippocampal neurogenesis in macaques across the lifespan and aged humans. *Cell Res*. 2022;32(8):729-743.
53. Yao J, Dai S, Zhu R, Tan J, Zhao Q, Yin Y, Sun J, Du X, Ge L, Xu J, Hou C, Li N, Li J, Ji W, Zhu C, Zhang R, Li T. Deciphering molecular heterogeneity and dynamics of human hippocampal neural stem cells at different ages and injury states. *Elife*. 2024;12:RP89507. Published 2024 Apr 12.
54. Terreros-Roncal J, Flor-García M, Moreno-Jiménez EP, Rodríguez-Moreno CB, Márquez-Valadez B, Gallardo-Caballero M, Rábano A, Llorens-Martín M. Methods to study adult hippocampal neurogenesis in humans and across the phylogeny. *Hippocampus*. 2023;33(4):271-306.
55. Gage FH. Adult Neurogenesis in the Human Dentate Gyrus. *Hippocampus*. 2025;35(1):e23655.